

Prospektive, klinische Studie
zum Einfluss serieller Kaltwasserreize
(Kneippscher Oberguss)
auf die Lungenfunktion, die Immunabwehr und
das subjektive Wohlbefinden bei gesunden
Probanden

Dissertation

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

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

von Claudia Stein
geboren am 8. Juni 1981 in Weimar

Gutachter 1: Prof.Dr.med. C. Kroegel, UKJ, Klinik für Innere Medizin I,
Erlanger Allee 101, 07740 Jena

Gutachter 2: Prof.Dr.med. Dr. med. habil. Eberhard Volger,
wissenschaftlicher Leiter Kneippärztebund e.V.
Hahnenfeldstraße 21a, 86825 Bad Wörishofen

Gutachter 3: PD Dr.med. Rainer Brenke, CA Hufeland-Klinik
Akutabteilung Naturheilverfahren, Taunusalley 5, 56130
Bad Ems

Tag der öffentlichen Verteidigung: 7. November 2011

Für meine Eltern
Sabine Stein und Dr. Harry Stein

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AG	Antigen
baseline	Vorlaufzeitraum
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
°C	Grad Celsius
CD	cluster of differentiation
CO ₂	Kohlendioxid
CrP	C- reaktives Protein
etc.	etcetera
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FEV1/IVC	Tiffeneau-Index
follow up	Nachbeobachtungszeitraum
FSU Jena	Friedrich-Schiller-Universität Jena
F _R	Frühling
Ges	Gesamtpopulation
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Gpt	Gigapartikel
HDAC	Histon-Deacetylase
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
l	Liter
Ig	Immunglobulin
kcal/Tag	Kilokalorien/ Tag
KP	Kontrollzeitpunkt
kg	Kilogramm
6-MGT	6- Minuten- Gehstest
M	Median
m	männlich
MCS	mental component score (Summenskala des psychischen Befindens)
mg	Milligramm

ml	Milliliter
min	Minute
min., Min.	minimal, Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilber (entsprechend der Wassersäule)
MTT	Medizinische Trainingstherapie
MV	Mittelwert, `mean value`
µl	Mikroliter
n	Anzahl
NK- Zellen	natürliche Killerzellen, `natural killer cells`
NKT-Zellen	natürliche Killer-T-Zellen
Nr.	Nummer
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	Kohlendioxid- Partialdruck
PaO ₂	Sauerstoff- Partialdruck
PCS	physical component score (Summenskala des physischen Befindens)
pg/ml	Piktogramm/ Milliliter
s	Sekunde
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SF 36	Medical outcome study- short form
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire
So	Sommer
Tab.	Tabelle
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
v.a.	vor allem
VC	Vitalkapazität
w	weiblich
W _i	Winter
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Einführung: Bezugnehmend auf eine Studie von K. Goedsche (2007), mit der ein positiver Einfluss serieller Kaltwasserreize in Form Kneippscher Obergüsse bei Patienten mit COPD nachgewiesen werden konnte, wird in der vorliegenden Arbeit eine vergleichende Analyse an gesunden Probanden vorgenommen. In der Patientengruppe zeigte sich anhand des Zytokinexpressionsmusters der Leitzytokine IL-4 und IFN γ eine deutliche Verschiebung der Immunlage in Richtung Th1-Reaktion.

Fragestellung: Worin unterscheiden sich Patienten mit COPD und Probanden hinsichtlich der ermittelten Parameter unter dem Einfluss serieller Kaltwasserreize in Form Kneippscher Obergüsse in Bezug auf Lungenfunktion, Immunabwehr und Befindlichkeit.

Probanden und Methodik: Das Studiendesign entsprach dem einer prospektiven, klinischen Studie. Die Beobachtungsphase umfasste insgesamt 32 Wochen. In die Studie eingeschlossen waren 17 Frauen und 8 Männer zwischen 40 und 75 Jahren. Aus organisatorischen Gründen erfolgten die Therapiedurchläufe in Kleingruppen von jeweils 5-6 Personen zu verschiedenen Jahreszeiten. Die Gesamtdauer der hydrotherapeutischen Anwendungen betrug 10 Wochen. In diesem Zeitraum erhielten die Studienteilnehmer dreimal wöchentlich einem kalten Kneippschen Oberguss von jeweils 90 sec Dauer und einer Temperatur von 12-15°C. Zusätzlich wurden eigenverantwortlich zweimal pro Woche kalte Waschungen vorgenommen. Über den Gesamtzeitraum hinweg erfolgte zu je vier Zeitpunkten die Messung der Lungenfunktion, eine Blutgasanalyse vor und nach 6-MGT, eine Blutentnahme sowie die Befragung zu Gesundheitszustand und Lebensqualität (SF36). Spirometrisch erfasst wurden VC, TLC, FEV $_1$, Tiffeneau-Index (FEV $_1$ /IVC). Die laborchemisch untersuchten Parameter umfassten **Serologie:** Leukozyten; neutrophile, eosinophile, basophile Granulozyten; BSG; CrP; Monozyten, Lymphozyten sowie das **Experimentelle Labor:** *Lymphozytensubpopulationen:* CD3 $^{+}$ -; CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$ -; CD3 $^{+}$ CD8 $^{+}$ -; CD19 $^{+}$; CD25 $^{+}$ -, CD103 $^{+}$ -; NK-, NKT-Zellen; $\gamma\delta$ -T-Zellen; Subtypen der $\gamma\delta$ -T-Zellen: V δ 1 $^{+}$, V δ 2 $^{+}$, V γ 9 $^{+}$; *Zytokine:* TNF α ; IFN γ ; IL-2; IL-4; IL-5; IL-10 aus CD4 $^{+}$ - und CD8 $^{+}$ -Zellen; *Zytokinkonzentration im Serum:* IL4; IFN γ . Zudem wurde bei den gesunden Kontrollen während der Guss-Serie die Messung und Dokumentation vegetativer Parameter (Blutdruck und Körpertemperatur) vorgenommen. Vor und nach jedem Guss wurde der Peak-Flow-Wert ermittelt.

Ergebnisse: VC und TLC stiegen im Therapiezeitraum tendenziell an, während FEV $_1$ und Tiffeneau-Index kontinuierlich abfielen. Der Abfall des Tiffeneau-Index war im Nachbeobachtungszeitraum signifikant. Während der gesamten Studie, insbesondere in der

Therapiephase, stieg die Leukozytenzahl signifikant an. Die absolute Zahl der Monozyten erhöhte sich in diesem Zeitraum um 20%, die der neutrophilen Granulozyten um 11% signifikant (Friedman $p < 0,05$) und blieben 12 Wochen nach Abschluss der Hydrotherapieserie über dem Ausgangswert. Bei den Lymphozyten erfolgte eine signifikante Erhöhung um 13% im Therapieintervall. Unabhängig von der Anzahl der beiden T-Lymphozytenpopulationen ereignete sich eine Modulation des intrazellulären Zytokinexpressionsmusters. Das Leitzytokin der Th1-Zellen, IFN γ , nahm im Serienverlauf tendenziell zu, sank aber im Nachbeobachtungszeitraum unter die Ausgangswerte ab. Bezüglich der Th2-Zellen ging die Expression des Leitzytokins IL-4 aus CD4⁺-T-Lymphozyten signifikant und aus CD8⁺-Zellen tendenziell zurück. Im gesamten Studienverlauf fiel die Anzahl der NK-Zellen (CD16/56 CD3⁻) tendenziell ab. Die NKT-Zellen (CD16/56 CD3⁺) stiegen im Therapieintervall signifikant und fielen anschließend tendenziell ab. Der Anteil an $\gamma\delta$ ⁺-T-Lymphozyten blieb über den gesamten Studienverlauf hinweg gering bei einem tendenziell leichten Anstieg bis Studienende. Deren funktioneller Subtyp, V δ 1, war in der Vorlaufphase im Blut der Probanden erhöht. Die Anteile der V δ 2- und V γ 9-Subtypen unterlagen nur geringfügigen Änderungen. Der in früheren Studien beobachtete Anstieg der CD25⁺-Zellen bestätigte sich nicht. Auch der Aktivierungsmarker CD103 blieb durch die hydrotherapeutischen Maßnahmen unbeeinflusst. Im Gusszeitraum zeigte der systolische Blutdruck einen signifikanten Abfall (Friedman $p \leq 0,05$). Die diastolischen Blutdruckwerte blieben weitgehend stabil. Die Körpertemperatur stieg bis zum Ende im Mittel um circa 0,4°C an.

Schlussfolgerungen: Serielle Kaltreize nach Kneipp wirken thermoregulatorisch, kreislaufstabilisierend und tonisierend auf den Organismus. Ein blutdrucksenkender und temperatursteigernder Effekt im Sinne einer adaptiven Harmonisierung des Vegetativums konnte nachgewiesen werden. Unabhängig von der immunologischen Ausgangslage bzw. von der Menge vorhandener Zytokine führen seriell applizierte Kneippsche Obergüsse zu einer Verschiebung der Immunabwehr in Richtung der Th1-Reaktion. Die Modifizierung des intrazellulären Zytokinexpressionsmusters spezifischer Abwehrzellen vollzog sich im defizienten Immunsystem analog dem gesunden. Morphologische Anpassungsmechanismen (Erhöhung/Verminderung von Zellzahlen) erfolgen in Abhängigkeit von der Immunlage. Ein direkter Einfluss Kneippscher Hydrotherapie auf die spirometrisch erfassten Lungenfunktionsparameter konnte nicht nachgewiesen werden.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I-II
Zusammenfassung	III-IV
1. Einleitung	1
1.1. Naturheilkunde im kulturhistorischen und gesundheitspolitischen Kontext	1
1.2. Das salutogenetische Prinzip	4
1.3. Die Klassifizierung der Naturheilverfahren	6
1.4. Die Hydrotherapie als klassisches Naturheilverfahren	7
1.5. Die Bedeutung der Naturheilverfahren bei COPD	9
1.6. Das Reiz-Reaktions-Regulations-Prinzip	14
1.7. Die Wirkungsphysiologie hydrotherapeutischer Kaltreize	17
1.8. Zielstellung	21
2. Probanden und Methode	22
2.1. Probanden	22
2.2. Methode	23
2.2.1. Studiendesign	23
2.2.2. Der Kneippsche Oberguss	25
2.2.3. Laborparameter	26
2.2.4. Durchflusszytometrie	27
2.2.5. Lungenfunktionsmessung und Blutgasanalyse	30
2.2.6. Lebensqualität	32
2.2.7. Statistik	33
3. Ergebnisse	34
3.1. Veränderung der Zielparameter im Serienverlauf	34
3.1.1. Lungenfunktion	34
3.1.1.1. Spirometrie-Parameter	34
3.1.1.2. Blutgasanalyse	37
3.1.2. Routinelabor	42
3.1.2.1. C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit	42
3.1.2.2. Leukozyten und Differentialblutbild	43
3.1.2.3. Differentialblutbild/ Anteile der Leukozyten	44

3.1.3. Experimentelles Labor	49
3.1.3.1. Lymphozytensubpopulationen	49
3.1.3.2. Intrazelluläre Zytokinexpression	64
3.1.3.3. Zytokinkonzentration im Serum	77
3.2. Veränderungen der Zielparameter vor und nach jedem Oberguss	77
3.2.1. Expiratorischer Spitzenfluss (Peak-Flow)	77
3.2.2. Veränderung vegetativer Parameter während der Gussserie	79
3.2.2.1. Blutdruck	79
3.2.2.2. Körpertemperatur	81
3.3. Beurteilung der Lebensqualität	83
3.3.1. SF 36	83
4. Diskussion	86
4.1. Vergleich der Ausgangslage von Patienten mit COPD und Probanden	88
4.1.1. Strukturmerkmale	88
4.1.2. Unterschiede und Veränderung der Lebensqualität	89
4.1.3. Lungenfunktion	90
4.2. Veränderungen der Lungenfunktionsparameter im Studienverlauf	91
4.2.1. Blutgasanalyse	93
4.2.2. Veränderungen der Blutgase im Verlauf	94
4.3. Serologie	94
4.3.1. Veränderungen der Blutparameter	95
4.3.1.1. Leukozyten	95
4.3.1.2. Differentialblutbild und Zytokinstatus	99
4.4. Verhalten von Blutdruck und Körpertemperatur während der Therapiephase	112
4.5. Infekthäufigkeit	115
4.6. Saisonale Unterschiede	115
5. Schlussfolgerungen	118
6. Literaturverzeichnis	120
7. Anhang	129
7.1. Erhebungsmaterialien	129
7.2. Danksagung	139
7.3. Lebenslauf	141
7.4. Eidesstattliche Erklärung	143

1. Einleitung

1.1. Naturheilkunde im kulturhistorischen und gesundheitspolitischen Kontext

„Naturheilverfahren sind (nach Intensität und zeitlicher Abfolge optimierte) Anwendungen von ‹‹naturbestimmten Mitteln und Prozesse››, die unmittelbar über die Sinne gespürt, erfahren und erlebt werden und entsprechende körperlich spürbare oder psychisch erlebbare Reaktionen auslösen.“ (Definition der Naturheilverfahren nach Uehleke und Uhlemann) [2]

Die „klassischen“ Naturheilverfahren als ein Teil der Naturheilkunde stellen eine Möglichkeit dar, die Methoden der konventionellen Medizin zu unterstützen, komplementär zu ergänzen oder auch als rationale Alternative zur sogenannten Schulmedizin (vornehmlich bei chronifizierten Funktionsstörungen und Schmerzkrankheiten) zu fungieren. Sie haben sich heute in der medizinischen Praxis weitgehend etabliert.

Um die Bedeutung der Naturheilkunde für die moderne Medizin zu erfassen, muss sie im geschichtlichen und gesellschaftlichen Kontext wahrgenommen werden. In Zeiten des rasanten medizinischen Fortschritts ist die Relevanz historischer und soziologischer Bezüge für den Umgang mit Gesundheit und Krankheit manifest geworden. Eine eindeutige Begriffsdefinition für „Naturheilkunde“ existiert wohl deshalb nicht, weil unter den Fachvertretern ebenfalls keine Einigkeit bezüglich theoretischer Konzepte und Ideen herrscht. Die Naturheilkunde vereint seit jeher Naturwissenschaften und Geisteswissenschaften, vor allem die Philosophie, gleichermaßen in sich. Sie sieht das Individuum als ein ganzheitlich funktionierendes System und bezieht dabei sozialmedizinische, verhaltenswissenschaftliche sowie philosophische Aspekte mit ein. Eine rein naturwissenschaftliche Sichtweise auf die Medizin könnte die Dimensionen der Gesundheit des Menschen, bzw. des Menschseins mit seinen bionomen Bezügen, nicht vollständig erfassen [3].

Im **17. Jahrhundert** vollzog sich die Ablösung von den klassischen antiken und arabisch-mittelalterlichen Autoritäten der Universitätsmedizin. Neu hinzugewonnene Erkenntnisse in anderen Naturwissenschaften veränderten das Verhältnis der Mediziner zur Natur [4]. Die Humanisten der Renaissance vertraten die Auffassung, dass die Natur über alles herrsche und der „Heiler“ sie zu kennen und ihr zu dienen hatte [5]. Die Anhänger *Paracelsus'* (1493-1542) sahen den Menschen als Teil der Natur und stellten bei der Suche nach der Krankheitsursache Intuition und Moral in

den Vordergrund [3]. *Descartes (1596-1650)* wiederum verbreitete die Lehre vom Cartesianismus. Dem cartesianischen Prinzip entspricht eine mechanistische Auffassung von Krankheit, Rationalismus und Disziplin. Der Mensch wird herausgehoben aus seiner natürlichen Umwelt. Für Descartes stand dabei die Trennung von Körper und Geist im Vordergrund, was von Vertretern der Naturheilkunde auch als „dualistischer Sündenfall“ bezeichnet wird. Einzig die Zirbeldrüse sei imstande, eine Vereinigung von Körper und Seele herzustellen (Zirbeldrüsentheorie). In Abgrenzung von Descartes Theorie der zwei Substanzen entwickelte *Spinoza* die Theorie des psychophysiologischen Zusammenhanges. Er betrachtete Körper und Seele als identisches Konstrukt ein und desselben Einzelwesens, des Menschen [6].

Das **18. Jahrhundert** gilt aus geistesgeschichtlicher Sicht als Zeitalter der Aufklärung. Im Vordergrund standen vernunftgelenkte Erfahrungsbildung sowie Empirismus und Rationalismus durch geordnetes Beobachten und Experimentieren. Die Ideen dieser wissenschaftshistorisch bedeutenden Epoche beeinflussen das ärztliche Denken und Handeln bis heute [4]. Die Promotoren der klassischen Naturheilverfahren (Hahn, Hoffmann, Hufeland) prägten diese Epoche.

Im **19. Jahrhundert** kam es in der Medizin schließlich zu einer tiefgreifenden Trennung von den Geisteswissenschaften, die mit einem zunehmenden Verlust an historisch-theoretischem Interesse einherging. Die fortschreitende Ökonomisierung des gesellschaftlichen Lebens brachte im Zuge der Industrialisierung wissenschaftliche, berufliche und religiöse Gegenbewegungen hervor. Genannt sei hier nur die Glaubensrichtung der Adventisten, die Enthaltensamkeit und Vegetarismus lehrten und die Vorzüge der hydrotherapeutischen Behandlung priesen [5]. Auch in der Medizin keimten erneut Auseinandersetzungen zwischen zwei ideologisch ungleichen Lagern auf. In der neueren Naturheilkunde bildeten überwiegend medizinische Laien mit einem Sinn für praktische Vernunft und einem naturistischen Weltbild den Kreis derer, die sich alternativmedizinischen Methoden zuwandten. Von Vertretern der sogenannten „Schulmedizin“ wurden sie lange Zeit abgelehnt und juristisch verfolgt. Die Errichtung eines Lehrstuhls für Naturheilkunde im Jahre 1924 an der Berliner Charité sowie vorübergehend auch in Jena (Prof. Emil Klein 1923-1933 Lehrstuhlinhaber) markierte den Beginn der naturheilkundlichen Lehre als akademische Fachdisziplin [3]. Von den medizinischen Fakultäten wurde die Naturheilkunde jedoch kaum toleriert und als unwissenschaftlich abgelehnt. Dieser Zwiespalt hat sich bis in die Gegenwart weitgehend fortgesetzt. Die Installationen

von 6 Professuren für Naturheilkunde in Deutschland sind allesamt Stiftungslehrstühle. Ungeachtet dessen findet sich in der medizinischen Praxis stets eine Verflechtung aus objektiver und emotionaler Betrachtungsweise. Unger (2007) sieht in der Medizin eine Kulturleistung, die ausdrückt, wie eine Gesellschaft dem Menschen gegenüber eingestellt ist [7].

Die Dominanz der Hochschulmedizin bis in die heutige Zeit hinein gründet ohne Zweifel auf ihren nützlichen Errungenschaften für die menschliche Gesellschaft. Mit dem postmaterialistischen Wertewandel jedoch vollzog sich eine Trendwende. Das öffentliche Interesse an Naturheilverfahren hat in den letzten Jahren besonders in den Industriestaaten deutlich zugenommen, sowohl vonseiten der Bevölkerung als auch der Vertreter der Ärzteschaft. 2008 favorisierten 80% der Patienten und 60% der Ärzte Naturheilverfahren bei adäquaten Indikationen [2]. Einerseits hat sich durch die schrittweise Entfremdung des modernen ökonomisierten Menschen von der Natur ein Verlust der Erlebnis- und Wahrnehmungsfähigkeit herausgebildet. Andererseits fühlen sich Patienten mit komplexen psychosomatischen Störungen (z.B. Fibromyalgiesyndrom) durch die Methoden der Schulmedizin häufig missverstanden bzw. ignoriert; neben der Suche nach Bewältigungsstrategien entsteht auch ein Bedürfnis nach Anteilnahme, das durch eine Wissenschaft des Mess- und Objektivierbaren allein nicht befriedigt werden kann. An dieser Stelle wird die Naturheilkunde mit ihrem geisteswissenschaftlichen Ansatz zu einem unverzichtbaren Bestandteil der modernen Medizin. Einer der Nestoren der klassischen Naturheilkunde in Deutschland, Prof. Malte Bühring (1997), beschreibt den Mangel an sozialer und emotionaler Kompetenz als den eigentlichen Risikofaktor für die persönliche Gesundheit [3]. Vom Standpunkt rein naturwissenschaftlichen Denkens aus lässt sich die Komplexität der daraus resultierenden krankhaften körperlichen und seelischen Störungen weder adäquat erfassen noch wirksam therapieren. Dies kommt zustande durch den fehlenden Bezug zu Kultur, Tradition und Religion des Menschen in der modernen Medizin [7]. Diese Mehrdimensionalität aber ist es, die dem Menschenbild einer patientengerechten Medizin entspricht, wie es in der Naturheilkunde vorherrscht und in der Physiologie gelehrt wird [8].

Nicht zuletzt angesichts der demographischen und kulturellen Entwicklung werden komplementärmedizinische Methoden heute zunehmend gesundheitspolitisch relevant. Es entsteht dabei eine Möglichkeit zur finanziellen Entlastung sowie zur Förderung von Eigenverantwortung und Autonomie des Einzelnen. Bei der Wahl von Diagnose- und Therapieform setzen Patienten in wachsendem Maße auf ihr

Selbstbestimmungsrecht. So hat in den vergangenen Jahren die Selbstmedikation bei medizinischen Laien stark zugenommen; es herrscht heute ein breites Angebot an naturheilkundlichen Produkten sowie Verfahren [2]. Wissenschaftlich wird der Einsatz von Naturheilverfahren vor allem wegen der mangelnden Evidenzbasierung kritisiert. Seit einigen Jahrzehnten aber beschäftigen sich Vertreter der Naturheilkunde mit der systematischen, wissenschaftlichen Aufarbeitung komplementärmedizinischer Verfahren. Juristische Festlegungen gebieten einen wissenschaftlichen Nachweis ihrer Wirksamkeit - nicht zuletzt auch für einen bedenkenlosen Einsatz. Alternative Behandlungsmethoden werden nur dann in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) eine positive Empfehlung abgegeben hat. Für die Krankenversicherungen stellen Naturheilverfahren bei der Suche nach preiswerten Therapieverfahren eine lohnende Alternative dar. Sofern von einem Vertragsarzt verordnet, kommen inzwischen viele Krankenkassen für die Kosten naturheilkundlicher Behandlungen auf [2].

Im Rahmen präventiver Maßnahmen kommt schließlich die edukatorische Funktion der Komplementärmedizin zur Geltung. Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und Bluthochdruck, können, sofern ihre Ursache in der Lebensweise (negative Stressoren, Fehlernährung, Mangelbewegung) begründet liegt, durch die Methoden der klassischen Naturheilverfahren positiv beeinflusst oder gar vermieden werden. Trotz noch mangelnder Akzeptanz vonseiten der (Hoch-) Schulmedizin birgt die Naturheilkunde ein enormes gesunderhaltendes Potential und ist damit von hohem volkswirtschaftlichen Nutzen.

1.2. Das salutogenetische Prinzip

Um Gesundheit in all ihren Dimensionen verstehbar zu machen, genügt es nicht, sie nach objektiven Maßstäben zu bewerten. Die Komplexität des menschlichen Individuums erfordert eine umfassendere Betrachtungsweise. Nach der „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF) wird die Funktionalität des Individuums definiert als ein Zusammenspiel von Körperfunktionen, Körperstrukturen, Umweltfaktoren, Aktivitäten und Teilhabe sowie persönlichen Faktoren [9]. Die konventionelle Medizin handelt nach dem pathogenetisch ausgerichteten Prinzip. Durch chirurgische oder pharmakologische Interventionen entfernt sie Krankhaftes und reguliert gestörte Funktionen (Eliminatio, substitutio, directio) [10]. In der Akut- sowie in der Langzeittherapie vieler Erkrankungen hat sich dieses Konzept bewährt.

Die Entwicklung potenter Arzneimittel schreitet stetig voran. Nebenwirkungen treten dabei immer seltener auf. Welchen Beitrag kann nun die naturheilkundliche Medizin dazu leisten?

Im Rahmen konventioneller Behandlungsmethoden bei chronischen Erkrankungen mangelt es an der Ausbildung körpereigener Bewältigungsstrategien. Häufig nehmen Patienten die Möglichkeit der eigenen Einflussnahme nicht wahr oder sind nicht bereit zu gesundheitsförderndem Verhalten. Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, die durch gesundheitsorientiertes Verhalten vermieden werden könnten. Laut großangelegter Studien, wie beispielsweise der EPIC-Studie, können bis zu 90% aller Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen, circa 60% aller Krebserkrankungen und über 50% der chronischen Schmerzerkrankungen auf einen ungesunden Lebensstil zurückgeführt werden. Seit über einem Jahrhundert beschäftigt sich die Naturheilkunde mit diesen Sachverhalt [10]. Die gesellschaftspolitische Aufgabe der Prävention und Gesundheitsförderung kann jedoch an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden, da sie nur im weitesten Sinne Gegenstand dieser Arbeit ist.

Die dem Präventionsgedanken anhaftende Auffassung von gesundheitsorientiertem Verhalten aber entspricht dem salutogenetischen Prinzip. Antonovsky stellte 1987 in seinem Modell der **Salutogenese** die Überlegung an, *„dass der Gesundheits- bzw. Krankheitszustand eines Menschen wesentlich durch eine individuelle, mentale Einflussgröße bestimmt wird, nämlich durch die Grundhaltung des Individuums gegenüber der Welt und dem eigenen Leben.“* (Antonovsky 1987). Diese Grundhaltung wird als **Kohärenzgefühl** bezeichnet und bildet den Ausgangspunkt für einen effektiven Therapieansatz im Sinne der Ressourcenförderung, wobei Antonovsky selbst kein Handlungskonzept dafür liefert. Das Kohärenzgefühl ist ein bestimmender Faktor im Hinblick auf die autoregulativen Kompetenzen des menschlichen Organismus, der im Laufe des Lebens einer stetigen Entwicklung unterworfen ist. Kindliche Prägung und Charaktereigenschaften beeinflussen die spätere Fähigkeit zur Konfliktbewältigung und Problemlösung [11]. Über eine Stärkung des Kohärenzgefühls kann es letztendlich gelingen, vorhandene Ressourcen zu aktivieren. Dies wird dann notwendig, wenn die Funktionssysteme des Organismus durch biochemische, physikalische oder psychosoziale Stressoren überfordert oder gestört sind und mittels medikamentöser Therapie in erster Linie auf die Symptome und nur bedingt auf die Krankheitsursache Einfluss genommen werden kann. Dies gilt in besonderem Maße für chronische Erkrankungen. Um die

Selbstbestimmung und Selbstkompetenz zu stärken, scheint es deshalb sinnvoll, den Patienten aktiv in den Gesundungsprozess einzubeziehen [12].

1.3. Die Klassifizierung der Naturheilverfahren

Die Vielzahl theoretischer Konzepte und Erklärungsmodelle führte in der Vergangenheit teilweise zu einer konfusen und damit nicht lehr- und lernbaren Verwendung von Begriffen und erschwerte zusätzlich den Zugang zu alternativmedizinischen Methoden. Noch heute taucht in der Literatur eine Vielzahl unscharfer Sammelbegriffe auf. Mit der Etablierung der Naturheilkunde als akademische Wissenschaft gab es daher immer wieder Versuche einer Strukturierung und Klassifizierung der Naturheilverfahren und ihrer Methoden mit dem Ziel einer Abgrenzung von nicht anerkannten medizinischen Verfahren und der Wahrung der Seriosität gegenüber der medizinischen Fachwelt. Die mangelnde Akzeptanz der Naturheilverfahren durch die Vertreter der analytisch forschenden Medizin regte bereits die Naturheilkundler des 19. Jahrhundert zu einer Systematisierung und Weiterentwicklung alternativmedizinischer Methoden an. Unter ihnen waren Persönlichkeiten wie Johann Siegmund Hahn (1696-1773), Christof Wilhelm Hufeland (1762-1836), Samuel Hahnemann (1755-1843), Vinzenz Prißnitz (1799-1851), Lorenz Gleich (1798-1865), Sebastian Kneipp (1821-1897) und Wilhelm Winternitz (1834-1917). Sie alle ebneten den Weg für die in ihrer heutigen Form angewandten Verfahren (siehe Tabelle 1).

Der Umgang mit komplementärmedizinischen Maßnahmen erfordert nicht zuletzt einen ständigen Wirksamkeitsnachweis anhand klinischer Studien. Nur so können sich alternative Verfahren dauerhaft in der medizinischen Wissenschaft und Praxis etablieren. Aus diesem Grund erfolgte in den vergangenen Jahrzehnten eine schrittweise wissenschaftliche Aufarbeitung, die gegenwärtig nicht abgeschlossen ist.

Tab. 1: Klassifizierung der Naturheilverfahren

klassische Naturheilverfahren	Hydro-, Phyto-, Bewegungs-, Ernährungs-, Ordnungstherapie („Kneipp-Säulen“) Massage, aus- und ableitende Verfahren
naturheilkundliche Therapien	Neuraltherapie, mikrobiologische Therapie („Darmsanierung“)
eigenes medizinisches System	Homöopathie, TCM, Ayurveda
wissenschaftlich nicht anerkannte Verfahren	Bachblüten, Bioresonanz, Sauerstoff- Mehrschritt-Therapie (SMT), Hämatogene Oxidationstherapie (HOT), biochemie nach Schüssler, Zelltherapie, Elektroakupunktur nach Voll (EAV)
Paramedizin	Geistheilung, Astromedizin, Wünschelrute, Pendel

(Quelle: C. Uhlemann, Grundwissen Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren; S.136)

1.4. Die Hydrotherapie als klassisches Naturheilverfahren

Heute sind die Methoden der klassischen Naturheilverfahren weitestgehend wissenschaftlich anerkannt und akzeptiert. Ihre Wirksamkeit konnte in den vergangenen Jahrzehnten durch zahlreiche Studien belegt werden. Die in ihrer gegenwärtigen Form angewandten Naturheilverfahren gehen in ihrer Entstehung zurück auf den schwäbischen Pfarrer und Seelsorger, **Sebastian Kneipp** (1821-1897), der zusammen mit dem Arzt Dr. Baumgarten die Hydrotherapie als „Kneipptherapie“ wesentlich voranbrachte und in breiten Bevölkerungsschichten fest etablierte [2]. Im Therapiekonzept nach Kneipp werden die fünf Komponenten der klassischen Naturheilverfahren als „**Kneipp-Säulen**“ bezeichnet. Dazu zählen:

- *Hydrotherapie*
- *Bewegungstherapie*
- *Ernährungstherapie*
- *Phytotherapie*
- *Ordnungstherapie*

Die Hydrotherapie hat in der angewandten Medizin einen hohem Stellenwert. Wasser ist aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften vielseitig einsetzbar. Seine spezifischen Wirkfaktoren machen es zu einem besonderen Bestandteil der

Reiztherapie. Durch Änderung des Aggregatzustandes kann es sowohl in gasförmiger als auch in flüssiger oder fester Form angewandt werden. In engem Zusammenhang damit steht die **thermische** Wirkung des Wassers. In Abhängigkeit von der Körperoberfläche wird die Wassertemperatur als warm, kalt oder der Hauttemperatur entsprechend neutral empfunden. Innerhalb dieses thermoneutralen Bereiches (Indifferenztemperatur) ist der Körper keinem relevanten thermischen Reiz ausgesetzt, obwohl die Körperschale mitunter deutliche Temperaturschwankungen aufweist [13]. Mit steigendem Energieumsatz bei vermehrter körperlicher Aktivität sinkt die Indifferenztemperatur. Somit muss sie faktisch als ein individuelles Merkmal betrachtet werden; der Standard-Indifferenzwert im Wasser liegt bei 34-36 °C [14]. Ober- bzw. unterhalb dieses Temperaturbereiches treten im Körper in Abhängigkeit von Reizintensität, -dauer sowie Größe und Ort der Applikationsfläche physiologische Reaktionen auf. Die Reizintensität kann entsprechend der Temperaturbereiche „sehr kalt“ (10-15 °C), „kühl bis lau“ (23-33 °C), „indifferent“ (34-36 °C), „warm“ (37-38 °C), „sehr warm“ (39-40 °C) oder „heiß“ (41-44 °C) variiert werden [14]. Insbesondere die Anwendungen mit kaltem Wasser machen den thermischen Wirkfaktor für die Hydrotherapie so bedeutsam. Nicht zuletzt aus diesem Grund sind hydrotherapeutische Kaltreize heute untrennbar mit den Begriffen „Abhärtung“ und „Kneipptherapie“ verbunden [1, 2].

Einen starken **mechanischen** Reiz stellt der hydrostatische Druck dar, der besonders bei einem Vollbad zur Geltung kommt. Dabei kann es zu einer Verschiebung des Blutpools von 700-800 ml aus den Kapazitätsgefäßen der Beine in den intrathorakalen Raum kommen. Flüssigkeit wird aus dem Gewebe verdrängt und der venöse Rückstrom zum Herzen enorm verstärkt, was mit einer hohen Kreislaufbelastung einhergeht. Reflektorisch kommt es zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens um 5-25%. In der Folge tritt eine „Badediurese“ auf [10]. In milderer Form wird die mechanische Wirkung des Wassers als Reizfaktor bei Anwendungen mit dem Tuch (Abklatschungen, Reibungen), bei Bürstungen und der Unterwasserdruckstrahlmassage (UWM) eingesetzt.

Die **chemischen** Reize des Wassers kommen äußerlich typischerweise durch Bäderzusätze, wie Schwefel, Sole oder CO₂, zum Einsatz. Zur inneren Anwendung dienen Natrium- und Magnesiumsulfatwässer bei gastrointestinalen Störungen oder Kalziumsulfatwässer bei Hyperurikämie. Kalziumeisensulfatwässer können zur Hebung des Plasmaeisenspiegels eingenommen werden. Als Heilwasser gilt ein natürliches Mineralwasser mit einem Gehalt von mindestens 1g gelöster Stoffe in

1 Liter Wasser [15]. Dabei lösen die Inhaltsstoffe den chemischen Reiz aus und verwandeln ihn in elektrophysiologische Impulse. So stimuliert das CO₂ beispielsweise die Warmrezeptoren der Haut, während es die Kaltrezeptoren hemmt [10]. Daneben wirkt Kohlendioxid lokal hyperämisierend durch Freisetzung von Acetylcholin. Auch ätherische Öle kommen vielfach zum Einsatz.

Die **elektrische** Leitfähigkeit des Wassers wird in Kombination mit Strom für die Physiotherapie zu einem bedeutsamen Faktor. In Form hydrogalvanischer Teil- und Vollbäder wird das Wasser selbst als Elektrode genutzt, indem es sich optimal der Körperoberfläche anlegt. Zwei- und Vierzellenbäder sind weitere Beispiele für die Verbindung von Elektro- und Hydrotherapie [10].

Andere Eigenschaften, wie Auftrieb und Reibungswiderstände werden bevorzugt in die Bewegungstherapie integriert. Dort dienen sie der Bewegungserleichterung und Muskelkräftigung.

1.5. Die Bedeutung der Naturheilverfahren bei COPD

Rehabilitative Maßnahmen sind heute zu einer entscheidenden Therapiekomponente der chronisch obstruktiven Bronchitis geworden. Die Langzeittherapie der stabilen COPD umfasst regelhaft sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Behandlungsverfahren. Anticholinergika und/ oder β_2 -Sympathomimetika sind als Bedarfsmedikation unverzichtbar. Dennoch bleibt der langfristige Krankheitsprozess durch die Pharmakotherapie nachweislich unbeeinflusst. Der Einsatz inhalativer Kortikosteroide wird in der Langzeittherapie der COPD (GOLD III, IV) als symptomorientierte Behandlungsmethode seit langem angewandt, zeigt jedoch eine schlechtere Wirksamkeit als bei Asthmapatienten. Eine Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden ist daher nicht indiziert [16]. Kortikosteroide verbessern die Ansprechbarkeit der β_2 -Adrenorezeptoren und wirken auf diese Weise deren entzündungsbedingter Herabregulierung entgegen [17]. Damit senken sie auch die Exazerbationsrate. Auf molekularer Ebene aktivieren Kortikosteroide die Transkription antiinflammatorischer Gene, worin die Histon-Deacetylase (HDAC) involviert ist. Durch Zigarettenrauch und oxidativen Stress wird dieses Enzym gehemmt und somit die Resistenz gegenüber inhalativen Steroiden gefördert [18]. Das chronisch geschädigte Lungengewebe ist einem permanenten oxidativen Stress ausgesetzt, hervorgerufen durch radikale Sauerstoffmetabolite, die einerseits von endogenen Phagozyten und anderen Zelltypen gebildet werden, andererseits durch Luftverunreinigung und Zigarettenrauch entstehen [19]. Oft stellt auch der anhaltende

Zigarettenkonsum der Patienten während der Therapiephase ein Problem dar. Gelingt es also nicht, bei chronisch kranken Patienten ein Umdenken anzuregen, bleibt das potenteste pharmakologische Therapeutikum ein vergeblicher Versuch, den Krankheitsprozess auf Dauer positiv zu beeinflussen. An dieser Stelle muss die Notwendigkeit des Einsatzes nichtmedikamentöser Behandlungsmethoden betont werden, die heute in der Therapie chronischer Leiden zusehends an Bedeutung gewinnen. Bernatzky et al. (2007) haben Modelle und Bewältigungsstrategien beschrieben, die zur Therapie bei chronischen Schmerzpatienten eingesetzt werden können. Das Konzept lässt sich in gewisser Weise auf chronische Beschwerden generell übertragen. Dabei gilt es, die Selbstkompetenz des Patienten zu stärken und so Bedingungen zu schaffen, unter denen eine Selbstorganisation des biopsychosozialen Systems Mensch möglich ist. In engem Zusammenhang damit steht die Ausbildung des Kohärenzgefühls, das durch bewusstes Hinwenden zu den verbliebenen Ressourcen gefördert werden kann [20].

Elementarer Bestandteil bei der Prävention von Exazerbationen sowie der Verbesserung der Lungenfunktion und der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten ist die physikalische Therapie. Dabei stehen **Bewegungstherapie** sowie Atemgymnastik und Körperwahrnehmungsschulung im Vordergrund. Körperliche Aktivität war bei der Behandlung der respiratorischen Insuffizienz lange Zeit umstritten. Noch in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts vertrat man die Ansicht, Kranke müssten geschont und möglichst wenig belastet werden. Für die üblichen Methoden der zeitgenössischen Praxis soll hier nur der Verweis auf die täglichen Liegekuren in „Der Zauberberg“ von Thomas Mann dienen.

Die Effizienz körperlichen Trainings bei Patienten mit COPD ist durch zahlreiche Studien gut belegt und somit eine essentielle Therapiesäule. Besonders hinsichtlich der FEV₁ scheinen die Patienten von körperlichem Training eminent zu profitieren. Randomisierte, kontrollierte Studien belegen Trainingseffekte bei COPD-Patienten aller Schweregrade [21]. Laut aktueller Leitlinie zur Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem gelten die Erfolge körperlichen Trainings als gesichert und haben sich als wirksame Komponente eines langfristigen Managements der COPD in der pneumologischen Rehabilitation etabliert (siehe Tabelle 2). Ein Aspekt, der körperliches Training als Therapiebestandteil unverzichtbar macht, ist die Skelettmuskeldysfunktion, die mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung zu einem direkten Verlust von Skelettmuskelmasse, speziell an den Waden und Oberarmen, führt. Gosker et al.

(2008) fanden heraus, dass sich in der Muskulatur ein Shift von Typ I- zu Typ II-Fasern vollzieht [22]. Damit schwindet die Belastbarkeit und letztendlich die Fähigkeit, sich aktiv zu bewegen. Dieser circulus vitiosus kann jedoch mithilfe von Ausdauertraining (Gehen, Nordic Walking, Ergometertraining, MTT) und Atemübungen durchbrochen werden [10, 19].

Ergänzend dazu ist das Krafttraining eine wesentliche Komponente des Therapiekonzeptes. Durch neuromuskuläre Adaptation können die Patienten rasch ihre Krafftähigkeit verbessern. Eine Muskelhypertrophie entwickelt sich erst nach mehreren Wochen regelmäßigen Trainings [23]. Kürzlich konnte an der Ruhrlandklinik Essen anhand eines 3-wöchigen Trainingsprogramms bei Patienten mit stabiler COPD (GOLD II-IV) ein signifikanter Anstieg der FEV₁ nachgewiesen werden. Inhalt des Programms war ein Kraft- und Ausdauertraining (Treppensteigen) mit 3 Übungseinheiten pro Woche von jeweils 90 Minuten Dauer. Die Patienten erfuhren neben einer Steigerung der Belastbarkeit eine Linderung von Dyspnoe und Ermüdbarkeit [24].

Tab. 2: Gesicherte positive Effekte der pneumologischen Rehabilitation

Nutzen	Evidenzgrad
gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit	A
Abnahme der Atemnot	A
Steigerung der krankheitsspezifischen Lebensqualität	A
Reduktion der Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten	A
Abnahme von COPD assoziierter Angst und Depression	A
Kraft- und Ausdauertraining der oberen Extremität verbessert die Funktion der Arme	B
positive Effekte eines Trainingsprogramms überdauern die Trainingsperiode	B
Lebensverlängerung	B
Atemmuskeltraining ist effektiv, insbesondere in Kombination mit einem allgemeinen körperlichen Training	C
psychoziale Intervention ist hilfreich	C

(Quelle: Vogelmeier C et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga... 2007; 61: e1- e40)

Die chronischen Entzündungsvorgänge im Bronchialsystem von Patienten mit COPD gehen mit einer systemischen Inflammation einher. Im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen zeigen diese Patienten signifikant erhöhte Plasmaspiegel von C-

reaktivem Protein, Fibrinogen, Leukozyten, TNF α und IL-8. Zudem kann die T-Zell-Immunität beeinträchtigt sein [25]. Die systemische Belastung und die gesteigerte Atemtätigkeit führen zu einem erhöhten Energieverbrauch sowie einem Ungleichgewicht im Proteinumsatz und Hormonhaushalt [19]. Durch die kontinuierliche Verringerung von Fett- und Muskelmasse entsteht ein krankheitsassoziierter Gewichtsverlust. Die Patienten neigen aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes nicht selten zu Mangel- und Fehlernährung. Die Atrophie der Atemmuskulatur führt zu einer Einschränkung der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Lungenfunktion [21]. Auch Kau- und Geschmacksstörungen spielen bei der unzureichenden Nahrungszufuhr eine Rolle. Geschmacksstoffe sind oftmals hydrophilen Charakters. Durch ständige Mundatmung leiden die Patienten häufig unter einem trockenen Mund, was in der Folge zu einem gestörten Geschmackserlebnis führt [26]. Weiterhin leiden die Patienten unter vorzeitigem Sättigungsgefühl, Fatigue oder Übelkeit. Psychosoziale Faktoren (Depression, Angst, Einsamkeit) kommen erschwerend hinzu. In der Vergangenheit ist eine Vielzahl von Ernährungskonzepten zum Kostaufbau bei COPD erstellt worden. Doch die Umsetzung in die klinische Praxis gestaltet sich aufgrund mangelnder Motivation seitens der Patienten oft problematisch. Desweiteren gab es Versuche, dem fortschreitenden Gewichtsverlust medikamentös zu begegnen. So führen β -Blocker nachweislich zu einer Gewichtssteigerung [27]. Schließlich bleiben diese Maßnahmen nur Therapieansätze, die es weiter zu untersuchen gilt. Gegenwärtig existieren sehr wenige qualitativ hochwertige randomisierte Studien zur Effizienz der **Ernährungstherapie** bei COPD. Eindeutig positive Effekte auf Belastbarkeit und Lungenfunktion waren bisher nicht nachweisbar [28, 29].

Da Mangelernährung einen unabhängigen negativen Prognosefaktor darstellt, ist die frühzeitige ernährungstherapeutische Intervention von eminenter Bedeutung. Bei Vorliegen einer respiratorischen Globalinsuffizienz wirkt sich eine fettreiche Ernährung günstig aus, wohingegen sich Patienten ohne Hypoxämie eher kohlenhydratreich ernähren sollten. Neuere Untersuchungen zeigen, dass sich eine kalorisch geringere Zufuhr an Zusatznahrung günstiger auf Dyspnoe, FEV₁ und Lebensqualität der Patienten auswirkt als hohe Energiezufuhr. Beispielsweise konnte unter einer 2-jährigen täglichen Substitution mit 400 kcal/Tag eines n-3 Fettsäurereichen Supplements die Dyspnoe und die arterielle O₂-Sättigung im 6-Minuten-Gehtest verbessert werden [30]. Generell empfiehlt sich eine mediterrane Kost in

Verbindung mit frischem Gemüse und ungesättigten Fettsäuren (Omega-3-Fettsäuren in Hering, Lachs, Makrele). Nicht zuletzt stärkt eine bedarfsgerechte Zufuhr von Nährstoffen die Immunität und ist aus naturheilkundlicher Sicht daher ein bedeutender Faktor in der Therapie von Patienten mit COPD. Daneben kann auch das Heilfasten einen Einfluss auf verschiedene Stoffwechselfparameter haben und Veränderungen auf immunologischer Ebene hervorrufen.

Durch den Einsatz pflanzlicher Heilmittel in Form ätherischer Öle, Tees oder Pastillen kann durch **Phytotherapie** eine Linderung der Beschwerden erreicht werden. Expektorierende, sekretolytische und sekretomotorische Wirkung haben Primelwurzel- und Efeublätter. Bei trockenem Husten kommen eher schleimhaltige pflanzliche Drogen zur Anwendung, wie Eibischwurzel oder Isländisches Moos. Handelt es sich um produktiven Husten, sind ätherische Öle indiziert [10].

Die **Ordnungstherapie** strebt die Wiederherstellung gestörter physiologischer Regelsysteme sowie psychologischer Prozesse an [2]. Bei der chronisch obstruktiven Bronchitis ist die Raucherentwöhnung in Verbindung mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen oberstes Ziel. Sie kann in ambulant strukturierte Schulungsprogrammen integriert werden, wobei auch die Gruppeninteraktion Beachtung finden sollte [21].

Einen besonderen Stellenwert bezüglich klassischer Naturheilverfahren bei der Behandlung von COPD nimmt die **Hydrotherapie** ein. Das breite Wirkspektrum dieser Therapieform ermöglicht ein Einwirken auf thermoregulatorische (autonome) und neuroendokrine Regelkreise sowie immunologische Funktionen des Organismus. Nicht zuletzt wird durch hydrotherapeutische Anwendungen sinnliches und hedonistisches Erleben bei den Patienten provoziert, wodurch die psychische Gesundheit günstig beeinflusst werden kann [3]. Dabei können Reizstärke und Wassertemperatur in Abhängigkeit vom jeweiligen Therapieziel variiert werden. Bei der Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis kommen Warm- und Kaltanwendungen gleichermaßen zum Einsatz. Warme Vollbäder bewirken eine Detonisierung der Muskulatur und verbessern die Gelenkbeweglichkeit. Der Zusatz ätherischer Öle (Eukalyptus, Latschenkiefer) fördert überdies die Expektoration. Durch die Anwendung heißer Wickel kann über den kutiviszeralen Reflexweg eine Bronchodilatation erreicht werden sowie ebenfalls eine Detonisierung der Atem- und Atemhilfsmuskulatur. Armwechselbäder verbessern zusätzlich die Durchblutung der Thoraxorgane. Zum Zweck der Leistungssteigerung und Abhärtung des Organismus werden Kneippsche Güsse, feuchte Wickel und Ganzkörperabreibungen angewandt

[10]. Der akute thermische Reiz wirkt dabei aktivierend auf die Atemtätigkeit; langfristig kann eine verbesserte Immunitätslage erreicht werden mit dem Ziel, die Häufigkeit akuter Exazerbationen einzudämmen. Die der vorliegenden Arbeit vorausgegangene Studie von K. Goedsche et al. (2007) hat dies anhand seriell applizierter hydrotherapeutischer Kaltreize an 20 Patienten mit COPD belegt. Der abhärtende Effekt thermischer Reize bewirkte im chronisch defizienten Immunsystem der Patienten eine Verschiebung der Immunitätslage in Richtung Th1-Antwort. Die Expression des Th1-Leitzytokins, IFN γ , stieg im Studienverlauf signifikant, während das Leitzytokin der Th2-Zellen, das IL-4, signifikant absank. So konnte durch objektivierbare Parameter eine therapeutische Wirkung hydrothermischer Verfahren erstmals bei chronisch Kranken nachgewiesen werden. Die verabreichten seriellen Kneippschen Obergüsse stellen damit eine angemessene ergänzende Methode zur Förderung der körpereigenen Leistungsfähigkeit und gesundheitlicher Stabilität dar. Bei der Erstellung neuer Leitlinien für chronische Erkrankungen ist man sich heute der Notwendigkeit der Integration physikalischer Verfahren in das Therapiekonzept bewusst. Bei Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen, Stoffwechselstörungen und chronischen Schmerzsyndromen leisten sie im Sinne der Funktionsoptimierung bzw. –ökonomisierung einen wertvollen Beitrag zu den Methoden der konventionellen Medizin.

1.6. Das Reiz-Reaktions-Regulations-Prinzip

Bereits der schwäbische Pfarrer Sebastian Kneipp (1821-1897) beklagte gegen Ende des 19. Jahrhunderts einen Mangel an natürlichen Reizen durch den stetig wachsenden Komfort der modernen Gesellschaft. In seinem Werk „So sollt ihr leben!“ erklärte er: *„Die Verweichlichung der heutzutage lebenden Menschen hat einen hohen Grad erreicht. Die Schwächlichen und Schwächlinge, die Blutarmen und Nervösen, die Herz- und Magenkranken bilden fast die Regel, die Kräftigen und Kerngesunden die Ausnahme.“* (zitiert aus: So sollt ihr leben! Die weltberühmten Ratgeber in einem Band. Karl. F. Haug Verlag, Stuttgart 2004). Schon damals wurde die Notwendigkeit der verstärkten Exposition gegenüber natürlichen Reizen zur Gesunderhaltung erkannt, jedoch von Vertretern der „Schulmedizin“ weitestgehend ignoriert. Deren Vorgehensweise orientierte sich strikt an allgemeingültigen Methoden und bewährten Konzepten im Sinne der Elimination, Substitution und Regulierung durch chirurgische und medikamentöse Interventionen. In der naturheilkundlichen Therapie werden diese konventionellen Verfahren durch das

Prinzip der **Stimulation** ergänzt [3, 10]. Dies geschieht über den bewussten Einsatz serieller therapeutischer Reize mit dem Ziel, Reaktionen (Adaptationen) im Organismus hervorzurufen, die dessen allgemeine Leistungsfähigkeit, v.a. durch Funktionsökonomisierung und Kapazitätssteigerung, beeinflussen. Dabei bedient sich die physikalische Therapie natürlicher **Reize** aus der Umwelt (Kälte/Wärme, Druck, Licht, Elektrizität) und setzt diese entsprechend der individuellen Ausgangslage des Patienten adäquat dosiert ein [2].

Tab. 3: Wirkprinzipien einzelner Naturheilverfahren

Verfahren	Prinzip eliminatio, substitutio oder directio	Prinzip stimulatio
Wärme/Kälte	Dämpfung entz. Prozesse durch Kälte; reflektorische Wirkungen Wärmen bzw. Kühlen von Körperregionen	vegetative Umstimmung durch Hydrotherapie: „Abhärtung“ Anregung entzündlicher Prozesse durch Wärme
Bewegung/ Krankengymnastik	Verbrauch von Brennstoffen Detonisierung der Muskulatur	funktionelle und trophische Adaptation (z.B. vegetative Regulation, Muskulatur)
Heliotherapie	Anregung der Vitamin-D-Synthese	Bildung von Immunmediatoren in der Haut
Ernährungstherapie	nutritive Gesichtspunkte Fasten als eliminierendes Prinzip	Frischkost als umstimmendes Prinzip Fasten als vegetativer Reiz; spirituelle Aspekte des Fastens
Phytotherapie	klassische Pharmakodynamik	Umstimmungsmittel Adaptogene
Ordnungstherapie	psychische Wirkungen von Naturheilverfahren Katharsis	Anregung und Exazerbation psychischer Problematiken

(Quelle: Kraft K, Stange R. Lehrbuch Naturheilverfahren. Hippokrates-Verlag Stuttgart 2010)

Für einige Autoren stellt das Reiz-Reaktions-Prinzip das eigentliche Charakteristikum der Naturheilverfahren dar. Die dabei zur Anwendung kommenden Reize wirken überwiegend unspezifisch. Das heißt, neben der spezifischen **Sofortreaktion** setzen sie gleichzeitig komplexe Regulationsmechanismen in Gang [2]. Prinzipiell muss

zwischen Akutreaktionen, sogenannten Immediateffekten, und **Langzeitreaktionen** nach serieller Reizapplikation unterschieden werden. Nur letztere lösen Adaptate aus.

Die Reaktionsfähigkeit des Organismus bleibt auch dann erhalten, wenn krankhafte Prozesse die Funktionssysteme beeinträchtigen. Darin liegt das therapeutische Potential der Medizin mit physikalischen, natürlichen Reizen. Sowohl pathologisch als auch physiologisch funktionierende Regelsysteme werden zunächst aus ihrem (Un-)Gleichgewicht gelenkt und der Körper somit zu einer Reaktion gezwungen. Die Stimulation erfolgt dabei durch einen Stressor, der vorerst das Gegenteil des eigentlichen Therapieziels bewirkt. Oft wird der entsprechende Reiz subjektiv als unangenehm empfunden (z.B. kaltes Wasser) und bedarf der anfänglichen Überwindung. Der Körper interpretiert einen Reiz jeglicher Art zunächst als biologisch ungünstige Belastung. Sind kurze physiologische Stressreaktionen aber an eine anschließende Erholungsphase gekoppelt, resultieren daraus biochemische bzw. morphologische Funktionsänderungen im Sinne der Selbstregulation, die wiederum eine Leistungssteigerung (Trainingseffekt) zur Folge haben [19, 10].

Diese Vorgänge werden in der Physiologie unter dem Begriff der **funktionellen Adaptation** zusammengefasst [3]. Therapeutische Reize, die adaptive Prozesse im Körper hervorrufen, werden als Adaptate bezeichnet und können funktioneller (Kraftsteigerung, Erhöhung des Herzzeitvolumen) oder anatomisch-morphologischer (Muskelhypertrophie, Polyglobulie nach Höhenttraining) Art sein [2]. Einzelreize müssen adäquat dosiert werden, um die Adaptationsleistung des Organismus zu verbessern. Angestrebt wird im Allgemeinen eine langfristige Anpassung an wiederholte Reize. Das Ausmaß thermoregulatorischer Prozesse wird wesentlich von konstitutionellen und biologischen Faktoren (Alter, Erkrankung) mitbestimmt. Werden therapeutische Reize in einem dem Therapieziel und der Konstitution des Patienten unangemessenen Dosis appliziert, resultieren daraus unter Umständen unerwünschte Effekte. Zu starke Stressoren können dann zu Erschöpfung und Desadaptation führen [14]. Nach der **Arndt-Schulzschen Reizstärkeregel** regen schwache Reize die Lebensfunktionen an, während zu starke Reize sie minimieren oder löschen [2].

Ein ausschlaggebendes Kriterium für adäquate therapeutische Reize stellt die Ausgangslage des Patienten dar. Sie definiert sich durch die individuelle Reaktionslage, die entweder sympathikoton oder parasympathikoton ist und vom Tagesrhythmus (z.B. Temperaturgang: Aufwärmphase 3-15 Uhr, Entwärmungsphase

15-3 Uhr) wesentlich mitbestimmt wird. Morgens befindet sich der Körper in der ergotropen Phase (Aufwärmphase). Diese ist gekennzeichnet durch die gesteigerte Aktivität von Atmung, Kreislauf und Stoffwechsel. Kaltreize entfalten dann ihre optimale Wirkung. Am Abend (Entwärmungsphase) wird die trophotrope Ausgangslage vom Parasympathikus dominiert. In dieser Phase der Restitution wirken Warmreize besonders intensiv [14]. In Abhängigkeit vom jeweiligen Therapieziel müssen die Reizmodalitäten individuell auf jeden Patienten bzw. Probanden abgestimmt und chronobiologische Rhythmen berücksichtigt werden.

1.7. Die Wirkungsphysiologie hydrotherapeutischer Kaltreize

Die Informationsverarbeitung hydrotherapeutischer thermischer Reize beginnt an ihrem Applikationsort, der Haut. Dort befinden sich afferente, thermosensorische Strukturen, über die der Körper in der Lage ist, auf Temperaturänderungen der Umgebung zu reagieren. Kalt- und Warmsensoren befinden sich überall am Körper, wobei die Kaltrezeptoren an der Körperschale in höherer Zahl vorkommen. Schätzungsweise befinden sich in der Körperoberfläche etwa 30 000 Warm- und 250 000 Kaltrezeptoren [31]. Eine zentrale Position bei der Koordination neuro-endokriner und vegetativer Prozesse im Körper nimmt der **Hypothalamus** ein. Er fungiert als oberstes Integrationszentrum und greift im Fall akuter sowie längerfristiger innerer und äußerer Belastungen des Organismus regulierend ein. Auch die Konstanzhaltung der Körpertemperatur obliegt übergeordneten zentralen Regelkreisen. Die **Schaltzentrale der Thermoregulation** im Organismus ist in den hinteren Anteilen des Hypothalamus lokalisiert. Hier findet die neuronale Signalverarbeitung der über die Haut empfangenen Sinneseindrücke statt. Im unteren Hirnstamm befinden sich weitere Strukturen zur Verarbeitung von Thermoafferenzen – die Nuclei raphes und die Regio subcoerulea. Temperatursignale der kutanen Thermosensoren werden über thermoafferente Bahnen des Tractus spinothalamicus und den Vorderseitenstrang im Rückenmark zum Hypothalamus im Diencephalon geleitet [13].

Zwischen den einzelnen untergeordneten Systemen finden Interaktionen statt, die für die Realisierung der komplexen Adaptationsmechanismen notwendig sind. In Bezug auf die Anpassung an thermische Reize betrifft dies vor allem das Immunsystem sowie hormonelle Regelkreise. Die Anteile des sympathischen Nervensystems nehmen dabei eine bedeutende Vermittlerrolle ein. Der permanente Informationsfluss zwischen diesen Systemen sorgt für die Koordination funktioneller und

morphologischer Anpassungsvorgänge im Hormon- und Immunsystem selbst sowie auf kardiovaskulärer, thermoregulatorischer und psychomotorischer Ebene. Auf diese Weise werden die vegetativen Körperfunktionen (Temperatur, Gefäßtonus, Herzfrequenz) bei Reizeinwirkung konstant gehalten und damit die Widerstandsfähigkeit des Organismus vor negativen Umwelteinflüssen gestärkt.

Die Aktivierung somatosensorischer Afferenzen aus der Haut führt, im Gegensatz zu den Afferenzen aus Eingeweiden und Bewegungssystem, zu einer bewussten Wahrnehmung [13]. Über Verbindungen zu Limbischem System und Zentren der Großhirnrinde haben thermische und andere Reize eine direkte Wirkung auf Emotionen und Motivation. Psychische Prozesse stehen damit unter dem Einfluss der durch den Hypothalamus koordinierten Regelsysteme. Bereits in den 1970er Jahren wurden Untersuchungen zur Existenz von Signalwegen zwischen ZNS und Immunsystem durchgeführt [32]. Die Wissenschaftler, Ader und Cohen, gelten als Wegbereiter der interdisziplinären psychoneuroimmunologischen Forschung. Darüber hinaus konnte ein bidirektionaler Informationsfluss zwischen beiden Systemen nachgewiesen werden. So beeinflussen beispielsweise die Zytokine IL-6 und IL-1 indirekt das Krankheitsverhalten (Rückzug, Müdigkeit etc.), indem sie als Neurotransmitter fungieren und auf Zielzellen im Limbischen und autonomen Nervensystem wirken [33].

Stressinduzierte Veränderungen betreffen neben Immun- und Hormonsystem auch das Herz-Kreislaufsystem und metabolische Prozesse. Sie werden über die sogenannte „**Stressachse**“ vermittelt, die von der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) sowie dem Sympathikus als Teil des Vegetativums gebildet wird [34]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Körper auf leichten Stress (Eustress) anders reagiert als auf starken (Disstress). Langanhaltender Stress führt unter der Einwirkung der Nebennierenhormone, Noradrenalin und endogenem Cortisol, zu einer Unterdrückung der Zytokinexpression und wirken damit immunsuppressiv. In geringen Dosen jedoch besitzen beide Hormone immunstimulierende Wirkung [35].

Brenke und Bühring nahmen 1997 eine Aufstellung der physiologischen **Adaptationsmechanismen** infolge hydrothermischer Reizeinwirkung vor [39]:

- Vegetative Stabilisierung; reflektorische Beeinflussung der Schleimhautdurchblutung
- Optimierung der Thermoregulation und damit verbundene Kreislaufumstellung (bessere Durchblutung der Akren)
- Biochemische Veränderungen im Sinne einer Stärkung antioxidativer Schutzmechanismen (das Regimen refrigerans als „oxidativer Stress“)
- Beeinflussung von Immun- und Resistenzparametern (wahrscheinlich in erster Linie an eine milde Hyperthermie gekoppelt)

Der seriell applizierte Kaltreiz in Form des Kneippschen Obergusses entspricht einem intensiven Reiz, stellt für den Körper im Rahmen der Hydrotherapie allerdings einen milden Stressor dar, der balancierend auf das vegetative System einwirkt. Diese Art von Stress induziert lokale und generalisierte Reaktionen, die sich als Fernwirkungen äußern und Hafteffekte hervorrufen können. Bei einer durch Kältereize ausgelösten Aktivierung des Sympathikus werden zunächst die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet; die größere Bedeutung als Neurotransmitter im Körper hat das **Noradrenalin**. Es wird zu 95% aus den Endigungen sympathischer postganglionärer Neurone und zu einem geringen Teil aus dem Nebennierenmark freigesetzt [13]. Funktionell-morphologische Veränderungen, die sich nach einer Serie von therothapeutischen Reizen im Körper vollziehen, werden hauptsächlich durch Noradrenalin vermittelt. Das Ausmaß der Noradrenalin-Ausschüttung hängt entscheidend von der **Reizintensität** ab. Bei kurzen Kälteexpositionen mit einer Temperatur von 12-15°C steigt der Noradrenalin-Spiegel nach den Einzelanwendungen jeweils an, führt aber in aller Regel nicht zu einer dauerhaften Erhöhung der Hormonspiegel, da Güsse nach Kneipp und kalte Waschungen mäßig intensive Reizformen darstellen. Ein anhaltender Effekt war in den meisten Studien nicht zu beobachten [36, 37]. Starke Kältereize, wie regelmäßiges Eisbaden oder Winterschwimmen können hingegen langfristig einen Anstieg von Noradrenalin bewirken, wie Leppäluoto et al. (2008) nachweisen konnten [38]. Permanent hohe Hormonspiegel versetzen den Körper jedoch in den Zustand chronischen Stresses und werden in den meisten Fällen therapeutisch nicht

angestrebt. Nach längerer Zeit moderater Aktivierung nehmen die durch Noradrenalin vermittelten Effekte ab (Downregulation).

Lokal kommt es bei Applikation kalter oder heißer Reize durch Aktivierung der α_1 -Rezeptoren in den Gefäßwänden primär zu einer Kontraktion der Gefäßmuskulatur und damit zur Vasokonstriktion in den entsprechenden Hautarealen. Die anschließende **reaktive Hyperämie** wird durch den Axonreflex ausgelöst. Über neuronale Kollaterale werden zeitgleich Impulse zur glatten Gefäßmuskulatur geleitet und verursachen eine Hemmung der Noradrenalinfreisetzung aus sympathischen Varikositäten. Dies führt zu einer lokalen Vasodilatation [13]. Übersteigt die Konzentration an Noradrenalin ein bestimmtes Maß, wird die Noradrenalin-Wirkung zudem über α_2 -Rezeptoren gehemmt. Die reaktive Hyperämie tritt nicht nur am Applikationsort selbst auf. Im Fall des Kneippschen Obergusses findet sich eine Mehrdurchblutung möglicherweise auch im Hals-Nasen-Rachen-Bereich. Begleitend kommt es primär durch die gesteigerte sympathische Aktivität immer auch zu einem **Anstieg des systolischen Blutdruckes**. Bewegen sich externe Temperaturreize unterhalb 15°C, tritt die sogenannte Lewissche Reaktion auf – eine temporäre Kältevasodilatation. Dies ist jedoch nur bei langfristiger Kälteexposition nach circa 20 Minuten zu erwarten [40].

Zu den reflektorisch ausgelösten Sofortreaktionen des Kneippschen Obergusses gehört außerdem eine **Aktivierung der Atemtätigkeit**, die auf dem kutiviszeralen Reflexweg an korrespondierenden Organen hervorgerufen wird. Desweiteren beeinflussen thermotherapeutische Maßnahmen, abhängig von ihrer Intensität, biochemische Prozesse im Körper. So führen intensive Kaltreize schon nach einmaliger Anwendung zu einem **Abfall der Harnsäurekonzentration** im Serum als Ausdruck antioxidativer Aktivität [41]. Grünberger et al. (2009) haben die Wirkung regelmäßiger Saunabäder und Winterschwimmer auf den Radikalmetabolismus untersucht. Unmittelbar im Anschluss an den Kaltreiz folgte jeweils ein Abfall des reduzierten und ein **Anstieg des oxidierten Glutathions**. Die Steigerung antioxidativer Kapazitäten wurde als Ergebnis einer Adaptation an die regelmäßige oxidative Belastung des Organismus durch das Winterschwimmen interpretiert [42].

Die Downregulation α_1 -adrenerger Rezeptoren in den Gefäßwänden kann zu einer dauerhaften Senkung des systolischen Blutdruckes führen [43, 44]. Der vasomotorische Trainingseffekt wochenlanger hydrotherapeutischer Anwendung beugt schnellem Wärmeverlust über die Haut vor und verbessert damit dauerhaft die thermoregulatorischen Fähigkeiten des Organismus. Außerdem wird durch

Kniegüsse und Wassertreten nach Kneipp die Venenkapazität und die Venenentleerungsgeschwindigkeit positiv beeinflusst [45, 46].

Im Immunsystem bewirkt eine Kaltanwendung kurz- und langfristig eine Aktivitätssteigerung immunkompetenter Zellen sowie eine Verschiebung des Zytokinexpressionsmusters. Generell gilt, dass die reaktiven Veränderungen infolge der Adaptationsvorgänge nur durch regelmäßige Reizexposition aufrechterhalten werden können. Mit Ende der therapeutischen Intervention sind innerhalb der darauffolgenden Wochen auch die erzielten Effekte im Sinne der Abhärtung nicht mehr nachweisbar. Daher ist für den Erhalt der physiologischen Modifikationen eine kontinuierliche Reizapplikation erforderlich.

1.8. Zielstellung

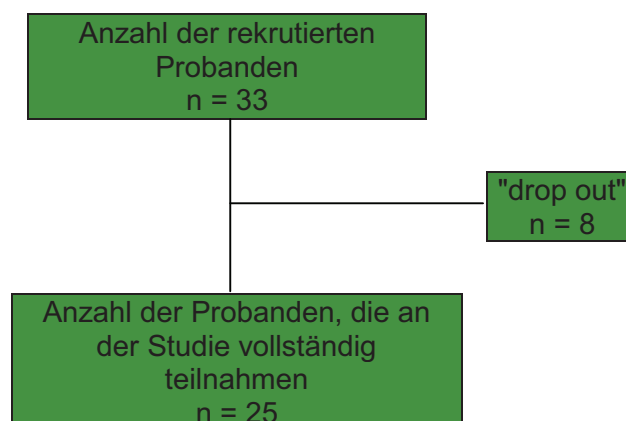
Basierend auf der Studie von K. Goedsche (2007) zur Untersuchung zellulärer und immunologischer Veränderungen sowie der Verbesserung von Lungenfunktion und Lebensqualität durch die Anwendung serieller Kaltwasserreize bei Patienten mit COPD soll anhand der vorliegenden Arbeit untersucht werden, in welcher Weise sich die adaptiven Vorgänge von denen gesunder Kontrollpersonen unterscheiden. Folgende Gesichtspunkte sind dabei von Bedeutung.

1. Welche Wirkung haben seriell applizierte Kaltreize nach Kneipp auf die Lungenfunktion, das Immunsystem und die Lebensqualität gesunder Kontrollpersonen?
2. Worin unterscheiden sich beide Versuchsgruppen hinsichtlich ihrer Ausgangslage?
3. Können unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Immunlage beider Untersuchungsgruppen die gleichen adaptiven Prozesse und Hafteffekte beobachtet werden?

2. Probanden und Methode

2.1. Probanden

An der Untersuchung nahmen 25 Probanden (17 weibliche, 8 männliche) aus dem Raum Jena und Umgebung teil. Rekrutiert wurden insgesamt 33 Personen, von denen drei wegen zeitlicher und logistischer Schwierigkeiten die Studie vorzeitig beenden mussten. Zwei Patienten erreichten nicht die für eine Teilnahme notwendigen Bedingungen bei der Lungenfunktionsprüfung. Eine Probandin berichtete von Herz-Kreislauf-Problemen einige Stunden nach dem zweiten Guss und zwei Teilnehmer schieden wegen mangelnder Motivation während der Gussserie aus. Unter den Probanden, die vollständig an der Studie teilnahmen, waren drei Raucher. Drei weitere Personen hatten das Rauchen vorzeitig aufgegeben. Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte über Anzeigen in den örtlichen Zeitungen, über ‚jena online‘ im Internet sowie Aushänge in Arztpraxen der Stadt oder über persönliche Kontakte unter den Probanden. Im Auswahlgespräch wurden die Teilnehmer ausführlich mündlich und schriftlich über sämtliche inhaltlichen Aspekte und mögliche Risiken der geplanten Hydrotherapie und der dafür notwendigen Untersuchungen aufgeklärt. Die Teilnahme an der Studie geschah ausschließlich auf Basis der Freiwilligkeit und setzte ein schriftliches Einverständnis voraus. Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Friedrich- Schiller- Universität Jena. Vor Studienbeginn sind ihr das Studiendesign sowie der Aufklärungsbogen mit dazugehöriger Einverständniserklärung vorgestellt worden.



Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien waren die Teilnehmer zwischen 40 und 75 Jahre alt, mussten frei sein von Atemwegserkrankungen, wie Asthma oder chronisch obstruktive Bronchitis. Eine FEV1 von > 80% sowie ein Tiffeneau- Index

von > 70% waren Voraussetzung für eine Teilnahme an der Studie. Außerdem mussten schwerwiegende somatische Begleiterkrankungen ausgeschlossen werden.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter zwischen 40 und 75 Jahren	
Stabile Erkrankung - keine Infektion	Klinisch instabile Erkrankung - Infektion
FEV 1 > 80 % Tiffeneau- Index > 70%	FEV 1 < 80% Tiffeneau- Index < 70%
Atemwegsreversibilität von > 12% nach Inhalation von β_2 - Agonisten	Atemwegsreversibilität von < 12% nach Inhalation von β_2 - Agonisten
	Äthanol- oder Drogenabusus
	Behandlung mit oralen Kortikosteroiden in den letzten 4 Wochen vor Untersuchung
	Hyperreaktivität des Bronchialsystems gegenüber Carbachol
	Bekanntes Asthma bronchiale
	Allergische Diathese (Anamnese)
	Schwere immobilisierende Erkrankungen (Herz- und Kreislauf-, Leber-, Nieren- oder Tumorkrankheiten)
Schriftliche Einwilligung nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über geplanten Ablauf der Therapie und der Untersuchungen	

2.2. Methode

2.2.1. Studiendesign

Entsprechend der Vergleichsstudie handelte es sich in diesem Fall um eine prospektive, klinische Studie. Im Vorlaufzeitraum (baseline, Zeitpunkt -1 und 0) wurden keine medizinischen Interventionen vorgenommen. Im Anschluss daran erfolgte die Hydrotherapie-Serie in einem Zeitraum von 10 Wochen. Einen Tag nach der 10-Wochen-Serie wurden zu Zeitpunkt 30 erneut die Kontrollparameter bestimmt.

Die Messung der Parameter zu Zeitpunkt I (Nachbeobachtungszeitraum, follow up), 12 Wochen nach der Hydrotherapie- Serie, sollte der Erfassung von Langzeiteffekten dienen.

Im Folgenden ist das Studiendesign hinsichtlich Zeitstruktur und Kontrollparameter dargestellt.

Patienten: $n = 25$ (mindestens $n = 20$)

Ein- und Ausschlusskriterien: siehe Tabelle 4

Physiotherapeutisch- naturheilkundliche Intervention:

- *Hydrotherapie* (Kalte Obergüsse nach Kneipp)

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

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

- *Nachbeobachtungszeitraum (follow up):* 12 Wochen

Zielparameter:

1. *Lungenfunktion:* Ganzkörperplethysmographie, *Peak- Flow* vor/nach jedem Guss
2. *Blutgase:* vor und nach Belastung [6- Minuten- Gehstest]
3. *Routinelabor* (Blutbild, Differentialblutbild, BSG, CrP)
4. *Experimentelles Labor:* Lymphozytensubpopulationen (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, CD103); V δ 1, V γ 9, V δ 2 der $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten
intrazelluläre Zytokinexpression (IL-2, IL-4, IL-5, IFN γ , TNF- α) von CD3/CD4- und CD3/CD8- Lymphozyten
5. *Infektverhalten*
6. *Lebensqualität* (Questionnaire):
 - SF 36 (Medical outcome study - short form)

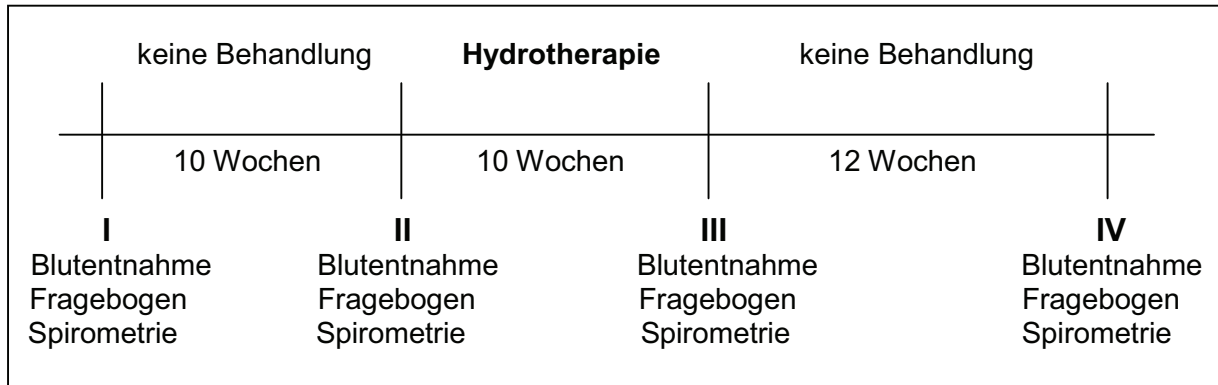
Kontrollzeitpunkte:

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

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.

Die folgende Tabelle zeigt den Zeitplan des Studienablaufes.

Abbildung 1: Zeitplan (schematisch)



2.2.2. Der Kneippsche Oberguss

Die Ausführung der 30 Obergüsse bei jedem der 25 Probanden, die terminliche Koordination sowie die Anleitung der Probanden zu den häuslichen kalten Waschungen des Oberkörpers wurde zunächst durch eine Physiotherapeutin des Kompetenzzentrums Naturheilverfahren der Universitätsklinik Jena und später durch die Promovendin selbst vorgenommen, da diese ebenfalls ausgebildete Physiotherapeutin ist. An drei Tagen der Woche fanden sich die Probanden vormittags zwischen 7 und 13 Uhr in den dafür vorgesehenen Räumlichkeiten ein. An der Kneipp-Anlage des Kompetenzzentrums Naturheilverfahren wurden die Obergüsse durchgeführt. Die Wassertemperatur betrug jeweils 12 – 15° C. Vor und nach jedem Guss erfolgte die Messung der Lungenfunktion mittels Peak-Flow-Meter. Ebenso wurden vegetative Parameter, wie Blutdruck und Körpertemperatur und das subjektive Empfinden während und nach der Anwendung sowie nach einer 20-minütigen Nachruhephase erfasst und dokumentiert.

Die Durchführung des Kneippschen Obergusses dauert jeweils etwa 90 Sekunden und erfolgt in einer genau festgelegten Reihenfolge.

Der Patient stützt sich möglichst entspannt mit entkleidetem Oberkörper auf einen Gießbock. Begonnen wird an der Außenseite des rechten Armes, dann führt man den Wasserstrahl (Flachguss) über das Schultergelenk zur Achselhöhle und an der Arminnenseite 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.

Folgende Punkte sind bei jeder hydrotherapeutischen Anwendung zu beachten:

1. Der Körper sollte gut vorgewärmt sein. Die Applikation kalten Wassers an kalten Körperteilen ist zu vermeiden. Mit einem vorherigen warmen Fußbad (38°C-40°C) kann dem vorgebeugt werden.
2. Zu berücksichtigen ist der zirkadiane Rhythmus der Thermoregulation mit der Aufheizungsphase von 3- 15 Uhr und der Entwärmungsphase von 15- 3 Uhr. Appliziert man den jeweiligen Reiz gegen diesen Rhythmus, z. B. vormittags kalte und nachmittags warme oder heiße Anwendungen, ist die Reaktion auf den Reiz stärker.
3. Ein Oberguss dauert 60 bis 90 Sekunden.
4. Um den Effekt noch zu verstärken, tupft man das Wasser von Oberkörper und Armen nach dem Guss mit einem Handtuch ab und vermeidet ein Abreiben
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.

2.2.3. Laborparameter

Routinelabor

Für die Blutentnahmen fanden sich die Probanden jeweils am Vormittag zu den Kontrollzeitpunkten in der Pneumologischen Ambulanz des Klinikums ein. Im Zentrallabor des Universitätsklinikums wurden die Monovetten (Fa. Sarstedt) innerhalb von 4 Stunden bearbeitet. Dabei sind folgende Parameter bestimmt worden: Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG [mm nach 1. Stunde] und [mm nach 2. Stunde]), C- reaktives 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 %], basophile Granulozyten [pro µl und in %], Monozyten [pro µl und in %].

Experimentelles Labor

Direkt nach der Entnahme wurden die Blutproben den wissenschaftlichen Mitarbeitern des experimentellen Labors der Pneumologie- Abteilung der Klinik für Innere Medizin Jena zur Analyse übergeben. Dort erfolgte innerhalb einer halben Stunde die Bearbeitung.

2.2.4. Durchflusszytometrie

Durchflusszytometrische Analyse von Zelloberflächenantigenen

Die Durchflusszytometrie („Flow Cytometry“) ist ein seit vielen Jahren gebräuchliches labortechnisches Messverfahren, mit dessen Hilfe es möglich ist, Zellpopulationen hinsichtlich mehrerer physikalischer Eigenschaften der beteiligten Einzelzellen zu analysieren. Dies erlaubt eine exakte Unterscheidung sowie Phänotypisierung der Zellen. Die Durchflusszytometrie liefert Informationen bezüglich Größe, Granularität sowie Fluoreszenzintensität für jede Zelle. Zur Markierung der Zellen werden Fluoreszenzfarbstoffe verwendet, die an monoklonale Antikörper gebunden sind. Diese Antikörper richten sich gegen die zu untersuchenden Oberflächenantigene (Abb. 2). Die so markierten Zellen werden im Durchflusszytometer in einer dünnen Kapillare angesaugt. Dadurch entsteht ein Strom einzelner Zellen, der mit einem Laserlicht der Wellenlänge von 488 nm bzw. 635 nm in Kontakt tritt. Über Photodetektoren erfolgt die Messung des Vorwärtsstreulichtes als Maß für die Zellgröße und des Seitwärtsstreulichtes als Maß für die Granularität sowie die Erfassung der emittierten Fluoreszenzintensität, die ein Korrelat der zellulären Bindungsstellen des entsprechenden Oberflächenantigens darstellt. Nach dem Messvorgang können die gespeicherten Daten mit einer speziellen FACS-Software ausgewertet werden.

Mit dem verwendeten Durchflusszytometer war die gleichzeitige Messung auf vier verschiedenen Fluoreszenzen (4-Farben-Technik) möglich: Fluoresceinisothiocyanat (FITC) emittiert grünes Licht der Wellenlänge 519 nm, Phycoerythrin (PE) gelbes Licht von 578 nm, Cytochrom 5-PE (Cy5-PE) rotes Licht von 617 nm und Allophycocyanin (APC) rotes Licht von 667 nm. Für die direkte Immunfluoreszenz wurde nach einem Standardprotokoll des Becton-Dickinson Monoclonal Center (Mountain View, CA) gearbeitet. Dabei wurden 100 µl des EDTA-Blutes mit einer sättigenden Konzentration FITC-, PE-, PE-Cy5- oder APC-konjugierter monoklonaler

Antikörper für 30 Minuten auf Eis im Dunkeln inkubiert. Die Eliminierung der Erythrozyten erfolgte mittels 3 ml einer Lysierungs-Lösung (8,3 g Ammoniumchlorid, 1,0 g Kaliumbikarbonat, 35,8 mg EDTA pro Liter destilliertes Wasser, pH 7,2) für 3 – 5 Minuten.

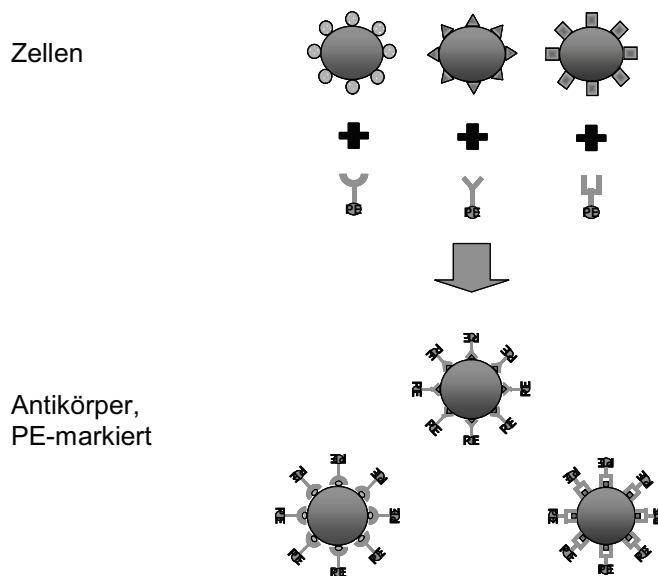


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Zellmarkierung mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern. Die fluoreszenzmarkierten Antikörper binden an die nachzuweisenden Oberflächenantigene der Zellen. Dieser Komplex aus Zelle und Antikörper kann im FACS-Gerät gemessen werden.

Die Leukozyten wurden zweimal mit Phosphat-Puffer-Lösung PBS/2 % FCS und 0,1 % Natrium-Azid gewaschen. Anschließend erfolgte die Messung am Durchflusszytometer (FACSCalibur, Becton-Dickinson, Heidelberg, Deutschland). Zur Auswertung wurden die Zellen nach ihrem Streulichtverhalten getrennt. Im so genannten „forward scatter“/„side scatter“-Diagramm wurden sie anhand von Größe, Granularität und Oberflächeneigenschaften, wie in Abbildung 3 gezeigt, voneinander differenziert.

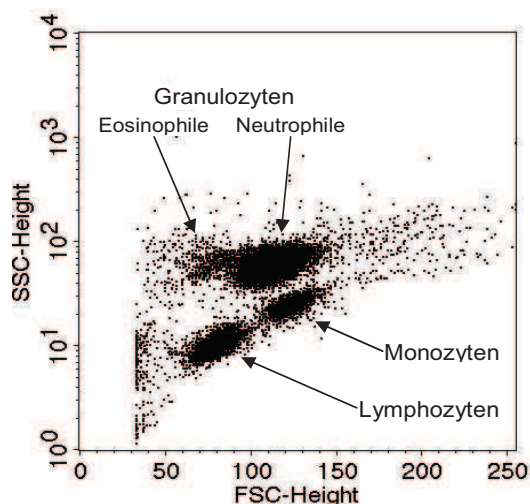


Abbildung 3: Scatterdiagramm zur Differenzierung der Leukozyten. In diesem Punktediagramm sind die ausgezählten Zellen als Punkte (dimensionslos) dargestellt. Es wurden 10.000 Zellen gezählt. Das Scatterdiagramm zeigt das unterschiedliche Streulichtverhalten der verschiedenen Zellpopulationen.

Nach Selektion der Lymphozyten durch entsprechendes Setzen und Verknüpfen der gewünschten Regionen („gating“) werden diese nach dem Fluoreszenzverhalten der gebundenen monoklonalen Antikörper unterteilt (Schumann 2003). Die Anzahl der immunfluoreszenz-positiven Zellen (von 10.000 analysierten Zellen) wurde mittels Becton-Dickinson CellQuest Pro[®] Software bestimmt. Die Kontrolle der Spezifität der Antikörperbindung erfolgte durch die Färbung mit isotypengleichen Mausimmunglobulinen.

Die monoklonalen Antikörper gegen CD3⁺ (T-Zellen), CD4⁺ (T-Helferzellen), CD8⁺ (T-Suppressorzellen/zytotoxische Zellen), γ/δ -T-Zellen, HLA-DR, VLA-1, VLA-2, CD25, CD27, CD28, CD45RO, CD62L CD69, CD95, CD95L, CD103 (α_E -Integrin), stammen von der Firma Caltag (Hamburg, Deutschland).

Für die Analyse der Bluteosinophilen wurden der Neutrophilenmarker CD16 (FITC- oder PE-Cy5-konjugiert) zusätzlich zu FITC-, PE- bzw. PE-Cy5-konjugierten Antikörpern gegen CD11b, CD13, CD27, CD44, CD49 CD69, CD95, CD95L, CD116, CD125 und HLA-DR (Caltag, Hamburg, Deutschland) zugegeben und die Zellen durchflusszytometrisch gemessen. Die Expression von Oberflächenantigenen auf Eosinophilen wurde ebenfalls durch entsprechendes Setzen von Regionen ermittelt.

Analyse der Zytokinproduktion mittels intrazellulärer Durchflusszytometrie

Für die intrazelluläre Färbung wurden periphere Blutzellen in Lithium-Heparin-Röhrchen abgenommen. 100 μ l des Blutes wurden zu 890 μ l RPMI-1640-Medium und 10 μ l einer Mischung aus Brefeldin A (Endkonzentration 5 μ g/ml), Ionomycin (1 μ g/ml) und PMA (10^{-9} M) (alle Bestandteile: Sigma, Taufkirchen, Deutschland) zugegeben und bei 37° C für 4 Stunden inkubiert.

Im nächsten Schritt erfolgte die Erythrozytenlyse durch Ammoniumchlorid. Nach dem Waschen mit PBS/2 %FCS erfolgte die intrazelluläre Färbung mit monoklonalen Antikörpern gegen die Oberflächenantigene CD3 (Coulter-Immunotech, Krefeld, Deutschland), CD4 (Caltag, Hamburg, Deutschland) und CD8 (BD-Pharmingen, Heidelberg, Deutschland) für 15 Minuten bei Raumtemperatur. Nach einem weiteren Waschschrift mit PBS/2 %FCS wurden die Zellen mit 100 μ l einer 2%igen Paraformaldehydlösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur fixiert. Nach dem Waschen wurden die Zellen in 100 μ l Permeabilisierungslösung (0,1 % Saponin und 0,1 % NaN₃ in PBS) zusammen mit 1 μ l direkt konjugierten Anti-Zytokin-Antikörpern

(IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ und TNF- α , alle von BD-Pharmingen, Heidelberg, Deutschland) für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einem erneuten Waschschrift mit der Permeabilisierungslösung wurden die Zellen in PBS/2 % FCS resuspendiert und die Fluoreszenzintensität durchflusszytometrisch (FACSCalibur, Becton-Dickinson, Heidelberg, Deutschland) erfasst. Für die Analyse wurden die Lymphozytenpopulationen durch entsprechendes Setzen von Regionen definiert. Für die Datenerfassung kam CellQuest Pro[®] Software zum Einsatz.

Quantitative Zytokinmessung im Serum

Die Bestimmung der Zytokinkonzentration im Serum erfolgte mittels ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Dazu wurden Teströhrchen mit einem Antikörper beschichtet, welcher das zu bestimmende Antigen binden kann. Nun wird durch ein Enzym das farblose Substrat in ein farbiges Produkt umgewandelt. Die Bindung des zweiten Antikörpers ist proportional zur Menge des Antigens in der Probe, sodass durch die Menge des Farbumsatzes die Menge des zu analysierenden Antigens bestimmt werden konnte. Für die Zytokinmessung wurden kommerziell erhältliche ELISA-Kits für IL-4 und IFN γ (Immunotools) verwendet. Zur Zytokinbestimmung wurden Zellkultur-Überstände nach 6, 12 oder 24 Stunden abgenommen. Dazu wurden die Zellsuspensionen aus den einzelnen wells der Kulturplatten in Eppendorf Behälter pipettiert und danach bei 800 x g 10 Minuten lang zentrifugiert. Die nun zellfreien Überstände wurden bis zur Messung bei - 70 °C gelagert.

2.2.5. Lungenfunktionsmessung und Blutgasanalyse

Die Messung der Lungenfunktionsparameter erfolgte einerseits anhand des Peak-Flow- Meters sowie der Blutgasanalyse vor und nach 6-Minuten-Gehtest. Andererseits wurden mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie in der Pneumologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin Jena die spirometrischen Parameter erfasst.

Peak-Flow-Wert

Zur Beurteilung des Spitzenflusses wurde mit den Probanden vor und nach jedem der insgesamt 30 Obergüsse die Peak-Flow-Messung durchgeführt. Alle Teilnehmer bekamen jeweils ein eigenes Gerät, in dessen einfache Handhabe sie vor Beginn der

Hydrotherapie-Serie eingewiesen wurden. Mit dem Peak-Flow-Meter kann die höchst mögliche Atemflussstärke (in l/min) bei maximal forcierter Expiration erfasst werden. Für die Messung ist ein möglichst kraftvolles Ausatmen von Bedeutung. Deshalb hängt die Aussagekraft der Messergebnisse stark von der Mitarbeit des Probanden ab. Nachdem der Messzeiger des Peak-Flow-Meters auf Null zurückgesetzt wurde, atmet der Proband tief ein, umschließt das Mundstück fest mit den Lippen und atmet anschließend mit aller Kraft aus. Durch den Luftdruck wird eine Scheibe im Inneren des Gerätes verschoben und damit der Zeiger auf der Messskala bewegt. Er verbleibt auf der erreichten Höchstmarke und kann abgelesen werden.

Spirometrie

Die Bestimmung der spirometrischen Parameter erfolgte ebenfalls in der Pneumologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin Jena. Die Messung wurde am Body- Plethysmograph „Masterlab pro“ (Fa. Jaeger) durchgeführt. Mit Hilfe der Pneumotachographie erfolgte sowohl die Spirometrie als auch die Ganzkörperplethysmographie. Zu Beginn wurde den Probanden kurz der Untersuchungsablauf erklärt, da es bei der Durchführung auf ein konzentriertes und intensives Mitarbeiten ankommt. Das Mundstück wird mit den Lippen fest umschlossen. Die Messung erfolgt aufrecht sitzend und erfordert das Tragen einer Nasenklemme sowie das vorherige Entfernen von Zahnprothesen.

Die Ruhespirometrie umfasst die Parameter Vitalkapazität (VC), das Atemzugvolumen (AZV) sowie inspiratorisches und expiratorisches Reservevolumen (IRV , ERV). Der Proband wurde aufgefordert, langsam aus der Normalatmung auszuatmen (ERV), langsam bis zum Maximum einzuatmen (VC inspiratorisch) und anschließend maximal auszuatmen (VC expiratorisch).

Bei der forcierten Spirometrie sind die Parameter vom zeitlichen Verlauf abhängig. Hierzu zählen das forcierte, expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV1) und die forcierte Vitalkapazität (FVC). Dabei wurde der Proband 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 (Fluss = $\Delta P / R$) berechnet [47].

Die gemessenen Parameter wurden in Form von maschinellen Ausdrucken übergeben und dokumentiert.

Blutgasanalyse

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

Zur Bestimmung des PaO_2 , PaCO_2 und pH- Wert erfolgte die Entnahme kapillären Blutes aus dem Ohrläppchen. Zuvor wurde hyperämisierende Finalgon-Salbe aufgetragen. Diese sollte mindestens 10 Minuten einwirken. War eine ausreichende Hyperämisierung des Ohrläppchens erreicht, erfolgte die Reinigung mittels Alkoholtupfer, danach wurde mit der Lanzette punktiert. Nachdem der erste Blutropfen verworfen wurde, führte die Assistentin die Öffnung der heparinisierten Glaskapillare möglichst direkt an die Einstichstelle. 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 nahm die Promovendin in Form von Ausdrucken zur Dokumentation entgegen.

2.2.6. Lebensqualität

Die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Studie erfolgte mit dem SF 36 (krankheitsübergreifend, generisch).

SF 36

Die Medical Outcome Study – short form dient der krankheitsübergreifenden Erfassung der Lebensqualität bzw. des vorherrschenden Gesundheitszustandes. Die Beantwortung der Fragen nahm etwa 10 Minuten Zeit in Anspruch.

Der Fragebogen umfasst sowohl wesentliche psychische, physische als auch soziale Aspekte des Wohlbefindens 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.

2.2.7. 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 nichtparametrischen (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).

3. Ergebnisse

3.1. Veränderung der Zielparameter im Serienverlauf

3.1.1. Lungenfunktion

3.1.1.1. Spirometrie-Parameter

Zur Visualisierung der Spirometrieparameter wurden gestapelte Säulendiagramme verwendet.

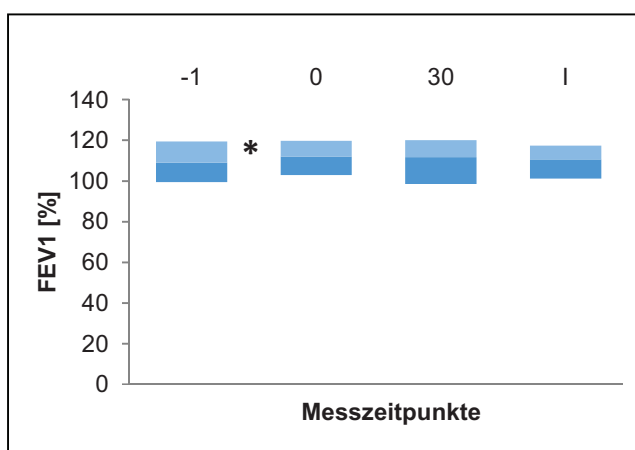
Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁)

Die FEV₁ ist definitionsgemäß das Volumen, welches in der ersten Sekunde einer maximalen Expiration ausgeatmet werden kann.

Tabelle 5: Dynamik der FEV₁ im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

FEV ₁ [%] (Median)		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
Ges [n=25]		109,1	2,9% ↑*	112	0,3% ↓	111,7	1,1% ↓	110,6
w [n=17]		109,1	6,7% ↑	115,8	3,3% ↓	112,5	1,4% ↑	113,9
m [n=8]		110,1	3,2% ↓	106,9	1% ↑	107,9	1,3% ↓	106,6
FR [n=9]		109,9	5,9% ↑	115,8	1,7% ↓	114,1	1,8% ↓	112,3
So [n=8]		104,4	6,3% ↑	110,7	3,3% ↑	114	3,4% ↓	110,6
WI [n=8]		109,9	0,9% ↓	109	0,2% ↓	108,8	0,3% ↑	109,1

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: *= p≤ 0,05)



Min	83,2	82,6	85,0	83,2
1.Q	99,6	102,9	98,3	101,2
M	109,1	112	111,7	110,6
3.Q	119,5	119,7	120,2	117,5
Max	136,7	141,5	135,6	130,5
	-1	0	30	I

Tab.6/ Abb.4: Verlauf der FEV₁-Parameter [%] im Studienzeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

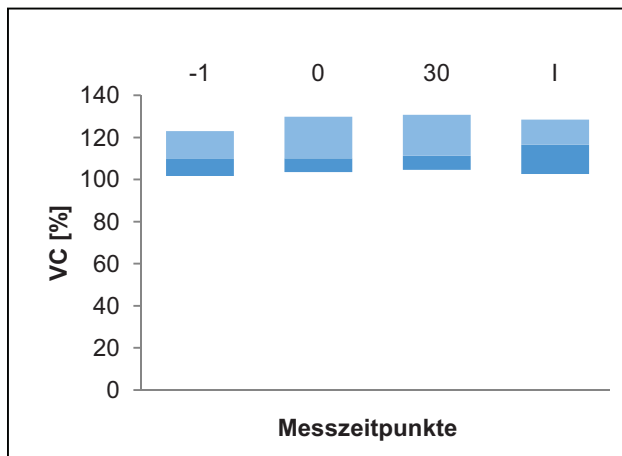
Eine signifikante Erhöhung der FEV₁ ergab sich im Vorlaufzeitraum. Danach fiel der Medianwert tendenziell auf 110,6% bis zum Ende und lag damit 1,4% über dem Ausgangswert.

Vitalkapazität (VC)

Unter inspiratorischer Vitalkapazität versteht man das Volumen, das nach maximaler Expiration maximal eingeatmet werden kann.

Tabelle 7: Dynamik der VC im Studienverlauf [n= 25 Probanden]; ¹ Wilcoxon-Test

VC [%] (Median)		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
Ges [n=25]		109,8	0,3% ↑	110,1	1,2% ↑	111,3	5,3% ↑	116,6
w [n=17]		111,2	6,9% ↑	118,1	2,5% ↓	115,6	6,4% ↑	122
m [n=8]		108,2	3,8% ↓	104,4	1,9% ↑	106,3	2,7% ↓	103,6
FR [n=9]		111,2	6,9% ↑	118,1	2,5% ↓	115,6	2,2% ↑	117,8
So [n=8]		108,9	4,5% ↑	113,4	1,5% ↑	114,9	0,8% ↓	114,1
WI [n=8]		103,5	0,2% ↑	103,7	4,4% ↑	108,1	1,6% ↓	106,5



Min	88,5	92,6	85,6	97,5
1.Q	101,5	103,6	104,6	102,7
M	109,8	110,1	111,3	116,6
3.Q	123,0	129,8	130,8	128,4
Max	143,5	150,6	144,4	141,7
	-1	0	30	I

Tab.8/ Abb.5: Verlauf der VC-Parameter [%] im Studienzeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Im Studienverlauf veränderte sich die Vitalkapazität nicht signifikant. Es ließ sich jedoch über den Gesamtzeitraum der Studie eine kontinuierliche VC-Erhöhung feststellen. Im gesamten Beobachtungszeitraum lagen die Werte zwischen 103,55 und 122 % des Soll (siehe Tab. 7).

Tiffeneau-Index (FEV₁ / IVC)

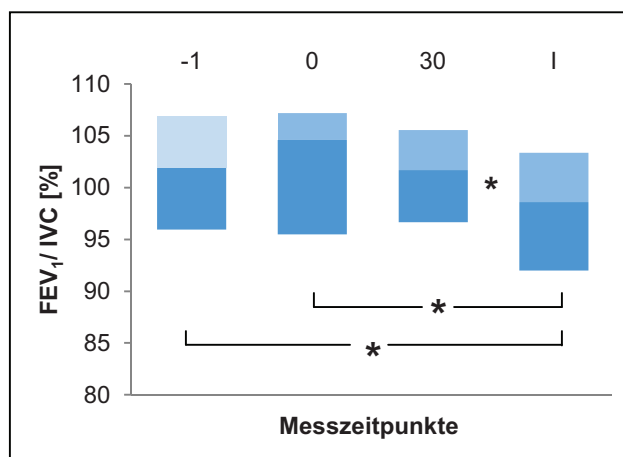
Der Tiffeneau-Index ist der Quotient aus forciertem expiratorischen Volumen in 1 Sekunde und inspiratorischer Vitalkapazität. Er liegt bei gesunden Menschen >70%.

Von Beginn der Hydrotherapieserie an zeigte sich ein kontinuierlicher, signifikanter Abfall des Tiffeneau-Indexes (FEV₁/IVC). Diese Tendenz setzt sich im Nachbeobachtungszeitraum fort.

Tabelle 9: Dynamik der FEV₁/IVC-Parameter im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						Friedman		
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I	-1 bis I	0 bis I
FEV ₁ /IVC [%] (Median)	Ges [n=25]	101,9	2,7% ↑	104,6	2,9% ↓	101,7	3,1% ↓ ↓ ^{**}	98,6	↓ ^{**}	↓ ^{**}
	w [n=17]	102,7	2% ↑	104,7	3,5% ↓	101,2	2,6% ↓ [*]	98,6	↓ [*]	↓ [*]
	m [n=8]	98,8	3,3% ↑	102,1	0,7% ↑	102,8	4,1% ↓ [*]	98,7	↓	↓ [*]
	Fr [n=9]	101,9	3,9% ↑	105,8	1,8% ↓	104	5,5% ↓ [*]	98,5	↓ ^{**}	↓ ^{**}
	So [n=8]	101	1,6% ↑	102,6	2,3% ↓	100,3	0,5% ↓	99,8	↓	↓
	Wi [n=8]	102,8	4,1% ↓	98,7	4,2% ↑	102,9	7% ↓ [*]	95,85	↓ [*]	↓ [*]

(¹ Wilcoxon-Test; Signifikanzniveau: **= p ≤ 0,007, *= p ≤ 0,05)



Min	83,3	88,5	89,8	81,3
1.Q	96,0	95,5	96,7	92,0
M	101,9	104,6	101,7	98,6
3.Q	106,9	107,2	105,6	103,4
Max	121,2	117,6	113,9	112,3
	-1	0	30	I

Tab.10/ Abb. 6: Verlauf der Parameter des Tiffeneau-Indexes [%] im Studienzeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

TLC

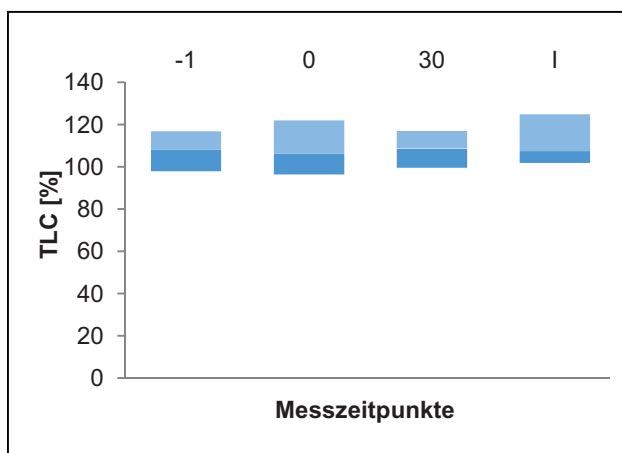
Die Totale Lungenkapazität beschreibt das in den Lungen vorhandene Gasvolumen nach maximaler Inspiration. Sie ergibt sich aus der Summe von Residualvolumen und Vitalkapazität.

Die totale Lungenkapazität der 25 Studienteilnehmer blieb im Beobachtungszeitraum weitgehend stabil. Die weiblichen Probanden zeigten 12 Wochen nach der Hydrotherapieserie einen signifikanten Anstieg der TLC. Der Wilcoxon-Test täuscht aufgrund des kleinen Probandenkollektivs und der ungünstigen Verteilung einen signifikanten Abfall der TLC im Follow up der Frühjahrsgruppe vor. Laut Vorzeichentest ergab sich keine Signifikanz. Tatsächlich zeigte die Mehrheit der Probanden einen Anstieg der TLC in dieser Zeit.

Tabelle 11: Dynamik der TLC im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

TLC [%] (Median)		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
	Ges [n=25]	108,1	1,9% ↓	106,2	2,4% ↑	108,6	1,2% ↓	107,4
	w [n=17]	111	2,2% ↓	108,8	1% ↑	109,8	7,4% ↑*	117,2
	m [n=8]	99,8	4,3% ↑	104,1	1,8% ↑	105,9	1,9% ↓	104
	FR [n=9]	110,9	4,7% ↓	106,2	4,6% ↑	110,8	4,9% ↓*	105,9
	So [n=8]	109,6	2,3% ↑	111,9	0,1% ↓	111,8	0,8% ↓	111
	WI [n=8]	100,8	3,3% ↑	104,1	1% ↑	105,1	3% ↑	108,1

(¹ Wilcoxon, Signifikanzniveau: *= p≤ 0,05; laut Vorzeichentest ergibt sich für Frühling 30/I keine Signifikanz (0,424))



Min	90,1	92,7	92,4	90,6
1.Q	97,9	96,4	99,6	101,9
M	108,1	106,2	108,6	107,4
3.Q	116,9	122,0	117,0	124,9
Max	127,2	128,5	126,5	133,5
	-1	0	30	I

Tab.12/ Abb.7: Verlauf der TLC-Parameter [%] im Studienzeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Tabelle 13: Soll- und Istwerte der Lungenfunktionsparameter [n= 25 Probanden]

	Sollwert				Istwert			
	FEV ₁	VC	FEV ₁ /IVC	TLC	FEV ₁	VC	FEV ₁ /IVC	TLC
Median	2,84	3,38	79,03	5,36	3,25	4,19	81,35	6,61

3.1.1.2. Blutgasanalyse

Die Messung der Blutgase erfolgte zu den vier Beobachtungszeitpunkten jeweils vor und nach Belastung (6-Minuten-Gehtest) anhand von arterialisiertem Blut aus dem Ohrläppchen. Die arithmetischen Mittelwerte der einzelnen Parameter wurden graphisch mittels Säulendiagramm dargestellt.

Sauerstoffpartialdruck

Der Sauerstoffpartialdruck im Blut entspricht der Menge des in ihm gelösten Sauerstoffes als Anteil am Gesamtdruck aller im Blut vorhandenen Gase.

Tabelle 14: PaO₂-Parameter im Verlauf vor und nach 6-MGT [n= 25 Probanden]

		-1	0	30	I		-1	0	30	I
		vor 6-MGT	Min	64,0	64,9		63,3	66,7	nach 6-MGT	74,0
	1. Quartil	77,8	76,2	75,8	75,1		81,8	79,7	79,0	80,6
	Median	83,4	83,0	78,5	79,3		86,0	86,6	84,5	83,2
	3. Quartil	88,2	89,2	86,3	85,7		89,3	90,6	87,8	88,6
	Max	92,0	95,3	99,1	92,4		98,6	100,0	97,4	97,2

Tabelle 15: Dynamik des PaO₂ im Verlauf vor und nach 6-MGT [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte ¹						
		-1	-1/ 0	0	0/ 30	30	30/ I	I
		vor 6-MGT	Ges [n=25]	83,4	0,5% ↓	83,0	5,4% ↓	78,5
	w [n=17]	83,4	3,6% ↑	86,5	8,7% ↓	79,0	2,3% ↓	77,2
	m [n=8]	83,1	1,2% ↓	82,1	4,6% ↓	78,3	6,2% ↑	83,5
	FR [n=9]	83,4	1% ↓	82,6	4,4% ↓	79,0	4,5% ↑	82,7
	So [n=8]	84,1	0,4% ↓	83,8	3,3% ↓*	81,0	5,8% ↓	76,3
	WI [n=8]	83,1	0,8% ↑	83,8	6,7% ↓	78,2	7,5% ↑	84,5
nach 6-MGT	Ges [n=25]	86,0	0,7% ↑	86,6	2,4% ↓	84,5	1,5% ↓	83,2
	w [n=17]	86,4	0,2% ↑	86,6	2,9% ↓	84,1	1,5% ↓	83,2
	m [n=8]	84,0	3,2% ↑	86,8	0,5% ↓	86,4	3,8% ↓	83,1
	FR [n=9]	86,0	2,1% ↑	87,8	10% ↓	79,0	2,7% ↑	81,2
	So [n=8]	85,7	1,3% ↑	86,8	3% ↓	84,2	1,8% ↓	82,7
	WI [n=8]	85,7	1,1% ↓	84,8	1,4% ↑	86,0	0,3% ↓	85,7
vor/nach 6-MGT	Ges [n=25]	0,080 ↑		0,080 ↑		0,080 ↑		↑**
	w [n=17]	0,113 ↑		0,201 ↑		0,193 ↑		↑*

(¹ Wilcoxon-Test; Signifikanzniveau: **= p≤ 0,007; *= p≤ 0,05)

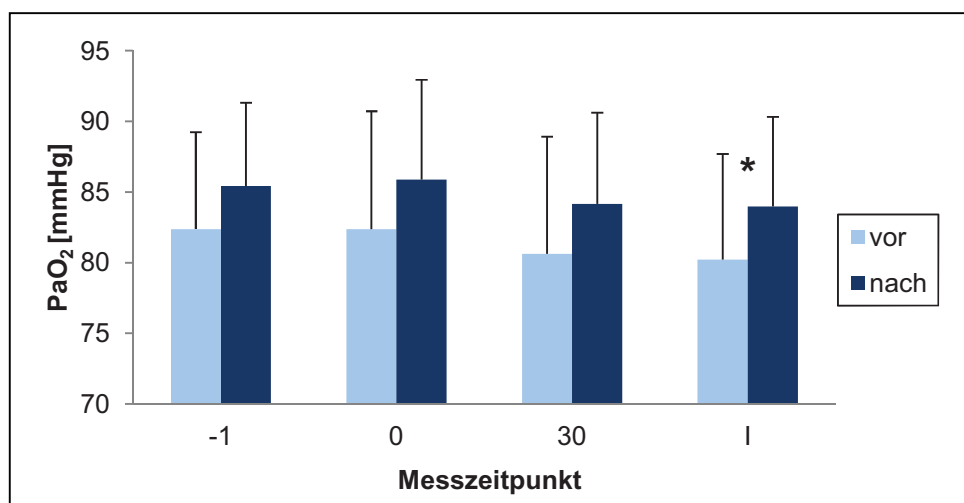


Abbildung 8: Verlauf des Sauerstoff- Partialdruckes [mmHg] im Beobachtungszeitraum, vor und nach 6-MGT, MV, SD [n= 25 Probanden]

Im Gesamtverlauf zeigte sich tendenziell ein Abfall der Ausgangswerte des pO₂ zu den einzelnen Messzeitpunkten. Ebenso ergab sich zu Zeitpunkt I im Vergleich zu Zeitpunkt -1 und 0 bei der Gesamtpopulation entsprechend des Friedman-Tests ein signifikanter Anstieg des pO₂ nach Belastung.

Kohlendioxidpartialdruck

Der Partialdruck des Kohlendioxids im Blut entspricht der Menge an gelöstem CO₂ analog dem Sauerstoffpartialdruck.

Tabelle 16: PaCO₂-Parameter im Verlauf vor und nach 6-MGT [n= 25 Probanden]

	vor 6-MGT						nach 6-MGT			
		-1	0	30	I		-1	0	30	I
Min		30	30,4	28,8	25,5		28,8	31,4	29,0	29,4
1. Quartil		<u>33,9</u>	<u>34,6</u>	35,4	<u>34,7</u>		<u>34,8</u>	35,8	35,2	36,0
Median		37,0	36,3	36,6	37,7		38,2	37,3	37,2	38,1
3. Quartil		38,7	38,5	39,4	39,7		40,0	39,6	38,8	40,4
Max		40,8	42,8	39,7	43,5		41,8	42,4	45,8	44,6

Tabelle 17: Dynamik des PaCO₂ im Verlauf vor und nach 6-MGT [n= 25 Probanden]

PaCO ₂ [mmHg] (Median)		Kontrollzeitpunkte ¹							
		vor 6-MGT		nach 6-MGT					
		-1	-1/ 0	0	0/ 30	30	30/ I	I	
PaCO ₂ [mmHg] (Median)	vor 6-MGT	Ges [n=25]	37,0	1,1% ↓	36,3	0,8% ↑	36,6	3% ↑	37,7
		w [n=17]	<u>34,9</u>	2,5% ↑	35,8	2,2% ↑	36,6	2,9% ↑	37,7
		m [n=8]	38,4	0,8% ↓	38,1	0,8% ↓	37,8	=	37,8
		FR [n=9]	36,0	3% ↑	37,1	3,5% ↓	35,8	0,3% ↓	35,7
		So [n=8]	37,3	2,4% ↓	36,4	6,9% ↑*	39,1	1,5% ↑	39,7
		WI [n=8]	35,3	2% ↓	<u>34,6</u>	4,7% ↑	36,3	3,7% ↑*	37,7
	nach 6-MGT	Ges [n=25]	38,2	2,6% ↓	37,3	0,3% ↓	37,2	2,4% ↑	38,1
		w [n=17]	35,0	4,1% ↑	36,5	1,9% ↑	37,2	2,9% ↑	38,3
		m [n=8]	39,7	3,5% ↓	38,3	2,3% ↓	37,4	1,6% ↑	38,0
		FR [n=9]	35,0	4,4% ↑	36,6	0,5% ↑	36,8	1,3% ↑	37,3
		So [n=8]	38,5	2,6% ↓	37,5	0,5% ↑	37,7	5,3% ↑	39,8
		WI [n=8]	38,1	0,8% ↓	37,8	2,4% ↓	36,9	2,9% ↑	38,0
vor/nach 6-MGT	Ges [n=25]	↑*		↑*		0,459 ↑		0,236 ↑	
	w [n=17]	0,112 ↑		↑**		0,463 ↑		0,586 ↑	
	m [n=8]	↑*		0,833 ↑		0,779 ↓		0,091 ↑	

(¹ Wilcoxon-Test; Signifikanzniveau: **= p ≤ 0,007; *= p ≤ 0,05)

Tendenziell fiel der pCO₂-Wert nach Belastung vom Vorlaufzeitraum bis unmittelbar nach der Obergussserie ab. Danach stieg der Wert bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes wieder an. Während der Hydrotherapieserie in den Sommermonaten sowie von Zeitpunkt -1 bzw. 0 bis Zeitpunkt I zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Ausgangswertes von pCO₂.

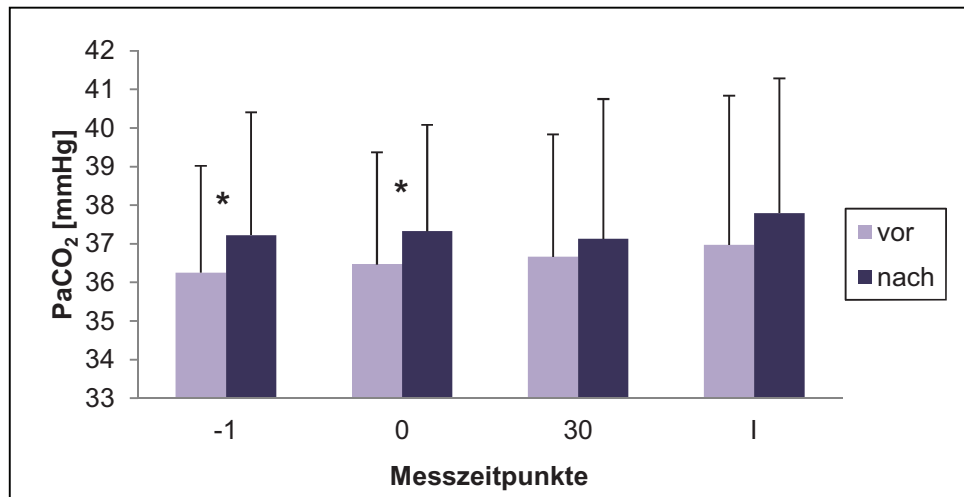


Abbildung 9: Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes [mmHg] im Beobachtungszeitraum, vor und nach 6-MGT, MV, SD [n= 25 Probanden]

pH-Wert

Der pH-Wert gibt den Säuregrad des Blutes an, dessen Gleichgewicht von verschiedenen Stoffwechselreaktionen beeinflusst wird. Mit zunehmender Konzentration von CO₂ und anderen säureäquivalenten Stoffwechselprodukten im Blut sinkt er ab. Eine mögliche Ursache können Minderbelüftung der Lunge oder Störungen des Gasaustausches sein. Nimmt die Konzentration an CO₂ im Blut ab, steigt der pH- Wert an. Dies kann ein Hinweis auf eine Überbelüftung der Lunge durch zu tiefe oder zu häufige Atemzüge im Sinne einer Hyperventilation sein [8]. Zu den vier Beobachtungszeitpunkten wurde er aus kapillärem Blut bestimmt.

Tabelle 18: pH- Wert im Studienverlauf vor und nach 6- MGT [n= 25 Probanden]

		-1	0	30	I			-1	0	30	I
vor 6-MGT	Min	7,39	7,39	7,40	7,38	nach 6-MGT	7,39	7,40	7,32	7,39	
	1. Quartil	7,42	7,41	7,41	7,43		7,42	7,41	7,41	7,41	
	Median	7,44	7,42	7,43	7,44		7,44	7,43	7,42	7,43	
	3. Quartil	7,45	7,45	7,46	7,45		7,45	7,44	7,45	7,44	
	Max	7,49	7,49	7,49	7,54		7,47	7,50	7,50	7,48	

Im Therapieintervall stieg der pH-Wert signifikant. Bei den Frauen zeigten sich zum Zeitpunkt -1 und 30 vor dem 6-Minuten-Gehtest minimale Abweichungen des pH-Wertes von 7,46. Die Normwerte entsprechen dem arteriellen Blut.

Tabelle 19: Dynamik **pH-Wert** vor und nach 6-MGT im Verlauf [n= 25 Probanden]

pH-Wert (Median)		Kontrollzeitpunkte							
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I	
		vor 6-MGT		Ges [n=25]	7,44	0,3% ↓	7,42	0,1% ↑*	7,44
		w [n=17]	<u>7,45</u>	0,4% ↓	7,42	0,3% ↑	7,44	=	7,44
		m [n=8]	7,43	0,3% ↓	7,41	0,1% ↑	7,43	0,1% ↑	7,43
		FR [n=9]	7,43	0,1% ↓*	7,42	0,1% ↑	7,43	=	7,43
		So [n=8]	7,44	0,3% ↓	7,42	0,1% ↑	7,43	0,1% ↑	7,44
		Wi [n=8]	<u>7,45</u>	=	<u>7,45</u>	=	<u>7,45</u>	0,3% ↓	7,43
nach 6-MGT		Ges [n=25]	7,44	0,1% ↓	7,43	0,1% ↓	7,42	0,1% ↑	7,43
		w [n=17]	7,44	0,3% ↓	7,42	0,3% ↑	7,44	=	7,44
		m [n=8]	7,43	=	7,43	0,1% ↓	7,42	=	7,42
		FR [n=9]	7,43	0,1% ↓	7,42	0,3% ↑	7,44	0,1% ↓	7,43
		So [n=8]	7,44	0,4% ↓	7,41	0,1% ↑	7,42	0,1% ↑	7,43
		Wi [n=8]	7,44	=	7,44	0,1% ↓	7,43	0,1% ↑	7,44

(¹ Wilcoxon, Signifikanzniveau: *= p≤ 0,05)

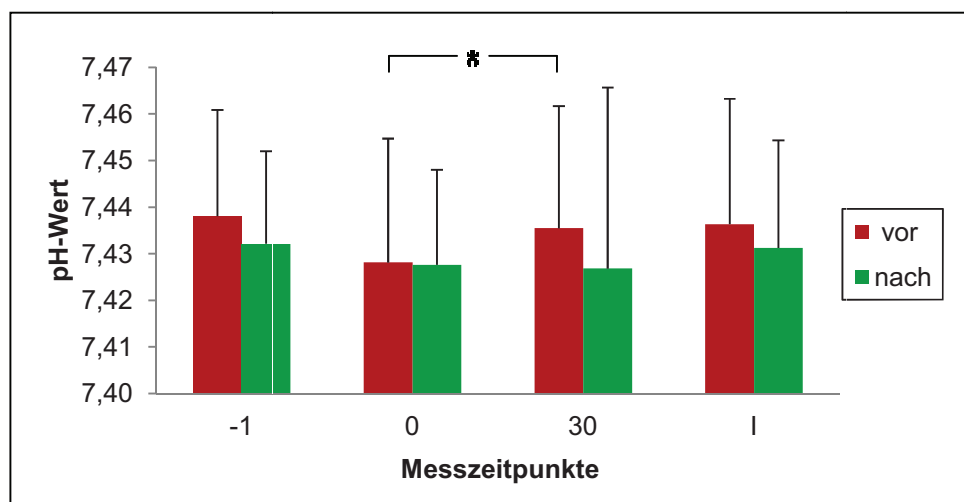


Abbildung 10: Verlauf des pH -Werts im Beobachtungszeitraum, Vergleich der Werte vor und nach 6-Minuten-Gehtest, MV, SD [n= 25 Probanden]

3.1.2. Routinelabor

3.1.2.1. C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit

C-reaktives Protein (CrP)

Als klassisches Akute-Phase-Protein ist das CrP ein Indikator für entzündliche Prozesse im Körper. Im Vergleich zur BSG steigt es bei akuten Infektionen binnen 48 Stunden rasch an. Damit ist es der BSG in der Diagnostik akuter Entzündungen überlegen.

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung des CrP im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

CrP [mg/l]	Kontrollzeitpunkte			
	-1	0	30	I
< 0,2	13	15	16	15
≥ 0,2	11	9	7	9
>7,5	1	1	2	1

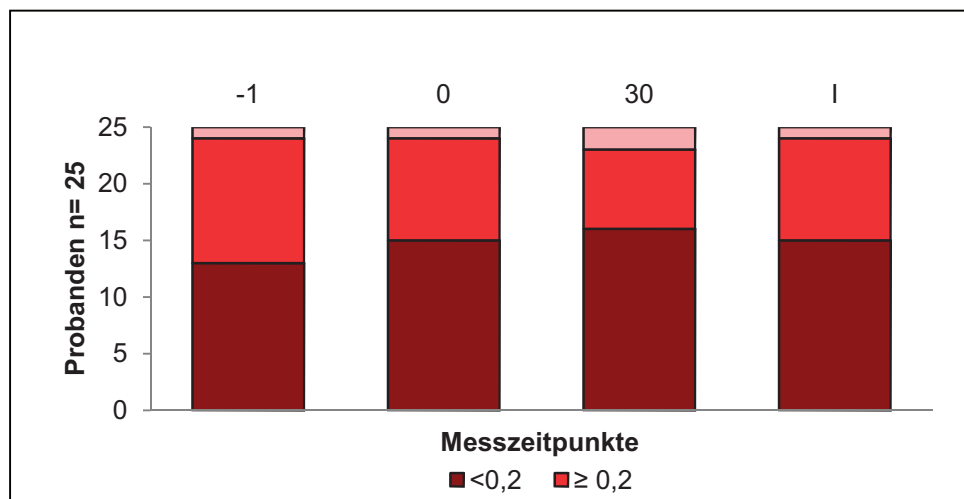


Abbildung 11: Verlauf des CrP [mg/l] anhand der Häufigkeitsverteilung im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

BSG

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) ist ein relativ unspezifischer Entzündungsmarker, der bei Verdacht auf entzündliche Erkrankungen neben dem C-reaktiven Protein zur Diagnostik herangezogen wird.

Tabelle 21: BSG-Werte nach 1h, nach 2h im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

BSG [mm]	1. Stunde				2. Stunde			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Min	2	2	1	1	5	4	3	4
1.Quartil	4,5	4	3	4	7,5	8	5,5	8
Median	6	7	6	7	14	17	16	16
3.Quartil	11	11	16,5	11,5	24	26	31	23
Max	47	61	56	56	91	99	96	91

Die BSG lag nach der 1. Stunde im gesamten Studienzeitraum bei Werten um 6 und 7 mm (Median). Nach 2 Stunden lag der Wert im Mittel zwischen 14 mm und 17 mm.

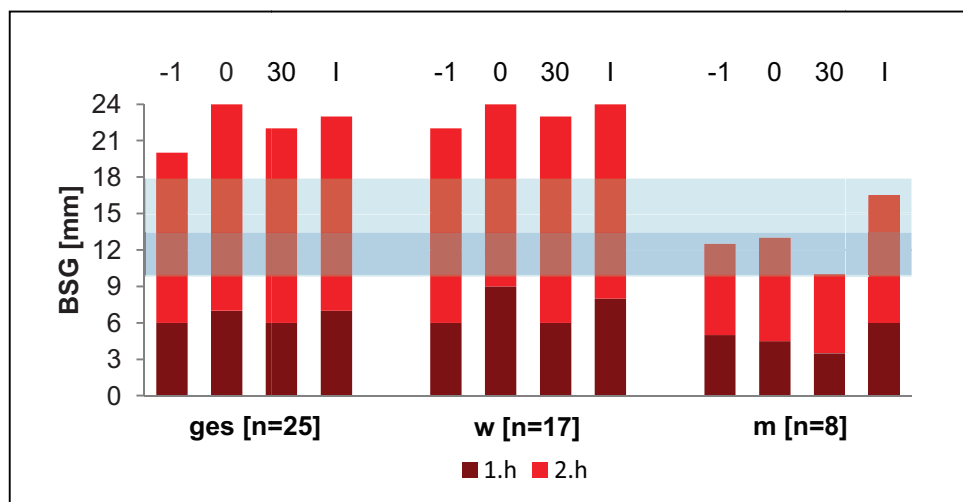


Abbildung 12: Verlauf der BSG, 1. und 2. h [mm] im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n = 25 Probanden]

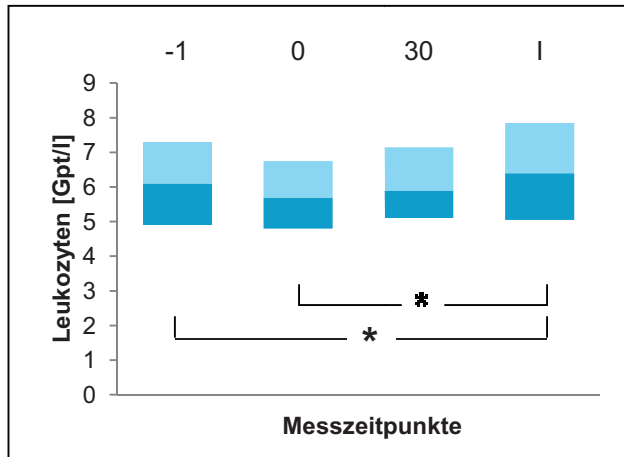
3.1.2.2. Leukozyten und Differentialblutbild

Im menschlichen Immunsystem gibt es eine Vielzahl von Leukozyten-Klassen, die bei der Immunabwehr unterschiedliche Funktionen erfüllen. Eine zu hohe Zahl kann ein Hinweis auf Infektionskrankheiten sein, aber auch Rauchen, negative Stressoren oder körperliche Belastung erhöhen ihre Anzahl. Eine zu niedrige Zahl deutet auf Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen oder Virusinfektionen hin. Zur graphischen Darstellung wurden Absolutzahlen verwendet.

Tabelle 22: Dynamik der **Leukozyten** im Verlauf [n= 25 Probanden]

	Kontrollzeitpunkte						
	-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
Ges [n=25]	6,10	6,6% ↓	5,70	3,4% ↑	5,90	7,8% ↑	6,40
w [n=17]	5,90	3,4% ↓	5,70	3,4% ↑	5,90	4,8% ↑*	6,20
m [n=8]	6,45	16,3% ↓	5,40	12,2% ↑*	6,15	7,5% ↑	6,65
Fr [n=9]	6,40	10,9% ↓	5,70	3,4% ↑	5,90	7,8% ↑	6,40
So [n=8]	6,20	0,8% ↑	6,25	4,6% ↑	6,55	7,1% ↑*	7,05
Wi [n=8]	5,65	2,7% ↓*	5,50	=	5,50	3,5% ↑	5,70
	Friedman-Test						
Ges [n=25]				10,9% ↑**			
				4,7% ↑*			
m [n=8]				18,8% ↑*			
				3% ↑*			
Wi [n=8]				3,5% ↑**			

(¹ Wilcoxon-Test; Signifikanzniveau: **= p ≤ 0,007; *= p ≤ 0,05)



	-1	0	30	I
Min	2,90	3,30	3,70	2,90
1.Q	4,90	4,80	5,10	5,05
M	6,10	5,70	5,90	6,40
3.Q	7,30	6,75	7,15	7,85
Max	8,40	10,00	10,00	10,50

Tab.23/ Abb.13: Verlauf der Leukozytenzahl [Gpt/l] im Studienzeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Die absolute Leukozytenzahl der insgesamt 25 untersuchten Probanden stieg im Verlauf der Studie signifikant. In diesem Beobachtungszeitraum lagen die Werte zwischen 5,7 und 6,4 Gpt/l und sind somit als normwertig zu betrachten

3.1.2.3. Differentialblutbild/ Anteile der Leukozyten

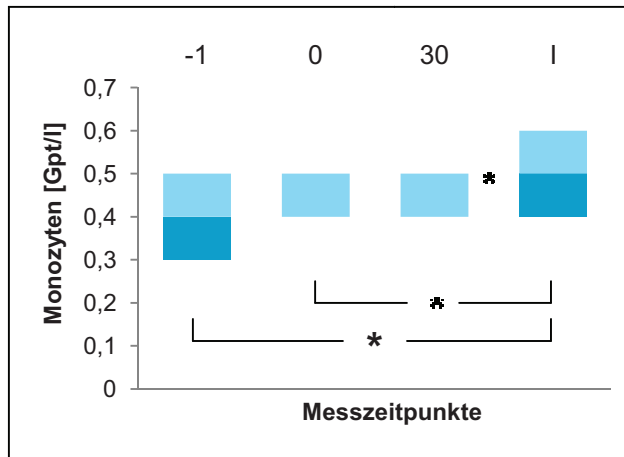
Monozyten

Monozyten gehören zu den Zellen der unspezifischen Abwehr. Nach der aktiven Migration aus dem zirkulierenden Blut in die Gewebe des Körpers differenzieren sie sich dort weiter zu Makrophagen. Sie gelten als Hauptproduzenten pro- und antiinflammatorischer Zytokine [6].

Tabelle 24: Dynamik der **Monozyten** im Verlauf [n= 25 Probanden]

	Kontrollzeitpunkte							
	-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I	
Ges [n=25]	0,40	=	0,40	=	0,40	20% ↑*	0,50	
w [n=17]	0,40	=	0,40	=	0,40	=	0,40	
m [n=8]	0,45	11,1% ↓	0,40	11,1% ↑	0,45	18,2% ↑	0,55	
FR [n=9]	0,40	=	0,40	=	0,40	=	0,40	
So [n=8]	0,35	12,5% ↑	0,40	11,1% ↑	0,45	=	0,45	
WI [n=8]	0,40	20% ↑	0,50	20% ↓	0,40	27,3% ↑*	0,55	
	Friedman-Test							
Ges [n=25]			20% ↑*					
So [n=8]			20% ↑*					
WI [n=8]			22,2% ↑*					
			9,1% ↑*					

(¹ Wilcoxon-Test; Signifikanzniveau: **= p≤ 0,007; *= p≤ 0,05)



	-1	0	30	I
Min	0,10	0,30	0,30	0,30
1.Q	0,30	0,40	0,40	0,40
M	0,40	0,40	0,40	0,50
3.Q	0,50	0,50	0,50	0,60
Max	0,80	0,90	0,80	0,90

Tab.25/ Abb.14: Verlauf der absoluten Zahl der Monozyten [Gpt/l] im Studienzeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Die absoluten Monozyten zeigten im gesamten Studienverlauf einen signifikanten Anstieg von 20%. Der relative Anteil der Monozyten unterlag geringfügigen Schwankungen. Diese kamen durch die Messergebnisse der männlichen Probanden zustande und zeigten im Nachbeobachtungszeitraum einen signifikanten Anstieg, wobei die Aussagekraft bei der geringen Probandenzahl (n= 8) in Frage gestellt werden muss.

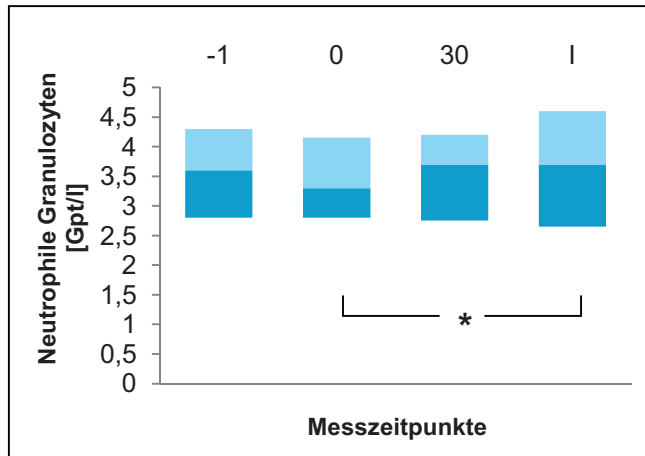
Neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten sind wie die Monozyten Vertreter des unspezifischen Immunsystems. Zusammen mit ihnen produzieren sie zur Abwehr pathogener Keime große Mengen an Sauerstoffradikalen.

Tabelle 26: Dynamik der **neutrophilen Granulozyten** im Verlauf [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte							
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I	
Neutrophile Granulozyten (Median)	Ges [n=25]	3,60	8,3% ↓	3,30	10,8% ↑	3,70	=	3,70	
	w [n=17]	3,50	2,7% ↑	3,60	2,7% ↓	3,50	5,4% ↑	3,70	
	m [n=8]	4,00	22,5% ↓	3,10	21,5% ↑*	3,95	1,3% ↑	4,00	
	FR [n=9]	3,50	2,7% ↑	3,60	2,7% ↑	3,70	2,6% ↑	3,80	
	So [n=8]	3,70	2,6% ↑	3,80	7,9% ↓	3,50	11,4% ↑	3,95	
	WI [n=8]	3,65	20,5% ↓*	2,90	15,9% ↑	3,45	=	3,45	
			Friedman-Test						
	Ges [n=25]		11% ↑*						
	m [n=8]		22,5% ↑**						
	WI [n=8]		14% [MV] ↑*						
		15,9% ↑*							

(¹ Wilcoxon-Test; Signifikanzniveau: **= p≤ 0,007; *= p≤ 0,05)



Min	1,50	1,30	1,70	1,50
1.Q	2,80	2,80	2,75	2,65
M	3,60	3,30	3,70	3,70
3.Q	4,30	4,15	4,20	4,60
Max	5,20	5,50	7,50	7,20
	-1	0	30	I

Tab.27/ Abb.15: Verlauf der absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten [Gpt/l] im Studienzeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation war vom ersten bis zum letzten Messzeitpunkt ein tendenzieller Anstieg der Absolutzahl der neutrophilen Granulozyten um 3% zu verzeichnen. Der relative Anteil der Neutrophilen an der Gesamtleukozytenzahl fiel im Gesamtverlauf um 2% von 61 auf 59%. Im Nachbeobachtungszeitraum blieb ihr Anteil konstant.

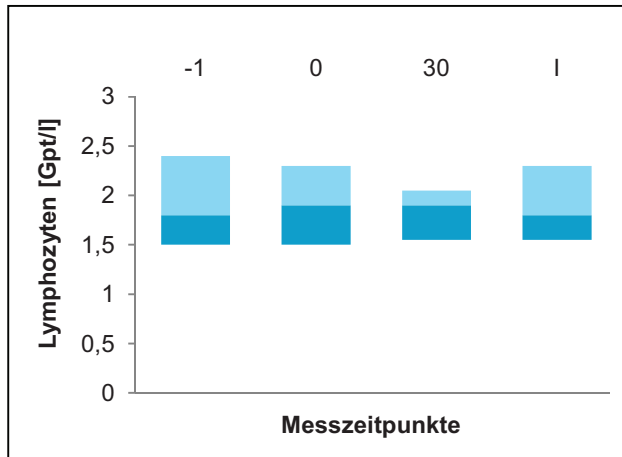
Lymphozyten

B- und T-Lymphozyten sowie natürliche Killerzellen bilden die Subpopulationen der Lymphozyten. Durch die Expression verschiedener Zytokine regulieren sie sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort. Während B- und T-Lymphozyten Teil des adaptiven Immunsystems sind, gehören die natürlichen Killerzellen zur angeborenen Abwehr [90].

Tabelle 28: Dynamik der **Lymphozyten** im Verlauf [n= 25 Probanden]

Lymphozyten [Gpt/l] (Median)		Kontrollzeitpunkte						
		-1	-1/ 0	0	0/ 30	30	30/ I	I
Ges [n=25]		1,80	5,3% ↑	1,90	=	1,90	5,3% ↓	1,80
w [n=17]		1,90	5% ↑	2,00	5% ↓	1,90	=	1,90
m [n=8]		1,60	=	1,60	5,9% ↑	1,70	2,9% ↑	1,75
FR [n=9]		1,80	10% ↑	2,00	5% ↓	1,90	15,8% ↓	1,60
So [n=8]		1,70	5,6% ↑	1,80	2,7% ↑	1,85	2,7% ↓	1,80
WI [n=8]		1,85	7,5% ↑	2,00	7,5% ↓	1,85	5,1% ↑	1,95

Nach einem leichten Anstieg in der Vorlaufphase blieb die absolute Zahl der Lymphozyten während der Kaltanwendungen gleich, sodass im Gesamtverlauf keine Dynamik erkennbar war. Die Werte bewegten sich dauerhaft im Normbereich zwischen 1,0 – 4,8 Gpt/l. Der relative Anteil stieg tendenziell um 3% von 30 auf 33% bis zum Ende der Gussreihe, danach fiel er um 2% wieder ab.



Messzeitpunkte	-1	0	30	I
Min	0,70	0,90	1,00	0,80
1.Q	1,50	1,50	1,55	1,55
M	1,80	1,90	1,90	1,80
3.Q	2,40	2,30	2,05	2,30
Max	3,70	3,20	3,30	3,10

Tab.29/ Abb.16: Verlauf der absoluten Zahl der Lymphozyten [Gpt/l] im Studienzeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Quotient aus Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten

Das Diagramm verdeutlicht die Entwicklung des Verhältnisses aus Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Der Quotient aus beiden Zellpopulationen steigt im Vorlaufzeitraum leicht an. Im Therapieintervall blieb das Verhältnis Lymphozyten/Neutrophile weitgehend stabil, fiel jedoch im Nachbeobachtungszeitraum wieder ab, wobei der Quotient über dem Ausgangswert verblieb.

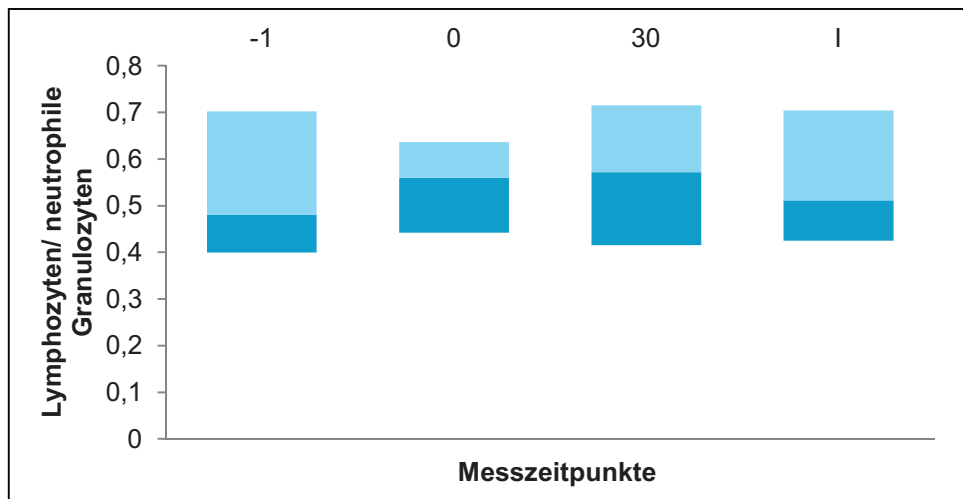


Abbildung 17: Verlauf des Quotienten aus absoluter Zahl der Lymphozyten und der neutrophilen Granulozyten, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Tabelle 30: Dynamik und Verlauf des **Quotienten** aus absoluter Zahl der Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten [n= 25 Probanden]; ¹ Wilcoxon-Test

	Kontrollzeitpunkte							Friedman	
	-1	-1/ 0	0	0/ 30	30	30/ I	I	-1 bis I	0 bis I
Min	0,26	14,3% ↑ (0,798) ¹	0,23	1,8% ↑ (0,968) ¹	0,17	10,5% ↓ (0,253) ¹	0,21	5,9% ↑ (0,336)	
1. Quartil	0,40		0,44		0,42		0,43		
Median	0,48		0,56		0,57		0,51		
3. Quartil	0,70		0,64		0,72		0,70		
Max	1,67		1,60		1,18		1,20		

Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten machen etwa 1 – 4% der Zellen des Differentialblutbildes aus. Das von Th2-Zellen sezernierte Interleukin 5 fördert ihre Reifung im Knochenmark. Als Vertreter der unspezifischen Immunantwort sind sie an der Entstehung und Steuerung von allergischen Reaktionen sowie der Abwehr von Parasiten wesentlich beteiligt.

Tabelle 31: Eosinophile Granulozyten [Gpt/l] im Verlauf, Häufigkeitsverteilung [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte			
[Gpt/l]		-1	0	30	I
Probanden n =25	<0,1	9	10	8	9
	≥ 0,1	16	15	17	16
Min		<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
1.Quartil		<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Median		0,1	0,1	0,1	0,1
3.Quartil		0,2	0,2	0,2	0,2
Max		0,5	0,4	0,4	0,6

Tabelle 32: Eosinophile Granulozyten [%] im Studienverlauf [n= 25 Probanden]; ¹ Wilcoxon-Test

	Kontrollzeitpunkte							Friedman	
	-1	-1/ 0	0	0/ 30	30	30/ I	I	-1 bis I	0 bis I
Min	0	0,582 ¹	1	0,278 ¹	0	0,781 ¹	1	0,389	0,555
1. Quartil	1,5		1		1				
Median	2		2		2				
3. Quartil	4		3,5		3				
Max	7		6		6				

Im Studienverlauf änderten sich weder die absoluten noch die relativen Zahlen der eosinophilen Granulozyten signifikant. Unter den Probanden war die Häufigkeitsverteilung der Werte < 0,1 Gpt/l und ≥ 0,1 Gpt/l etwa gleich. Die

gemessenen Werte blieben über den gesamten Zeitraum im Normalbereich. Eine Dynamik war nicht erkennbar.

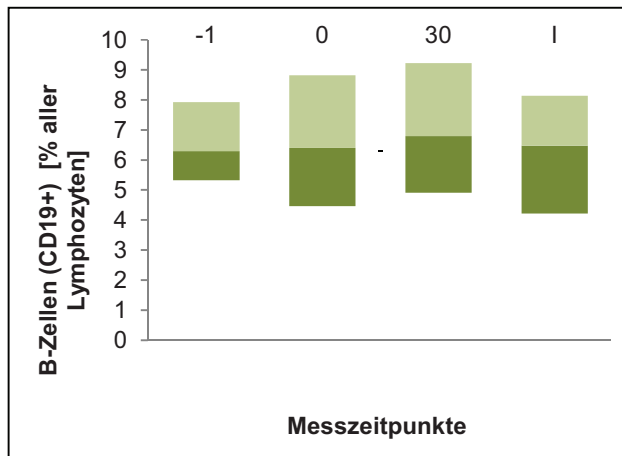
3.1.3. Experimentelles Labor

3.1.3.1. Lymphozytensubpopulationen B-Lymphozyten (CD19⁺)

Die Population der B-Lymphozyten steuert die humorale Immunantwort durch Bildung von Antikörpern.

Tabelle 30: Dynamik der B-Lymphozyten (CD19⁺) im Verlauf [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	-1/ 0	0	0/ 30	30	30/ I	I
B-Lymphozyten CD19 ⁺ [%] (Median)	Ges [n=25]	6,30	0,1% ↑	6,41	0,4% ↑	6,81	0,3% ↓	6,48
	w [n=17]	6,22	1% ↓	5,20	1,5% ↑	6,73	0,4% ↓	6,35
	m [n=8]	6,49	1,4% ↑	7,86	1,1% ↑	8,98	1,9% ↓	7,06
	Fr [n=9]	5,53	0,9% ↑	6,46	0,04% ↓	6,42	0,02% ↑	6,44
	So [n=8]	5,90	1,2% ↓	4,68	2,1% ↑	6,77	0,3% ↓	6,45
	Wi [n=8]	7,93	0,2% ↓	7,72	0,2% ↓	7,50	0,2% ↓	7,26



	-1	0	30	I
Min	3,18	3,07	3,17	2,13
1.Q	5,33	4,47	4,92	4,23
M	6,30	6,41	6,81	6,48
3.Q	7,93	8,83	9,24	8,15
Max	16,71	19,37	13,36	11,69

Tab.31/ Abb.18: Verlauf der relativen Anteile der B-Zellen [%] an der Gesamtlymphozytenzahl im Studienzeitraum, Median, 1. u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Während der Studie kam es nicht zu signifikanten Veränderungen der Anzahl der B-Lymphozyten (CD19⁺). 12 Wochen nach den Kaltanwendungen ging der Wert nicht auf das Ausgangsniveau zurück.

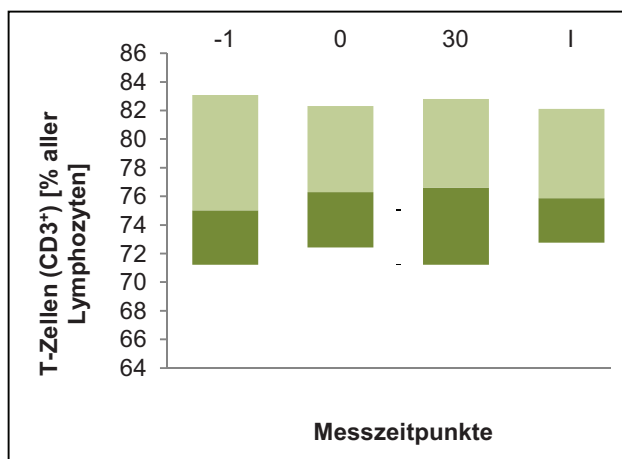
T-Lymphozyten (CD3⁺)

Zusammen mit den B-Lymphozyten bilden T-Lymphozyten die Zellen der adaptiven Immunantwort.

Tabelle 32: Dynamik der CD3⁺-T-Lymphozyten im Studienverlauf

T-Lymphozyten CD3 ⁺ [%] (Median)		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
Ges [n=25]		75,05	1,3% ↑	76,31	0,3% ↑	76,64	0,7% ↓	75,90
w [n=17]		76,45	0,1% ↓	76,31	2,9% ↑	79,21	0,1% ↓	79,12
m [n=8]		72,26	3,1% ↑	75,36	3,9% ↓	71,45	4% ↑	75,45
Fr [n=9]		75,00	4,8% ↑	79,82	5,1% ↓	74,46	4,7% ↑*	79,12
So [n=8]		73,79	0,7% ↑	74,46	1,8% ↑	76,26	0,7% ↓	75,55
Wi [n=8]		75,86	0,7% ↑	76,58	5,1% ↑	81,63	3,7% ↓	77,94

(¹ Wilcoxon-Test; Signifikanzniveau: * = p ≤ 0,05)



	-1	0	30	I
Min	60,08	60,18	39,01	64,55
1.Q	71,24	72,44	71,25	72,78
M	75,05	76,31	76,64	75,90
3.Q	83,12	82,33	82,82	82,13
Max	86,34	96,66	89,59	85,80

Tab.33/ Abb.19: Verlauf der relativen Anteile der T-Zellen [%] an der Gesamtlymphozytenzahl im Studienzeitraum, Median, 1. u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Die Gesamtzahl der CD3⁺-T-Lymphozyten schwankte bei allen 25 Teilnehmern im Studienverlauf um nur 1,6%.

CD4⁺- und CD8⁺- T- Lymphozyten

Bei den CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen handelt es sich um die zwei großen Klassen peripherer T- Lymphozyten. CD4⁺-T-Zellen sind die wichtigsten Produzenten pro- und antiinflammatorischer Zytokine und tragen damit entscheidend zur Steuerung der zellulären sowie der humoralen Immunantwort bei. Die CD8⁺-Zellen besitzen überwiegend zytotoxische Funktion [90].

Tabelle 34: Dynamik der **CD4⁺**- und **CD8⁺**-T-Lymphozyten (CD3⁺) im Studienverlauf

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
CD3 ⁺ CD4 ⁺ - Lymphozyten [%] (Median)	Ges [n=25]	55,80	1,1% ↑	56,92	2,5% ↑	59,37	1,9% ↑	61,30
	w [n=17]	57,98	1% ↓	56,99	3,1% ↑	60,07	1,2% ↑	61,30
	m [n=8]	43,57	2,4% ↑	45,95	6,8% ↑	52,79	8,1% ↑	60,85
	FR [n=9]	53,92	0,8% ↓	53,15	2,8% ↑	55,90	9,2% ↑*	65,06
	So [n=8]	58,75	5,6% ↑	64,32	5,5% ↓	58,85	1,3% ↓	57,52
	Wi [n=8]	63,35	0,5% ↓	62,90	2,3% ↑	65,23	2,3% ↓	62,97
	FR [n=9]	Friedman-Test 11,1% ↑*						
CD3 ⁺ CD8 ⁺ - Lymphozyten [%] (Median)	Ges [n=25]	19,49	0,3% ↑	19,83	0,1% ↓	19,69	1,8% ↓	17,86
	w [n=17]	18,66	1,2% ↑	19,83	0,6% ↓	19,28	2,4% ↓	16,90
	m [n=8]	24,10	2,2% ↓	21,90	2,7% ↑	24,64	2,2% ↓	22,42
	FR [n=9]	20,34	5,4% ↑	25,69	7,1% ↓	18,64	2,6% ↓	16,08
	So [n=8]	19,91	2,6% ↓	17,27	11,8% ↑	29,07	0,7% ↓	28,39
	Wi [n=8]	18,15	3,2% ↑	21,30	0,8% ↓	20,52	1,1% ↓	19,42
	So [n=8]	Friedman-Test 8,5% ↑*						

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: *= p≤ 0,05)

Die zwei Hauptklassen der T-Zellen wiesen insgesamt sehr unterschiedliche Entwicklungen auf. Die Population der CD4⁺-T-Lymphozyten vergrößerte sich über den gesamten Verlauf der Studie hinweg kontinuierlich und signifikant in der Nachbeobachtungsphase der Frühjahrspopulation.

Bei der Betrachtung der Jahreszeiten im Einzelnen wurden ebenfalls Veränderungen sichtbar. Die Anzahl der CD8⁺-T-Lymphozyten erhöhte sich signifikant bei den während der Sommermonate behandelten Probanden unter der Kneipptherapie und sank in den 12 Wochen danach ab. Das Niveau änderte sich somit in dieser Phase geringfügig.

Tabelle 35: CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp (CD3 ⁺)	CD4 ⁺				CD8 ⁺			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Minimum	24,76	29,53	32,24	29,56	8,89	9,68	11,02	13,32
1.Quartil	48,35	50,38	49,95	55,44	16,71	15,24	15,35	15,76
Median	55,80	56,92	59,37	61,30	19,49	19,83	19,69	17,86
3.Quartil	64,43	69,20	68,83	72,88	27,42	26,35	28,66	27,89
Maximum	85,88	84,70	79,54	80,19	44,26	37,85	37,64	41,67

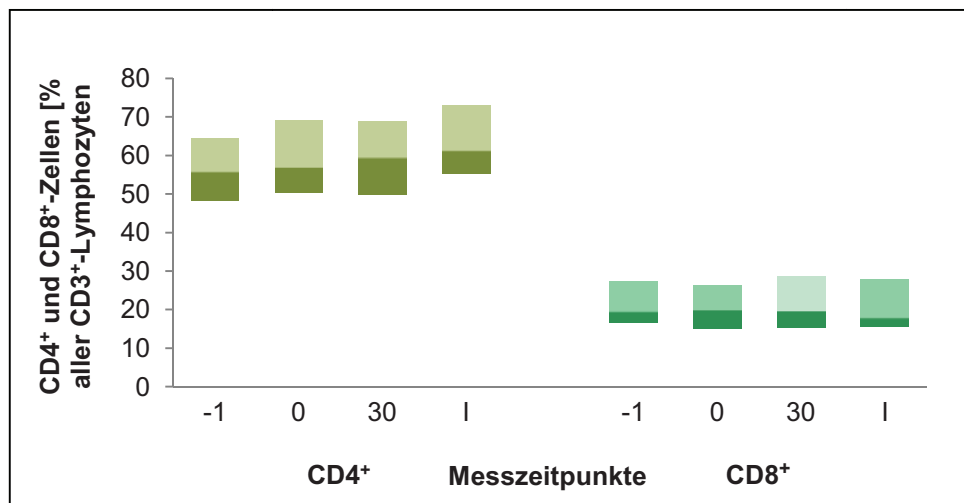


Abbildung 20: Verlauf der Anteile der CD4⁺- u. CD8⁺-T-Zellen [%] an der Zahl der CD3⁺-Lymphozyten im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

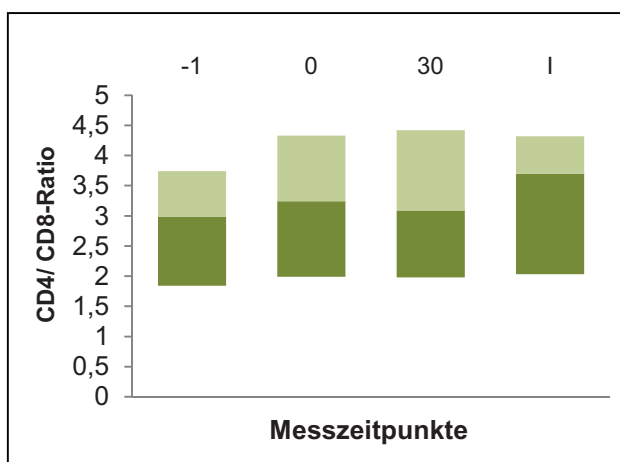
Verhältnis aus CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten

Da der Anteil an CD4⁺-T-Lymphozyten im Zeitraum der Studie kontinuierlich stieg, veränderte sich auch das Verhältnis beider Zellpopulationen zugunsten der CD4⁺-T-Zellen. Die in dieser Studie gewonnenen Messwerte für den CD4/CD8- Quotienten entsprachen weitestgehend dem Normwert von >2. Lediglich die Männer wichen mit einem mittleren Ausgangswert von 1,81 davon ab. Bei allen 25 Teilnehmern lag der Medianwert zwischen 2,98 und 3,70. Nach einem anfänglichen Anstieg fiel der Wert unter der Hydrotherapie ab. Anschließend stieg er bis zum Zeitpunkt I noch einmal an und lag damit 0,7% über dem Ausgangswert. Der tendenzielle Anstieg des Quotienten nach der Kneipptherapie ergab sich aus der gegenläufigen Entwicklung der beiden Zellklassen, einerseits dem Abfall der CD8⁺-Zellen und andererseits dem Anstieg der CD4⁺-Zellen im Nachbeobachtungszeitraum.

Tabelle 36: Dynamik des **Verhältnisses aus CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten (CD3⁺)** im Studienverlauf [n= Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
CD4/CD8-Ratio (Median)	Ges [n=25]	2,98	0,3% ↑	3,24	0,2% ↓	3,09	0,6% ↑	3,70
	w [n=17]	3,29	0,02% ↑	3,31	0,2% ↓	3,09	0,6% ↑	3,70
	m [n=8]	1,81	0,5% ↑	2,32	0,4% ↑	2,69	0,2% ↑	2,90
	Fr [n=9]	2,38	0,3% ↓	2,07	1,4% ↑	3,46	0,4% ↑*	3,86
	So [n=8]	3,01	0,9% ↑	3,86	1,9% ↓	1,98	0,05% ↑	2,03
	Wi [n=8]	3,66	0,8% ↓	2,88	0,4% ↑	3,26	0,3% ↑	3,55

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: *= p≤ 0,05)



Min	0,56	0,99	0,96	0,79
1.Q	1,84	1,99	1,98	2,03
M	2,98	3,24	3,09	3,70
3.Q	3,74	4,33	4,42	4,32
Max	9,01	8,75	5,48	6,02
	-1	0	30	I

Tab.37/ Abb.21: CD4⁺/CD8⁺- Ratio im Studienverlauf, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

NK- und NKT- Zellen

Die natürlichen Killerzellen stellen eine Gruppe von Lymphozyten dar, deren Anteil im peripheren Blut etwa 15% beträgt. Ihre Vermehrung deutet auf eine Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr hin. NKT-Zellen sind zytotoxische $\alpha\beta$ -T-Zellen mit der Aktivität natürlicher Killerzellen. Im Blut macht ihr Anteil nur etwa 1 - 5% aus. Sie sezernieren IL-4 und IFN γ und koordinieren somit den Übergang von unspezifischer zu spezifischer Immunantwort [95].

Unter der Population der **natürlichen Killerzellen** ergaben sich bei der Gesamtpopulation während des Untersuchungszeitraumes keine signifikanten Veränderungen. Zu erkennen war jedoch ein tendenzieller Abfall vom ersten bis zum vierten Messzeitpunkt. Während der Obergüsse blieb das Niveau fast gleich. Der Anteil der **NKT-Zellen** an den Lymphozyten bei Betrachtung der Gesamtpopulation stieg signifikant während der hydrotherapeutischen Intervention. Die Zellzahl lag am

Ende unter dem Ausgangswert. Bei Betrachtung der Jahreszeiten fällt auf, dass die Zahl der NKT-Zellen in den Sommermonaten im gesamten Beobachtungszeitraum beinahe um das Dreifache anstieg. Ihr relativer Anteil an den Lymphozyten betrug am Ende 15,98% bei einem Ausgangswert von 5,84%. Im Vergleich dazu ergab sich im Winter nur ein leichter Anstieg von 0,6% im Gesamtverlauf.

Tabelle 38: Dynamik der NK- (CD 16/56 CD3⁻) und NKT-Zellen (CD 16/56 CD3⁺) im Verlauf [n=25]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
NK (CD 16/56 CD3 ⁻) [%] (Median)	Ges [n=25]	15,19	0,6% ↓	14,64	0,2% ↓	14,49	1,3% ↓	13,17
	w [n=17]	15,13	0,5% ↓	14,64	1,3% ↓	13,36	2,6% ↓	10,75
	m [n=8]	19,91	3,2% ↓	16,70	1% ↑	17,74	1,9% ↓	15,84
	FR [n=9]	16,49	1,9% ↓	14,64	0,7% ↑	15,33	3% ↓	12,34
	So [n=8]	20,01	3,9% ↓	16,10	1,4% ↑	17,49	0,6% ↓	16,91
	Wi [n=8]	13,22	3% ↓	10,23	1,1% ↑	11,31	0,7% ↓	10,64
	So [n=8]	Friedman-Test 3,1% ↓*						
NKT (CD 16/56 CD3 ⁺) [%] (Median)	Ges [n=25]	5,61	1,8% ↓*	3,85	3,6% ↑*	7,42	3,5% ↓	3,97
	w [n=17]	6,54	3,2% ↓**	3,34	4% ↑*	7,29	3,4% ↓	3,90
	m [n=8]	4,25	0,02% ↑	4,27	3,9% ↑	8,12	3,8% ↓	4,33
	FR [n=9]	4,97	1,4% ↑	6,38	0,05% ↑	6,43	3,5% ↓*	2,90
	So [n=8]	5,84	2,6% ↓*	3,24	7,3% ↑*	10,50	5,5% ↑	15,98
	Wi [n=8]	6,79	3,6% ↓*	3,20	2,8% ↑	5,98	1,4% ↑	7,34
	w [n=17]	Friedman-Test 2,6% ↓*						
	So [n=8]	12,7% ↑** 10,1% ↑**						

(¹ Wilcoxon; Signifikanzniveau: **= p≤ 0,007; *= p≤ 0,05)

Tabelle 39: NK- (CD 16/56 CD3⁻) und NKT- (CD16/56 CD3⁺) Zellen [%] im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp	NK (CD 16/56 CD3 ⁻)				NKT (CD 16/56 CD3 ⁺)			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Minimum	6,32	6,32	5,99	7,15	1,40	0,79	0,94	1,76
1.Quartil	10,59	9,96	9,51	9,43	3,62	2,62	4,91	2,43
Median	15,19	14,64	14,49	13,17	5,61	3,85	7,42	3,97
3.Quartil	21,71	19,35	19,16	17,54	7,20	6,99	10,50	11,18
Maximum	31,77	32,51	25,64	30,61	57,17	23,36	49,70	56,35

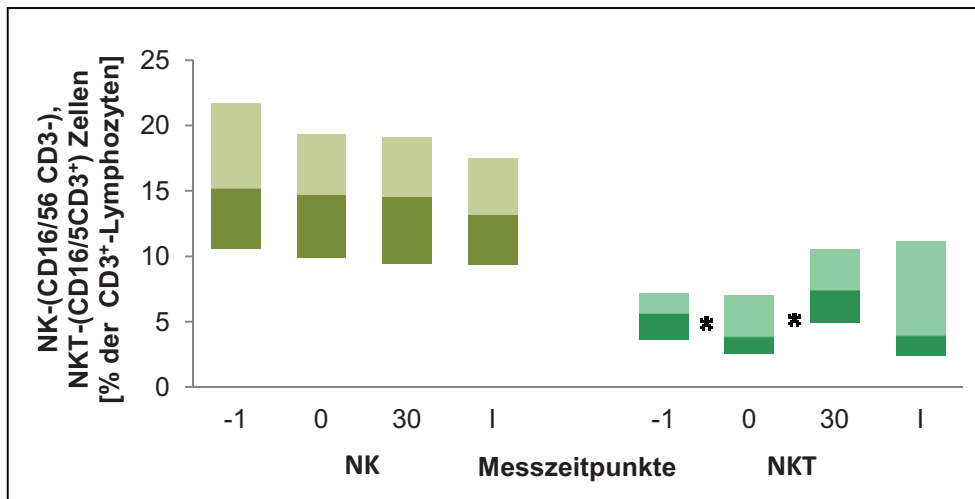


Abbildung 22: Verlauf der Anteile der NK- (CD 16/56 CD3⁻) und NKT- (CD16/56 CD3⁺) Zellen [%] innerhalb der Lymphozytenpopulation, Median, 1. u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

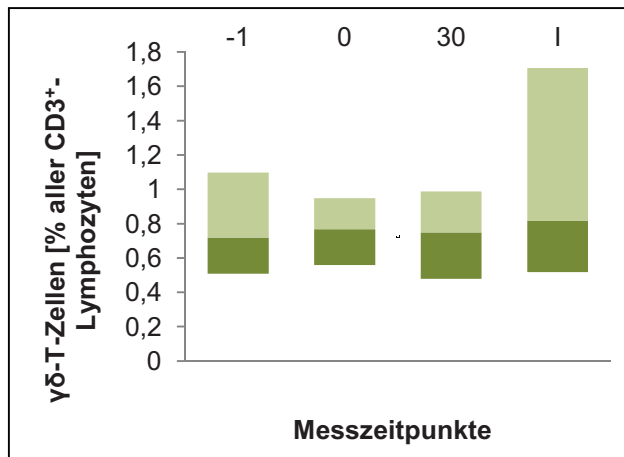
γδ-T-Zellen

T-Lymphozyten erkennen ein Antigen über den klonalen T-Zell-Rezeptor, der zusammen mit dem CD3-Komplex die Antigen-erkennende Einheit bildet. Dabei werden zwei Typen unterschieden, die entweder αβ- oder γδ-assoziiert sind. Der Hauptvertreter im peripheren Blut ist der αβ-assoziierte Typ. Etwa 1 - 10% aller T-Lymphozyten, besitzen einen γδ-Antigenrezeptor. Sie exprimieren weder CD4 noch CD8 und besitzen, ähnlich den NK- Zellen, eine starke Zytotoxizität. Man findet γδ⁺-T-Zellen größtenteils in der Lunge sowie im Darm, in der Haut, in der Zunge, im Oesophagus und in Epithelien des Genitalbereichs [48].

Tabelle 40: Dynamik der γδ-T-Zellen im Studienverlauf

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
γδ-T-Zellen (Median)	Ges [n=25]	0,72	0,05% ↑	0,77	0,02% ↓	0,75	0,07% ↑	0,82
	w [n=17]	0,62	0,14% ↑	0,76	0,09% ↓	0,67	0,23% ↑	0,90
	m [n=8]	0,84	0,04% ↓	0,80	0,08% ↑	0,88	0,35% ↓	0,53
	Fr [n=9]	0,86	0,19% ↓	0,67	0,13% ↑	0,80	0,05% ↑	0,85
	So [n=8]	0,95	0,14% ↓	0,81	0,13% ↑	0,94	0,49% ↑	1,43
	Wi [n=8]	0,58	0,15% ↑	0,73	0,24% ↓*	0,49	0,05% ↑	0,54
		Friedman-Test						
		0,19% ↓*						

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: **= p≤ 0,007; *= p≤ 0,05)



Min	0,28	0,38	0,37	0,30
1.Q	0,51	0,56	0,48	0,52
M	0,72	0,77	0,75	0,82
3.Q	1,10	0,95	0,99	1,71
Max	6,99	2,02	2,49	3,31
	-1	0	30	I

Tab.41/ Abb.23: Verlauf der $\gamma\delta$ -T-Zellen im Studienverlauf, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Der relative Anteil der $\gamma\delta$ -T-Zellen ist vergleichsweise gering, sodass sich im Gesamtzeitraum der Studie hier keine signifikanten Veränderungen ergaben. Der Wert schwankte von 0,72 auf 0,82%. In der Winterpopulation fiel die Zahl um 0,2% signifikant während der Kaltanwendungen.

Subpopulationen des $\gamma\delta$ -Antigenrezeptors von T-Lymphozyten

Die Antigen-Rezeptor-Ketten besitzen jeweils variable Genabschnitte. Um einen funktionalen Antigenrezeptor zu konstruieren, werden 12 $V\gamma$ -Gene und 4 oder mehr $V\delta$ -Gene exprimiert. Die meisten $\gamma\delta$ -T-Zellen im peripheren Blut exprimieren die V-Regionen $V\gamma 9$ und $V\delta 2$. Sie wirken hauptsächlich gegen intrazelluläre Pathogene [90]. Diese beiden Genabschnitte sowie die $V\delta 1$ -Region wurden in der vorliegenden Studie auf mögliche Veränderungen unter hin untersucht.

Tabelle 42: $\gamma\delta^+$ -TCR-Subpopulationen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Subklasse	V δ 1				V δ 2				V γ 9			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Minimum	0,68	1,12	1,28	3,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,40	0,00	0,00
1.Quartil	10,98	4,88	6,28	5,98	7,25	5,05	6,56	3,74	6,72	8,20	8,69	9,63
Median	65,00	18,18	22,06	21,51	14,29	15,38	13,64	12,68	11,54	13,79	17,02	19,81
3.Quartil	83,37	60,79	53,62	69,86	23,77	31,24	18,65	24,29	28,11	23,11	22,29	26,89
Maximum	97,62	93,75	81,82	97,40	61,86	57,30	81,82	70,83	62,50	54,24	87,50	70,83

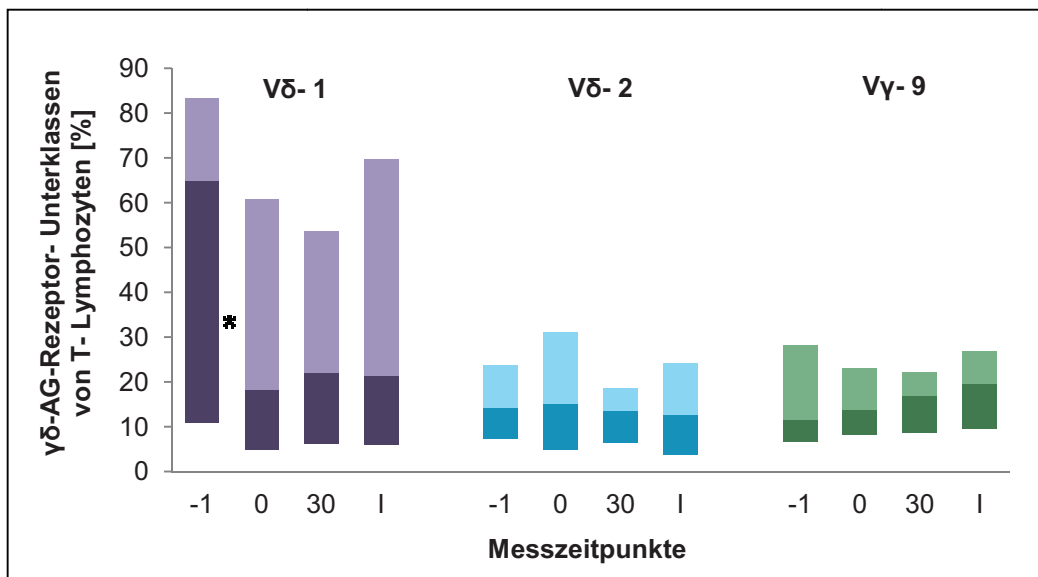


Abbildung 24: Verlauf des Anteils der $\gamma\delta^+$ -TCR-Subpopulationen [%] innerhalb der CD3⁺-Lymphozytenpopulation, Median, 1.u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Die V δ 1-assoziierten Rezeptorketten zeigten im behandlungsfreien Intervall vor den Güssen einen signifikanten Abfall. Maßgeblich beeinflusst wurde diese Entwicklung zum einen durch die weiblichen Teilnehmer. Der Anteil der V δ 2-assoziierten Kette schwankte während des Beobachtungszeitraumes geringfügig. Bei der V γ 9-assoziierten Rezeptorkette war unter der Gesamtpopulation ein kontinuierlicher tendenzieller Anstieg erkennbar. Signifikante Veränderungen ergaben sich nicht.

Tabelle 43: Dynamik der $\gamma\delta^+$ -TCR-Subpopulationen im Verlauf [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
V δ 1 [%] (Median)	Ges [n=25]	65,00	46,8% ↓*	18,18	3,9% ↑	22,06	0,6% ↓	21,51
	w [n=17]	71,05	40,7% ↓*	30,39	2,9% ↑	33,33	11,6% ↑	44,97
	m [n=8]	25,81	9,5% ↓	16,36	4,6% ↑	20,98	10,7% ↓	10,28
	FR [n=9]	11,43	3,3% ↑	14,75	7,3% ↑	22,06	11,9% ↓*	10,13
	So [n=8]	68,99	61,9% ↓*	7,07	5,5% ↑	12,54	36% ↑	48,54
	WI [n=8]	65,84	12,5% ↓	53,33	20,5% ↓	32,80	32,7% ↑	65,49
	So [n=8]	Friedman-Test 41,5% ↑*						
V δ 2 [%] (Median)	Ges [n=25]	14,29	1,1% ↑	15,38	1,7% ↓	13,64	1% ↓	12,68
	w [n=17]	13,79	0,8% ↑	14,61	2,1% ↑	16,67	3,2% ↓	13,48
	m [n=8]	23,77	7,8% ↑	31,58	24% ↓*	7,78	2% ↑	9,81
	FR [n=9]	26,32	6,5% ↑	32,79	19,2% ↓	13,64	6,8% ↓	6,88
	So [n=8]	13,40	9,5% ↓	3,94	4,3% ↑	8,22	9,4% ↑	17,63
	WI [n=8]	6,63	8,4% ↑*	15,00	1,7% ↑	16,67	6,3% ↓	10,41
	FR [n=9]	Friedman-Test 25,9% ↓* 19,4% ↓*						
So [n=8]	13,7% ↑*							
V γ 9 [%] (Median)	Ges [n=25]	11,54	2,3% ↑	13,79	3,2% ↑	17,02	2,8% ↑	19,81
	w [n=17]	11,11	=	11,11	3,7% ↑	14,81	0,15% ↓	14,66
	m [n=8]	21,89	3,1% ↓	18,80	0,14% ↑	18,94	7,8% ↑	26,75
	FR [n=9]	18,33	5,7% ↑	24,00	7,8% ↓	16,22	9,6% ↑	25,81
	So [n=8]	11,44	0,9% ↓	10,56	5,6% ↑	16,19	7,1% ↑	23,33
	WI [n=8]	8,52	3,9% ↑	12,45	6,8% ↑	19,28	9% ↓	10,24

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: *= p ≤ 0,05)

CD25⁺ und CD103⁺-T-Lymphozyten

CD25⁺-T-Lymphozyten

CD4⁺CD25⁺-Zellen bezeichnen regulatorische T-Lymphozyten. Sie können eine Inflammation durch Expression von Interleukin 10 verhindern und sind auf diese Weise immunsuppressiv wirksam [90].

Tabelle 44: CD4⁺-, CD8⁺- und γδ⁺-Anteile der CD25⁺-T-Lymphozyten [%] im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp	CD4 ⁺ CD25 ⁺				CD8 ⁺ CD25 ⁺				γδ ⁺ CD25 ⁺			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Kontrollzeitpunkt												
Minimum	15,11	9,86	5,70	3,44	1,66	1,42	1,19	1,82	1,16	2,02	0,00	1,80
1.Quartil	23,53	24,29	19,78	19,11	2,79	3,43	3,18	4,63	5,89	6,93	7,79	10,76
Median	29,23	28,63	26,36	29,31	5,82	6,60	6,39	5,73	15,17	18,00	13,41	15,47
3.Quartil	32,59	33,37	35,31	39,75	10,39	15,08	14,59	16,33	25,21	21,53	22,06	25,00
Maximum	45,13	48,95	51,06	75,55	32,80	39,43	41,27	45,31	34,00	40,38	56,60	48,57

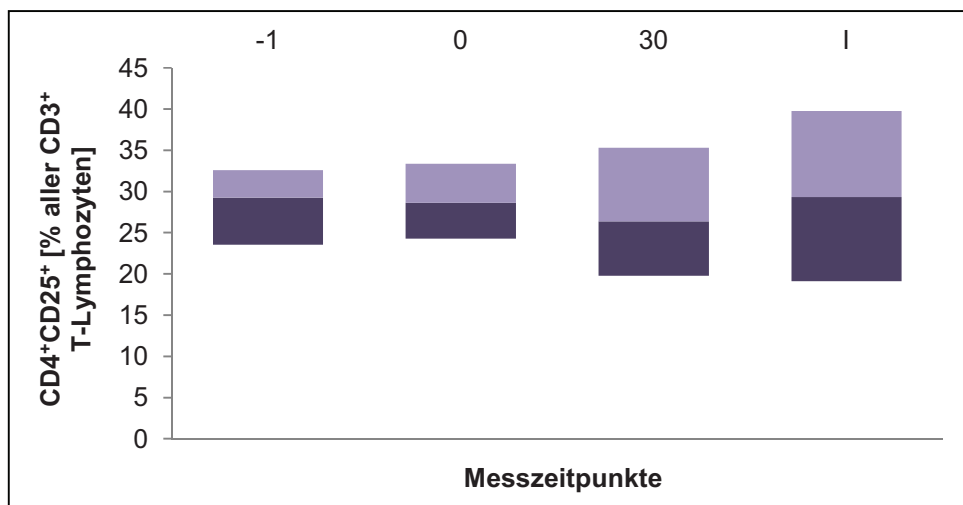


Abbildung 25: Verlauf des Anteils der CD4⁺CD25⁺-T-Lymphozyten [%] innerhalb der CD3⁺-Lymphozytenpopulation, Median, 1.u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

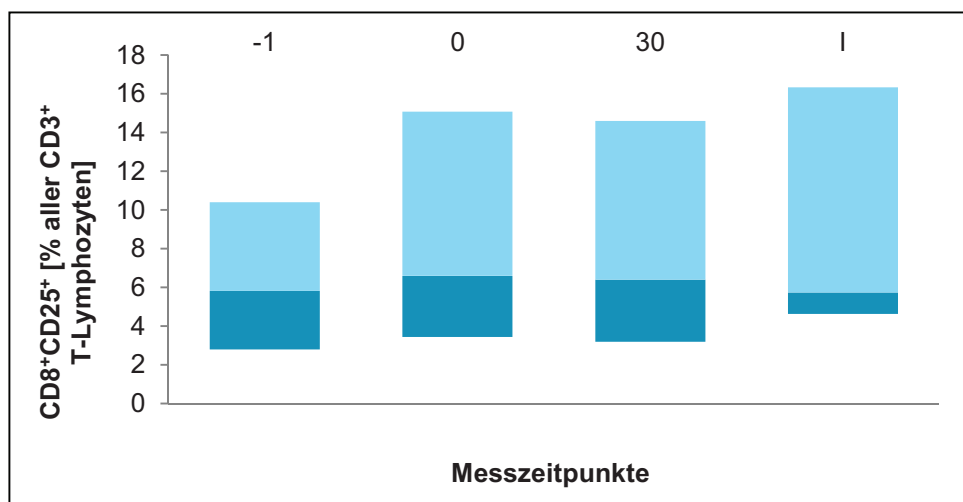


Abbildung 26: Verlauf des Anteils der CD8⁺CD25⁺-T-Lymphozyten [%] innerhalb der CD3⁺-Lymphozytenpopulation, Median, 1.u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

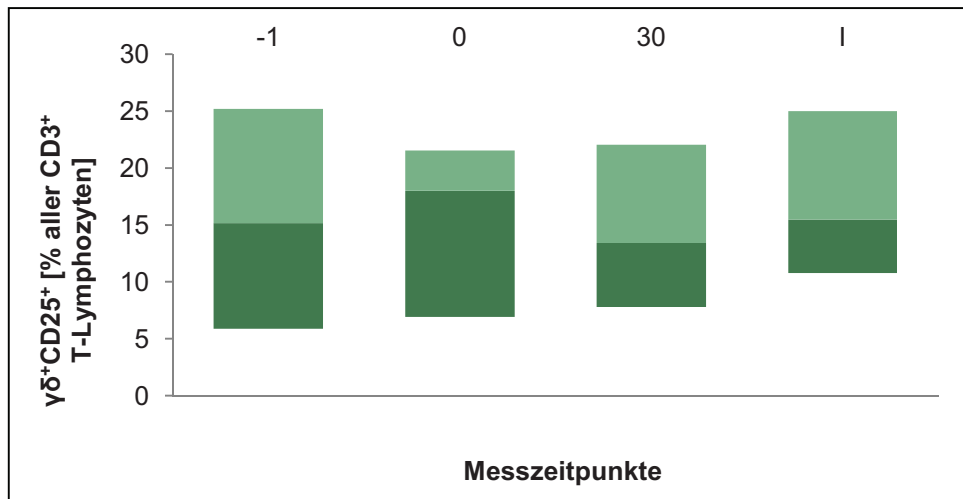


Abbildung 27: Verlauf des Anteils der $\gamma\delta^+$ CD25⁺-T-Lymphozyten [%] innerhalb der CD3⁺ - Lymphozytenpopulation, Median, 1.u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Die Zahl der **CD4⁺CD25⁺ -T-Lymphozyten** wies im Beobachtungszeitraum nur geringe Schwankungen auf. Anfangs stieg ihr relativer Anteil tendenziell, fiel im Interventionszeitraum ab und erreichte zu Zeitpunkt I wieder etwa den Ausgangswert. In der Wintergruppe fiel der Wert im Vorlaufzeitraum signifikant ab. Das zugehörige Messintervall umfasste die Monate Oktober und November.

Die **CD8⁺CD25⁺-T-Zellen** stiegen im Vorlaufzeitraum leicht an. Ihr Niveau lag nach dieser Zeit 0,8% über dem Ausgangswert, veränderte sich aber über die gesamten 10 Wochen nicht und fiel 12 Wochen danach ab.

Der Anteil der **$\gamma\delta^+$ CD25⁺-T-Lymphozyten** veränderte sich im Nachbeobachtungszeitraum nur bei der separaten Betrachtung der Geschlechter signifikant. Bei allen 25 Studienteilnehmern ergaben sich im Gesamtverlauf tendenziell schwankende Werte. In der Vorlaufphase stieg der Anteil der $\gamma\delta^+$ CD25⁺ T-Zellen, fiel im Interventionszeitraum ab und erreichte in den 12 danach wieder etwa das Ausgangsniveau.

Tabelle 45: CD4⁺-, CD8⁺- und $\gamma\delta$ -Anteile der CD25⁺-T-Lymphozyten [%] im Studienverlauf
[n = 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
CD4 ⁺ CD25 ⁺ -T-Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	29,23	0,6% ↓	28,63	2,3% ↓	26,36	3% ↑	29,31
	w [n=17]	29,23	0,6% ↓	28,63	2,7% ↓	25,97	5,5% ↑	31,49
	m [n=8]	30,12	1,9% ↓	28,22	3,6% ↑	31,80	6,4% ↓	25,42
	FR [n=9]	24,45	6,2% ↑	30,63	5,5% ↑	36,13	4,6% ↓	31,49
	So [n=8]	28,84	5,9% ↑	34,75	6,8% ↓	27,99	3,9% ↓	24,10
	Wi [n=8]	31,70	11% ↓*	20,66	1,7% ↑	22,38	6,5% ↑	28,84
	Wi [n=8]	Friedman-Test 2,9% ↓*						
CD8 ⁺ CD25 ⁺ -T-Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	5,82	0,8% ↑	6,60	0,2% ↓	6,39	0,7% ↓	5,73
	w [n=17]	4,95	1,3% ↑	6,24	1,7% ↓	4,59	0,6% ↑*	5,23
	m [n=8]	8,93	0,6% ↑	9,51	1,9% ↑	11,40	1,4% ↓	9,97
	FR [n=9]	4,95	3,2% ↑	8,16	1,8% ↓	6,39	1,3% ↓	5,12
	So [n=8]	3,96	6,5% ↑	10,49	3,8% ↓	6,69	1,5% ↓	5,16
	Wi [n=8]	8,80	2,4% ↓*	6,44	1,1% ↑	7,58	3,8% ↑	11,38
	w [n=17]	Friedman-Test 1% ↓* 0,3% ↑*						
Wi [n=8]	4,9% ↑* 2,6% ↑*							
$\gamma\delta$ ⁺ CD25 ⁺ -T-Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	15,17	2,8% ↑	18,00	4,6% ↓	13,41	2,1% ↑	15,47
	w [n=17]	17,65	1,2% ↓	16,44	3,4% ↓	13,04	6,9% ↑**	19,93
	m [n=8]	10,60	7,5% ↑	18,09	2,3% ↓	15,75	0,7% ↓	15,02
	FR [n=9]	5,63	12,9% ↑	18,52	5,1% ↓	13,41	3,4% ↓	9,97
	So [n=8]	15,56	5,2% ↑	20,72	12,9% ↓	7,79	9,6% ↑*	17,37
	Wi [n=8]	16,60	5,3% ↓	11,29	8,6% ↑	19,90	1,7% ↑	21,62
	w [n=17]	Friedman-Test 2,3% ↑* 4,4% ↑*						
So [n=8]	3,4% ↓* 1,8% ↑*							
Wi [n=8]	10,3% ↑* 5% ↑*							

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: **= p ≤ 0,007; *= p ≤ 0,05)

CD103⁺-T- Lymphozyten

Die CD103⁺-T-Lymphozyten bilden eine Untergruppe der regulatorischen T-Zellen [87].

Tabelle 46: CD4⁺-, CD8⁺- und $\gamma\delta$ ⁺-Anteile der CD103⁺-T-Lymphozyten [%] im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp	CD4 ⁺ CD103 ⁺				CD8 ⁺ CD103 ⁺				$\gamma\delta$ ⁺ CD103 ⁺			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Kontrollzeitpunkt												
Minimum	0,14	0,15	0,26	0,21	0,91	0,62	0,64	0,75	0,00	0,00	0,00	0,00
1.Quartil	0,57	0,41	0,52	0,45	1,69	1,32	1,45	1,02	1,37	0,41	1,23	0,30
Median	1,00	0,74	0,79	0,65	2,75	2,61	2,77	2,38	3,85	3,70	3,70	4,28
3.Quartil	5,10	0,93	1,55	1,18	4,75	4,01	4,32	2,89	9,99	8,59	8,13	5,90
Maximum	29,46	50,72	69,20	89,22	12,90	19,12	54,79	78,62	41,18	43,64	47,06	23,91

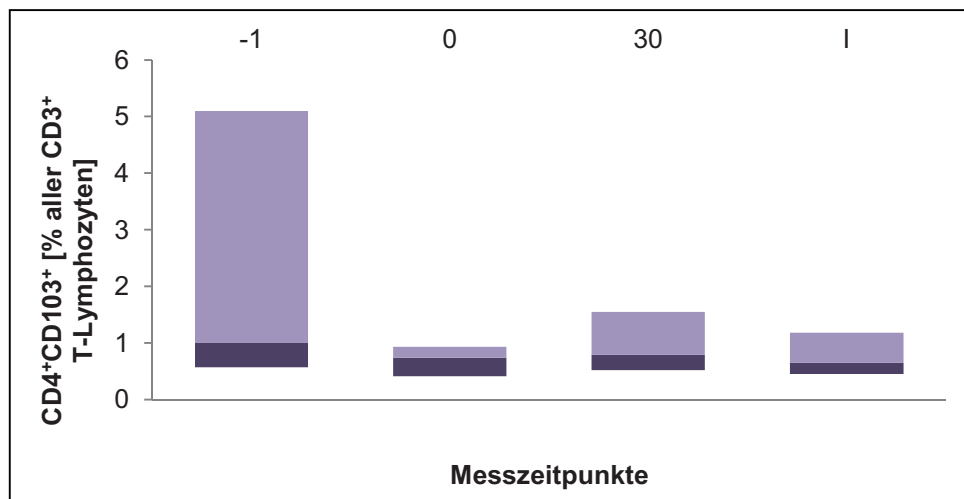


Abbildung 28: Verlauf des Anteils der CD4⁺CD103⁺-T-Lymphozyten [%] innerhalb der CD3⁺ - Lymphozytenpopulation, Median, 1.u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Der Anteil der **CD4⁺CD103⁺-T-Zellen** unterlag über den Gesamtzeitraum der Studie leichten Schwankungen, war tendenziell fallend und erreichte zum Zeitpunkt I nicht wieder den Ausgangswert.

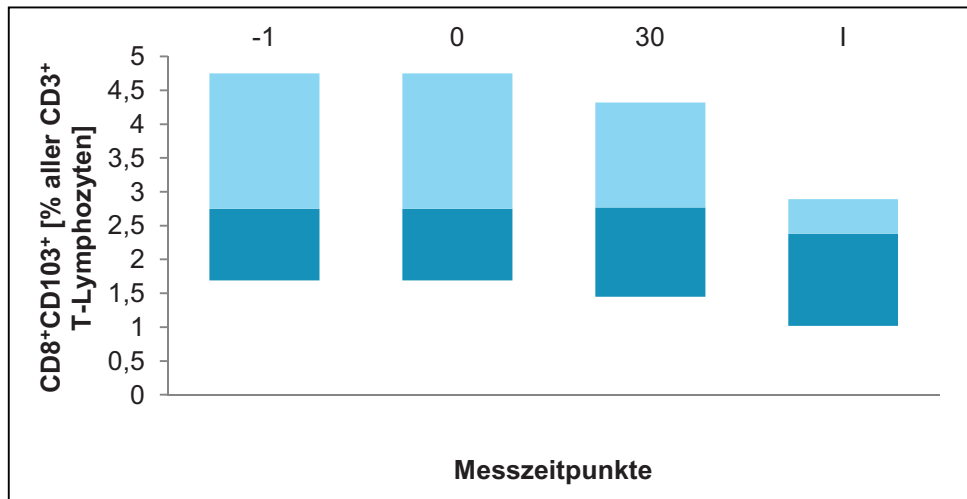


Abbildung 29: Verlauf des Anteils der CD8⁺CD103⁺-T-Lymphozyten [%] innerhalb der CD3⁺-Lymphozytenpopulation, Median, 1.u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Die **CD8⁺CD103⁺-T-Lymphozyten** verhielten sich in ihrer Dynamik analog den CD4⁺CD103⁺-Zellen. Signifikante Veränderungen ergaben sich nicht.

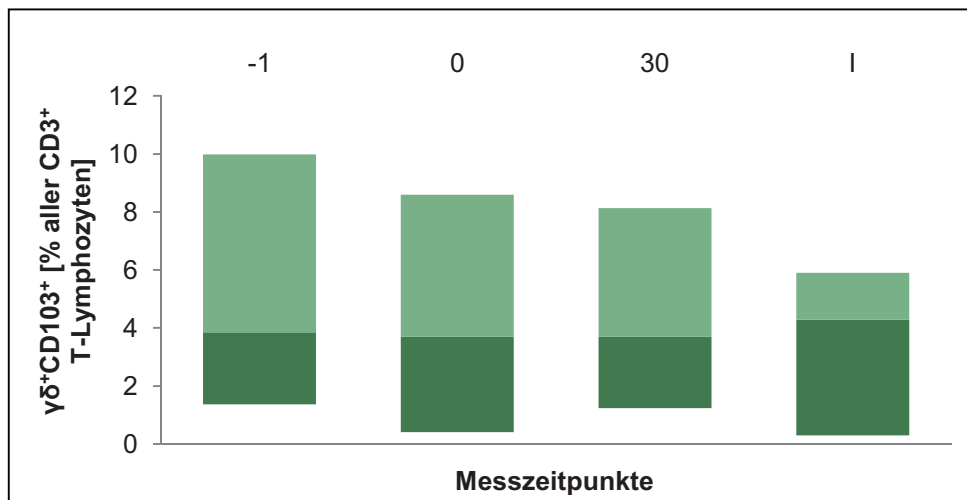


Abbildung 30: Verlauf des Anteils der γδ⁺CD103⁺-T-Lymphozyten [%] innerhalb der CD3⁺-Lymphozytenpopulation, Median, 1.u. 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Im Verlauf der Studie änderte sich der Anteil der **γδ⁺CD103⁺-T-Lymphozyten** nicht signifikant. Eine tendenzielle Erhöhung war ab dem 2. Messzeitpunkt, also kurz vor Beginn der Behandlung, zu beobachten. Bis zum Ende stieg der Wert um 0,6%.

Tabelle 47: CD4⁺, CD8⁺- und $\gamma\delta$ ⁺-Anteile der CD103⁺-T-Lymphozyten [%] im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
CD4 ⁺ CD103 ⁺ -T-Zellen Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	1,00	0,3% ↓	0,74	0,05% ↑	0,79	0,1% ↓	0,65
	w [n=17]	1,28	0,6% ↓*	0,69	0,1% ↓	0,61	0,1% ↓	0,51
	m [n=8]	0,66	0,1% ↑	0,79	0,4% ↑	1,19	0,3% ↓	0,86
	FR [n=9]	0,74	0,02% ↓	0,72	0,2% ↑	0,93	0,3% ↓	0,66
	So [n=8]	1,06	0,3% ↓	0,72	0,06% ↓	0,66	0,1% ↓	0,56
	WI [n=8]	3,84	3% ↓	0,85	0,2% ↓	0,64	0,4% ↑	1,00
CD8 ⁺ CD103 ⁺ -T-Zellen Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	2,75	0,1% ↓	2,61	0,2% ↑	2,77	0,4% ↓	2,38
	w [n=17]	3,69	1,5% ↓	2,15	0,6% ↑	2,72	0,3% ↓	2,41
	m [n=8]	2,18	0,7% ↑	2,86	0,5% ↑	3,32	1,3% ↓	2,00
	FR [n=9]	2,92	0,4% ↑	3,34	0,5% ↑	3,88	1,3% ↓	2,55
	So [n=8]	3,69	1,7% ↓	1,99	0,1% ↑	2,11	1,0% ↓	1,08
	WI [n=8]	2,58	0,5% ↓	2,12	0,2% ↓	1,89	0,5% ↑	2,40
$\gamma\delta$ ⁺ CD103 ⁺ -T-Zellen Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	3,85	0,2% ↓	3,70	=	3,70	0,6% ↑	4,28
	w [n=17]	5,88	2,7% ↓	3,17	0,5% ↑	3,70	0,9% ↓	4,59
	m [n=8]	1,99	4% ↑	5,94	2,9% ↓	3,00	0,9% ↓	2,13
	FR [n=9]	5,88	0,3% ↓	5,56	1,2% ↓	4,35	3% ↓	1,35
	So [n=8]	5,25	1,4% ↑	3,83	1,4% ↓	2,48	1,8% ↑	4,28
	WI [n=8]	2,87	2% ↓	0,85	5,6% ↑	6,42	0,7% ↓	5,74

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: *= p≤ 0,05)

3.1.3.2. Intrazelluläre Zytokinexpression

Als Mediatoren des Immunsystems spielen Zytokine eine wichtige regulatorische Rolle. Sie haben einen bedeutenden Einfluss auf das Wachstum und die Differenzierung von Immunzellen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Zytokine IFN γ , IL-2, TNF α , IL-4, IL-5 und IL-10 untersucht.

Interferon γ und Interleukin 4

Interferon γ und Interleukin 4 sind die beiden Leitzytokine der T- Helferzellen. Sie stellen damit die wichtigsten Aktivatoren der spezifischen Immunantwort dar und stehen sich als Gegenspieler gegenüber. Während IFN γ das Markerzytokin der zellulären Reaktion darstellt, repräsentiert IL-4 die humorale Immunantwort.

Tabelle 48: IL-4-Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp	CD4 ⁺				CD8 ⁺			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Minimum	4,28	6,75	4,49	0,68	2,54	3,74	1,16	0,74
1.Quartil	13,90	28,60	10,84	6,25	3,66	21,93	5,07	2,91
Median	27,66	46,69	28,53	19,99	27,85	38,30	22,72	14,35
3.Quartil	66,96	77,15	58,82	42,72	55,96	67,95	59,30	35,95
Maximum	99,14	99,71	98,17	84,75	97,84	99,23	98,14	85,17

Tabelle 49: Dynamik der IL-4-Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
IL-4-Expression aus CD4 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	27,66	19% ↑	46,69	18,2% ↓*	28,53	8,5% ↓	19,99
	w [n=17]	27,66	13,1% ↑	40,74	10,7% ↓	30,02	10% ↓	19,99
	m [n=8]	31,41	20,3% ↑	51,66	28,1% ↓	23,60	4,62% ↓	18,98
	FR [n=9]	8,68	72,9% ↑*	81,61	37,2% ↓*	44,35	22,1% ↓	22,30
	So [n=8]	52,09	21,6% ↓	30,54	1,8% ↑	32,33	28,3% ↓*	3,97
	Wi [n=8]	53,62	15,1% ↓	38,50	12,6% ↓	25,87	11,7% ↑	37,58
			Friedman-Test					
	Ges [n=25]		26,7% ↓*					
	FR [n=9]		7,7% ↓*					
	So [n=8]		13,6% ↑*					
		26,6% ↓*						
		48,1% ↓**						
IL-4-Expression aus CD8 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	27,85	10,5% ↑	38,30	15,6% ↓	22,72	14,4% ↓	14,35
	w [n=17]	28,57	9,7% ↑	38,30	20% ↓	18,23	11,9% ↓	11,93
	m [n=8]	15,79	18,0% ↑	33,81	5,5% ↓	28,33	18,4% ↓	18,29
	FR [n=9]	3,56	66,6% ↑*	70,11	42,2% ↓	27,94	21,4% ↓	21,42
	So [n=8]	48,87	19% ↓	29,86	18,6% ↓	11,30	2,54% ↓*	2,54
	Wi [n=8]	42,51	5,8% ↓	36,74	12,5% ↓	24,20	33,7% ↑	33,71
			Friedman-Test					
	Ges [n=25]		24% ↓*					
	w [n=17]		26,4% ↓*					
	So [n=8]		27,3% ↓*					
		46,3% ↓**						

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: **= p ≤ 0,007; *= p ≤ 0,05)

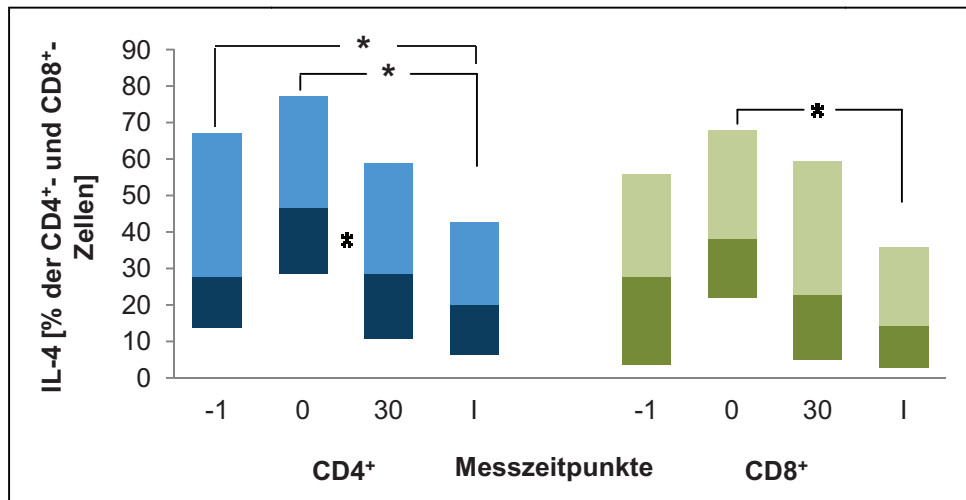


Abbildung 31: Intrazelluläre Expression von IL-4 [% aller CD4⁺- u. CD8⁺-T-Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Betrachtet man die Zytokine, so ergaben sich im Studienverlauf zum Teil signifikante Veränderungen. Zu Beginn der Studie bildeten die CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen beinahe den gleichen Anteil an Interleukin 4. Beide Zellpopulationen zeigten auch im weiteren Untersuchungszeitraum die gleiche Dynamik. In den 10 Wochen vor der Hydrotherapie stieg der intrazellulär gebildete Anteil an IL-4 bei beiden Zelltypen tendenziell an. Anschließend, im Therapieintervall, gingen die Werte deutlich zurück. Bei beiden Zellpopulationen zeigte sich ein signifikanter Abfall des Zytokins von Behandlungsbeginn bis 12 Wochen nach Therapieende.

Zu jedem Messzeitpunkt wurde das Interferon γ von den CD8⁺-T-Lymphozyten in größerer Zahl exprimiert als von den CD4⁺-Zellen. Signifikante Veränderungen waren nicht festzustellen. Eine gleichsinnige Entwicklung beider Zellgruppen über den Gesamtzeitraum hinweg konnte man ähnlich dem IL-4 auch für IFN γ beobachten. Nach einem anfänglichen Absinken des exprimierten Anteils von IFN γ stieg der Wert während der Kneipptherapie tendenziell bei beiden Zellpopulationen an. Nach Beenden der Kaltanwendung fiel der IFN γ - Anteil ab und lag für CD4⁺-Zellen 2,4%, für CD8⁺-T-Lymphozyten 11% unter dem Ausgangswert.

Tabelle 50: IFN γ -Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp	CD4 ⁺				CD8 ⁺			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Kontrollzeitpunkt								
Minimum	1,87	0,77	1,74	0,91	3,45	3,78	2,53	0,43
1.Quartil	10,41	4,91	6,92	4,13	22,29	12,91	18,93	10,85
Median	11,37	9,90	13,80	8,96	34,67	21,87	30,57	24,56
3.Quartil	15,40	18,76	19,44	14,92	48,77	47,42	53,41	43,57
Maximum	22,52	38,93	32,02	30,76	61,83	63,74	79,84	62,73

Tabelle 51: Dynamik der IFN γ -Expression durch CD4⁺- und CD8⁺- T- Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
IFN γ -Expression aus CD4 ⁺ - Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	11,37	1,5% ↓	9,90	3,9% ↑	13,80	4,8% ↓	8,96
	w [n=17]	11,37	1,5% ↓	9,90	2% ↑	11,85	1,1% ↓	10,72
	m [n=8]	13,13	2,3% ↓	10,83	3,8% ↑	14,62	8,9% ↓	5,73
	F_R [n=9]	11,37	1,4% ↑	12,73	0,9% ↓*	11,85	7,6% ↓	4,30
	S₀ [n=8]	14,45	10,5% ↓*	4,00	4,6% ↑*	8,64	1,7% ↓	6,96
	W_I [n=8]	10,50	7% ↑*	17,49	2% ↑	19,44	2,6% ↓	16,80
		Friedman-Test						
	F_R [n=9]	8,4% ↓*						
	S₀ [n=8]	7,1% ↓*						
	W_I [n=8]	7,5% ↓*						
IFN γ -Expression aus CD8 ⁺ - Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	34,67	12,8% ↓	21,87	8,7% ↑	30,57	6% ↓	24,56
	w [n=17]	34,67	13,7% ↓	20,94	8,5% ↑	29,48	4,9% ↓	24,56
	m [n=8]	31,59	9,1% ↑	40,67	7,3% ↓	33,35	10,1% ↓	23,25
	F_R [n=9]	34,67	6,8% ↑	41,41	14,5% ↓*	26,96	14,3% ↓	12,67
	S₀ [n=8]	39,62	29,9% ↓*	9,70	16,4% ↑	26,06	4% ↓	22,06
	W_I [n=8]	25,92	14,2% ↑*	40,14	5,1% ↑	45,19	5,7% ↓	39,52
		Friedman-Test						
	F_R [n=9]	28,7% ↓*						
	S₀ [n=8]	22% ↓*						
	W_I [n=8]	17,6% ↓*						
	13,6% ↑*							

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: *= p≤ 0,05)

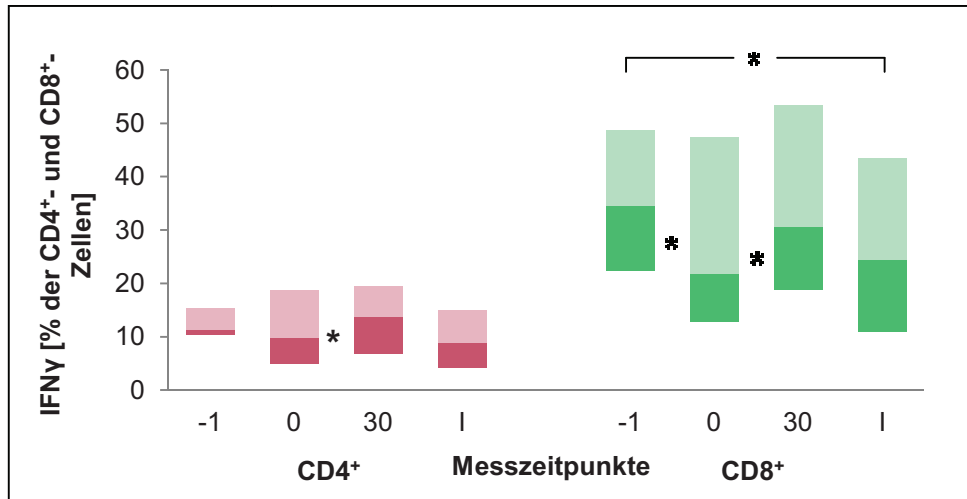


Abbildung 32: Intrazelluläre Expression von IFN γ [% aller CD4 $^{+}$ - und CD8 $^{+}$ - T-Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

IFN γ / IL-4-Quotient

Das Verhältnis von IFN γ zu IL-4 spiegelt die Aktivität der beiden T-Helferzellklassen wider [90].

Tabelle 52: Verhältnis von IFN- γ und IL-4 aus CD4 $^{+}$ - und CD8 $^{+}$ -T-Zellen im Beobachtungszeitraum [n=25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte							Friedman -1 bis I
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I	
CD4 $^{+}$	Minimum	0,03	44,7% ↓ (0,104)	0,02	44,7% ↑*	0,09	3% ↑ (0,638)	0,11	0,218
	1.Quartil	0,20		0,12		0,20		0,24	
	Median	0,38		0,21		0,38		0,39	
	3.Quartil	0,98		0,51		0,98		1,00	
	Maximum	3,65		1,17		4,37		9,44	
CD8 $^{+}$	Minimum	0,05	64,6% ↓*	0,13	63,4% ↑*	0,16	24,2% ↑ (0,493)	0,20	0,025
	1.Quartil	0,55		0,30		0,58		0,50	
	Median	1,47		0,52		1,41		1,86	
	3.Quartil	6,22		1,72		5,26		3,17	
	Maximum	15,86		5,06		30,29		47,93	

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: *= p≤ 0,05)

Die CD4 $^{+}$ -T-Zellen produzierten zu jedem Messzeitpunkt deutlich mehr IL-4. Die Zunahme des Quotienten zum Ende der Kneipptherapie verdeutlicht die signifikante Abnahme der IL-4-Expression aus CD4 $^{+}$ -Zellen in diesem Zeitraum. Betrachtet man die CD8 $^{+}$ -Zellen, so nahm das Verhältnis von IFN γ zu IL-4 im Vorlaufzeitraum signifikant ab, während der Gusstherapie hingegen signifikant zu. Das heißt, die

Expression von IFN γ stieg im Therapiezeitraum an, während IL-4 abfiel gleichzeitig abfiel. Im Nachbeobachtungszeitraum nahm das Verhältnis weiter zu. Die Expression von IFN γ aus CD8⁺-Zellen überwog die des IL-4.

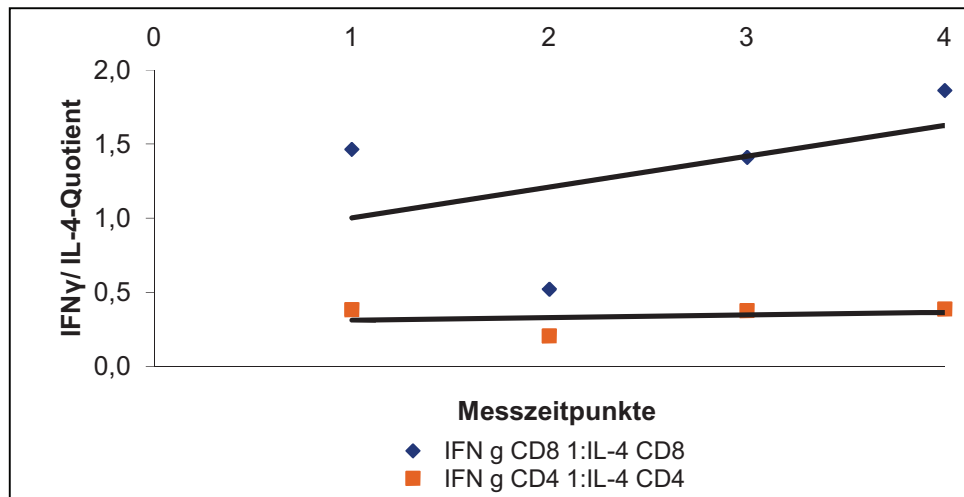


Abbildung 33: Verhältnis von IFN- γ und IL-4 aus CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Beobachtungszeitraum [n=25 Probanden]

Interleukin 2 und Interleukin 5

Als weitere Vertreter beider T-Helferzellklassen wurden in dieser Arbeit die Interleukine 2 und 5 untersucht. IL-2 wird zwar von Th1-Zellen gebildet, wirkt allerdings als allgemeiner Wachstumsfaktor auch auf NK-Zellen, B-Lymphozyten und zytotoxische T-Zellen. IL-5 repräsentiert neben IL-4 die Th2-Antwort.

Tabelle 53: IL-2-Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp	CD4 ⁺				CD8 ⁺			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Minimum	10,14	9,00	14,73	2,32	3,61	2,52	1,46	2,03
1.Quartil	22,04	30,64	29,42	25,33	9,27	11,44	12,91	7,42
Median	33,00	44,26	46,95	35,15	14,81	19,45	18,68	11,84
3.Quartil	47,45	57,46	57,38	50,96	22,43	26,51	32,29	24,73
Maximum	61,38	66,11	81,73	77,60	42,29	52,08	71,04	53,85

Tabelle 54: Dynamik der **IL-2-Expression** durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf
[n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
IL-2-Expression aus CD4 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	33,00	11,3% ↑	44,26	2,7% ↑	47,00	11,9% ↓	35,15
	w [n=17]	33,00	1,8% ↑	34,83	13,7% ↑	48,54	13,4% ↓	35,15
	m [n=8]	37,98	12,4% ↑	50,35	4,7% ↓	45,68	11,7% ↓	34,00
	FR [n=9]	35,47	1,5% ↑	36,92	6,5% ↑	43,37	8% ↓	35,33
	So [n=8]	45,70	21,6% ↓*	24,07	20,3% ↑	44,39	23,1% ↓	21,32
	Wi [n=8]	18,74	38,8% ↑*	57,56	6,4% ↓	51,21	5,7% ↓	45,50
	So [n=8]	Friedman-Test 24,4% ↓*						
	Wi [n=8]	Friedman-Test 26,8% ↑**						
IL-2-Expression aus CD8 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	14,81	4,6% ↑	19,45	0,8% ↓	18,68	6,8% ↓	11,84
	w [n=17]	14,81	2% ↑	16,80	1,1% ↓	15,71	3,2% ↓	12,52
	m [n=8]	14,30	6,6% ↑	20,91	2,1% ↑	23,05	12% ↓	11,08
	FR [n=9]	11,07	3,2% ↑	14,29	0,4% ↑	14,66	2,9% ↓	11,81
	So [n=8]	15,68	2,8% ↓	12,84	1,1% ↓	11,76	3,9% ↓	7,86
	Wi [n=8]	13,82	12,2% ↑ (0,012¹)	26,01	5,6% ↓	20,43	0,8% ↑	21,18
	Ges [n=25]	Friedman-Test 7,6% ↓*						
	w [n=17]	Friedman-Test 4,3% ↓*						
	Wi [n=8]	Friedman-Test 7,4% ↑**						

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: **= p≤ 0,007; *= p≤ 0,05)

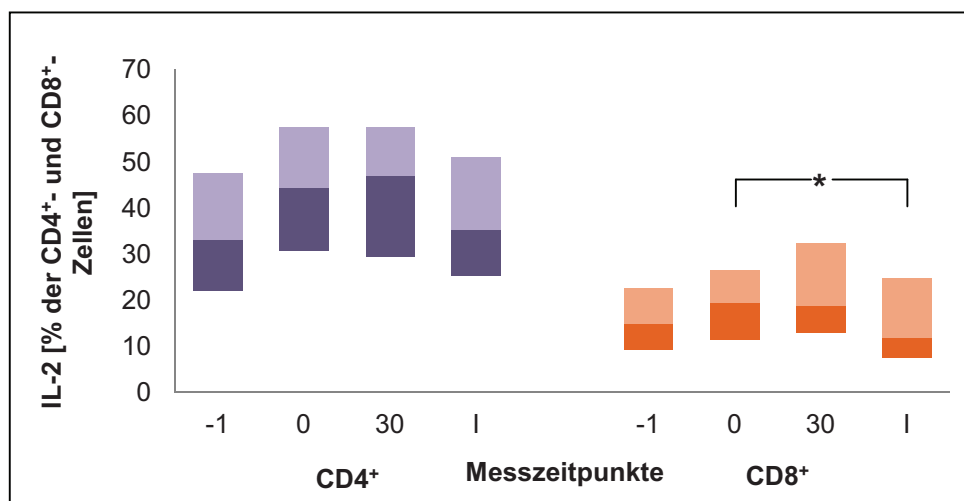


Abbildung 34: Intrazelluläre Expression von IL-2 [% aller CD4⁺- u. CD8⁺-T-Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

IL-2 stieg im Vorlaufzeitraum bei beiden T-Zell-Subpopulationen zunächst an, wobei die CD4⁺-Zellen den prozentual größeren Anteil des Zytokins sezernierten. In der Therapiephase stieg der aus CD4⁺-Lymphozyten exprimierte IL-2-Anteil an. Bei den CD8⁺-Zellen zeigten abfallenden Werte. Dieser Trend setzte sich in der CD8⁺ Zellpopulation fort. Vom Beginn der Hydrotherapieserie an bis 12 Wochen nach deren Ende fiel der IL-2-Anteil aus CD8⁺-Zellen signifikant. Auch bei den CD4⁺-Zellen zeigte sich nach der Therapiephase ein Abwärtstrend.

Tabelle 55: Dynamik der IL-5-Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf
[n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
IL-5-Expression aus CD4 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	18,09	0,4% ↓	17,67	12,7% ↑*	30,38	10,1% ↓	20,25
	w [n=17]	16,56	1,1% ↑	17,67	12,7% ↑	30,38	11,2% ↓	19,23
	m [n=8]	26,02	8,8%	17,18	15,1% ↑	32,29	6,2% ↓	26,12
	FR [n=9]	12,77	6,1% ↑*	18,84	11,5% ↑	30,38	11,3% ↓	19,10
	So [n=8]	24,27	5,4% ↓	18,92	15,9% ↑*	34,83	31,6% ↓*	3,25
	WI [n=8]	16,66	3,8% ↓	12,89	15,5% ↑	28,40	11,7% ↑	40,11
		Friedman-Test						
	So [n=8]	15,7% ↓**						
	21% ↓**							
WI [n=8]	23,5% ↑*							
IL-5-Expression aus CD8 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	13,73	3,2% ↓	10,57	5,5% ↑*	16,05	3,2% ↑	19,28
	w [n=17]	13,90	3,3% ↓	10,57	5% ↑	15,57	3,7% ↑	19,28
	m [n=8]	4,56	7,8% ↑	12,38	19,6% ↑*	31,95	11,6% ↓	20,31
	FR [n=9]	3,70	6,9% ↑	10,57	5,5% ↑	16,05	0,6% ↑	16,60
	So [n=8]	17,14	3,6% ↓	13,53	1,6% ↓	11,89	9,9% ↓	2,04
	WI [n=8]	15,28	4,8% ↓	10,46	16,3% ↑	26,74	6,7% ↑	33,42
		Friedman-Test						
	w [n=17]	8,7% ↑*						
WI [n=8]	18,1% ↑*							

¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: **= p ≤ 0,007; *= p ≤ 0,05)

Tabelle 56: IL-5-Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp	CD4 ⁺				CD8 ⁺			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Kontrollzeitpunkt								
Minimum	1,31	5,22	1,76	0,41	0,83	2,27	0,36	0,53
1.Quartil	6,98	10,84	14,20	5,43	3,09	5,07	4,10	3,21
Median	18,09	17,67	30,38	20,25	13,73	10,57	16,05	19,28
3.Quartil	30,93	32,93	48,45	44,15	20,77	16,69	45,31	29,41
Maximum	70,68	69,73	90,52	69,09	40,95	64,20	86,43	57,58

Der aus T-Lymphozyten exprimierte relative Anteil des Interleukin 5 zeigte im Gesamtverlauf signifikante Veränderungen unter den Studienteilnehmern. Sowohl bei den CD4⁺- als auch bei den CD8⁺-Zellen ergaben sich im interventionsfreien Zeitraum bis auf einen leichten Abfall kaum Abweichungen vom Ausgangswert. Anschließend war bei beiden Zellpopulationen während der Kneippgusstherapie ein deutlicher Anstieg sichtbar. Danach zeigten sich gegenläufige Veränderungen. Der aus CD8⁺-T-Zellen produzierte Anteil des Zytokins stieg im Nachbeobachtungszeitraum tendenziell weiter an, während die CD4⁺-Zellen in ihrer IL-5-Expression rückläufig waren.

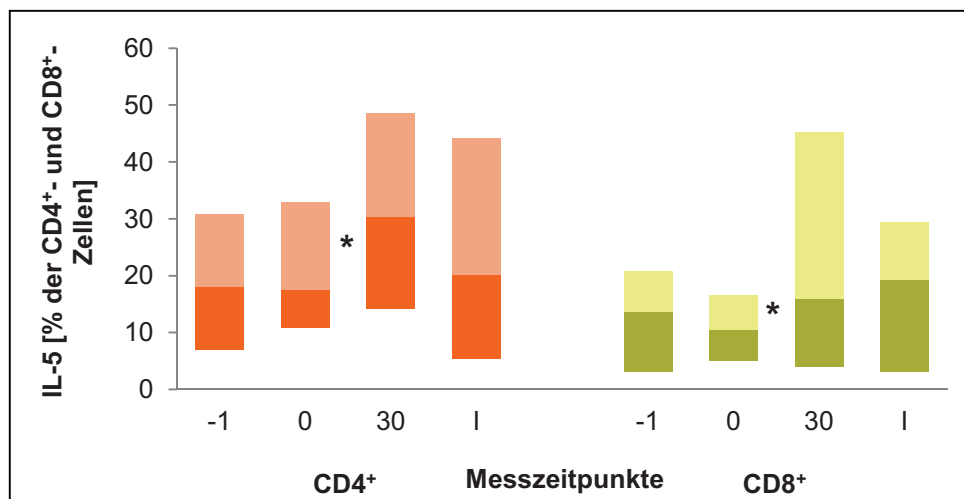


Abbildung 35: Intrazelluläre Expression von IL-5 [% aller CD4⁺- u. CD8⁺-T-Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

IL-2/ IL-5-Quotient

Das Verhältnis von IL-2 zu IL-5 veränderte sich im Studienzeitraum nicht signifikant. Die CD4⁺-Zellen sezernierten zu allen Zeitpunkten deutlich mehr Interleukin 2. Der Quotient nahm jedoch nach Beendigung der Obergussserie sowie in den 12 Wochen danach ab. Von den CD8⁺-Zellen wurde vor Beginn der Hydrotherapie noch relativ mehr IL-2 als IL-5 exprimiert. Im Nachbeobachtungszeitraum jedoch kehrte sich das Verhältnis um. Die CD8⁺-T-Lymphozyten produzierten nun mehr IL-5 als IL-2.

Tabelle 57: Verhältnis von IL-2 und IL-5 aus CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Beobachtungszeitraum
[n=25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte							Friedman -1 bis I
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I	
CD4 ⁺	Minimum	0,49	15% ↓ (0,904)	0,62	13,6% ↓ (0,242)	0,46	3,2% ↑ (0,300)	0,49	0,277
	1.Quartil	0,53		0,65		0,48		0,51	
	Median	2,07		1,76		1,52		1,57	
	3.Quartil	3,32		4,19		2,60		5,12	
	Maximum	10,75		11,20		20,47		20,91	
CD8 ⁺	Minimum	0,26	15% ↑ (0,861)	0,22	48,5% ↓ (0,493)	0,29	= (0,946)	0,35	0,713
	1.Quartil	0,26		0,25		0,32		0,35	
	Median	1,42		1,67		0,86		0,86	
	3.Quartil	3,66		4,33		3,17		3,13	
	Maximum	7,92		6,88		13,81		10,96	

(¹ Wilcoxon-Test)

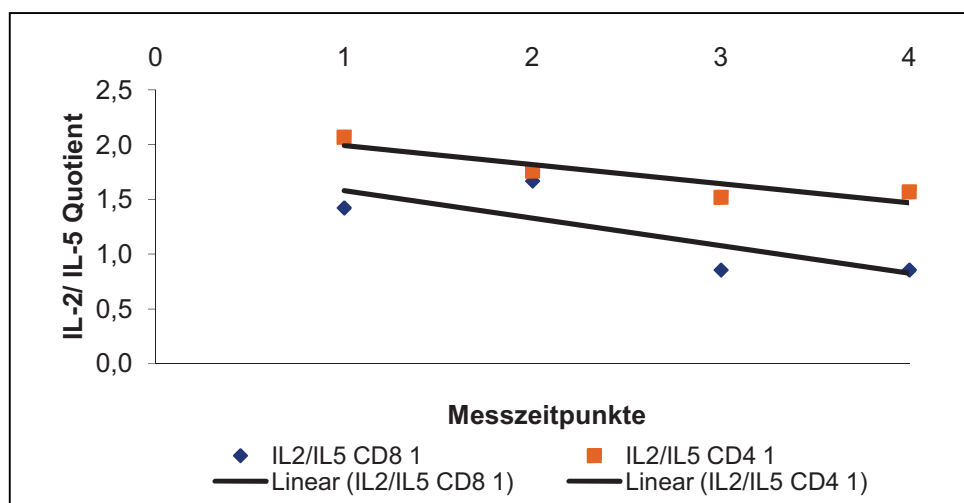


Abbildung 36: Verhältnis von IL-2 und IL-5 aus CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Beobachtungszeitraum, [n=25 Probanden]

IL-10

Das Zytokin IL-10 gehört zu den antiinflammatorisch wirksamen Mediatoren der Th2-Zellen. Es kann die Th1- und Th2-Reaktion herunterregulieren und hat somit eine immunsupprimierende Funktion im Sinne eines aktiven Toleranzmechanismus. Gebildet wird es von aktivierten T-Lymphozyten, CD8⁺-Zellen, Makrophagen und Monozyten.

Tabelle 58: IL-10-Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp	CD4 ⁺				CD8 ⁺			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Kontrollzeitpunkt								
Minimum	0,42	0,56	0,41	0,40	0,33	0,31	0,00	0,46
1.Quartil	0,71	1,60	1,42	0,91	0,75	0,97	0,78	0,82
Median	1,74	3,68	2,40	1,33	1,14	2,81	1,35	1,15
3.Quartil	5,43	11,55	9,29	3,05	4,21	5,59	5,22	2,42
Maximum	18,19	23,28	22,60	17,45	9,07	21,65	30,34	8,98

Tabelle 59: Dynamik der IL-10-Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
IL-10-Expression aus CD4 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	1,74	1,9% ↑	3,68	1,3% ↓	2,40	1,1% ↓	1,33
	w [n=17]	1,40	2,3% ↑	3,68	1,3% ↓	2,40	0,9% ↓	1,52
	m [n=8]	2,71	4,1% ↑	6,77	4,2% ↓	2,54	1,3% ↓	1,29
	FR [n=9]	0,74	5% ↑*	5,71	3,5% ↓	2,18	0,9% ↓	1,33
	So [n=8]	2,86	1% ↓	1,89	5,2% ↑	7,05	5,9% ↓	1,13
	Wi [n=8]	4,16	0,6% ↓	3,58	1,3% ↓	2,33	0,2% ↓	2,12
IL-10-Expression aus CD8 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	1,14	1,7% ↑	2,81	1,5% ↓	1,35	0,2% ↓	1,15
	w [n=17]	1,42	1% ↑	2,37	1,1% ↓	1,27	0,1% ↓	1,15
	m [n=8]	1,13	2,4% ↑	3,49	2,1% ↓	1,40	0,3% ↓	1,10
	FR [n=9]	1,13	3,7% ↑	4,82	3,6% ↓*	1,27	0,1% ↓	1,19
	So [n=8]	0,89	0,6% ↑	1,46	0,6% ↑	2,08	1,1% ↓	0,98
	Wi [n=8]	2,96	0,6% ↓	2,41	0,8% ↓	1,63	0,1% ↑	1,77
	FR [n=9]	Friedman-Test						
	3,6% ↓*							

(¹ Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: **= p ≤ 0,007; *= p ≤ 0,05)

Bei der Betrachtung der Expression von IL-10 aus den T-Zellpopulationen ließen sich keine signifikanten Veränderungen feststellen.

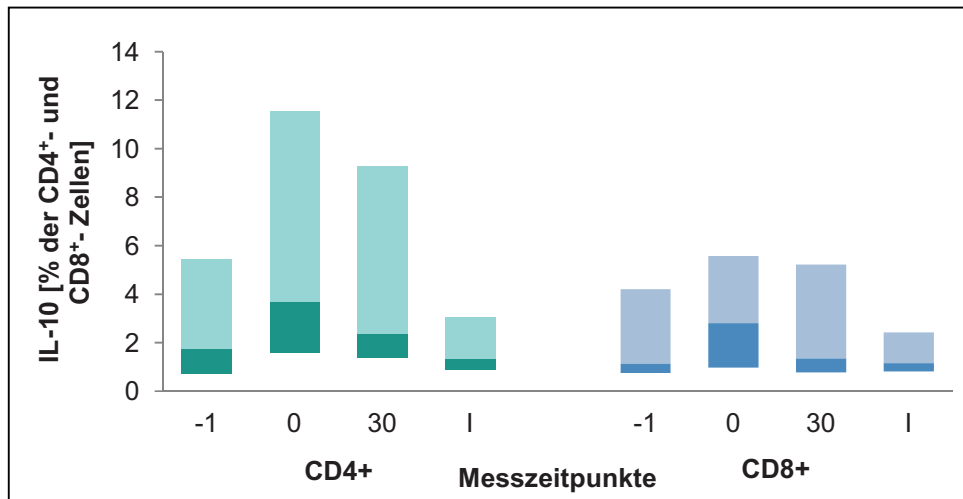


Abbildung 37: Intrazelluläre Expression von IL-10 [% aller CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

TNF α

Das proinflammatorische Zytokin TNF α wird hauptsächlich von Monozyten gebildet und wird zu Beginn einer Infektion im Vergleich zu anderen Zytokinen am schnellsten exprimiert.

Tabelle 60: Dynamik der TNF α -Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Studienverlauf [n= 25 Probanden]

		Kontrollzeitpunkte						
		-1	(-1/ 0) ¹	0	(0/ 30) ¹	30	(30/ I) ¹	I
TNF α -Expression aus CD4 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	30,86	5,5% ↑	36,38	20,8% ↑	57,18	25,2% ↓	32,03
	w [n=17]	30,83	5,6% ↑	36,38	25% ↑	61,36	29,3% ↓	32,03
	m [n=8]	32,51	12,1% ↑	44,63	0,9% ↓	43,76	0,3% ↓	43,47
	Fr [n=9]	40,15	3,8% ↓	36,38	21,4% ↑	57,77	30,8% ↓	26,93
	So [n=8]	50,33	31,6% ↓*	18,78	21,9% ↑	40,65	17,1% ↓	23,58
	Wi [n=8]	11,16	51% ↑*	62,13	3,7% ↑	65,79	4,5% ↓	61,31
		Friedman-Test						
50,2% ↑*								
TNF α -Expression aus CD8 ⁺ -Zellen [%] (Median)	Ges [n=25]	22,74	0,5% ↑	23,27	2,5% ↑	25,74	1,3% ↓	24,48
	w [n=17]	22,83	1,2% ↓	21,62	4,1% ↑	25,74	1,3% ↓	24,48
	m [n=8]	17,90	15,5% ↑	33,44	6,5% ↓	26,91	1,4% ↓	25,48
	Fr [n=9]	22,83	9,6% ↑	32,39	11,6% ↓	20,81	2,5% ↓	18,28
	So [n=8]	29,65	19,2% ↓*	10,50	11,2% ↑	21,72	6% ↓	15,73
	Wi [n=8]	11,71	35,5% ↑*	47,20	3,3% ↑	50,48	7,9% ↓	42,58
	Friedman-Test							
	So [n=8]	13,9% ↓**						
Wi [n=8]	30,9% ↑*							

(¹ Wilcoxon; * Friedman)

Tabelle 61: TNF α -Expression durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im Verlauf [n= 25 Probanden]

Zelltyp	CD4 ⁺				CD8 ⁺			
	-1	0	30	I	-1	0	30	I
Minimum	1,70	5,30	3,43	4,23	2,01	3,33	4,07	0,85
1.Quartil	17,48	23,65	26,52	23,12	11,45	11,96	11,44	13,27
Median	30,86	36,38	57,18	32,03	22,74	23,27	25,74	24,48
3.Quartil	54,91	60,10	65,56	60,40	34,99	43,74	50,48	44,42
Maximum	70,51	69,13	84,10	87,68	54,19	58,71	71,14	62,96

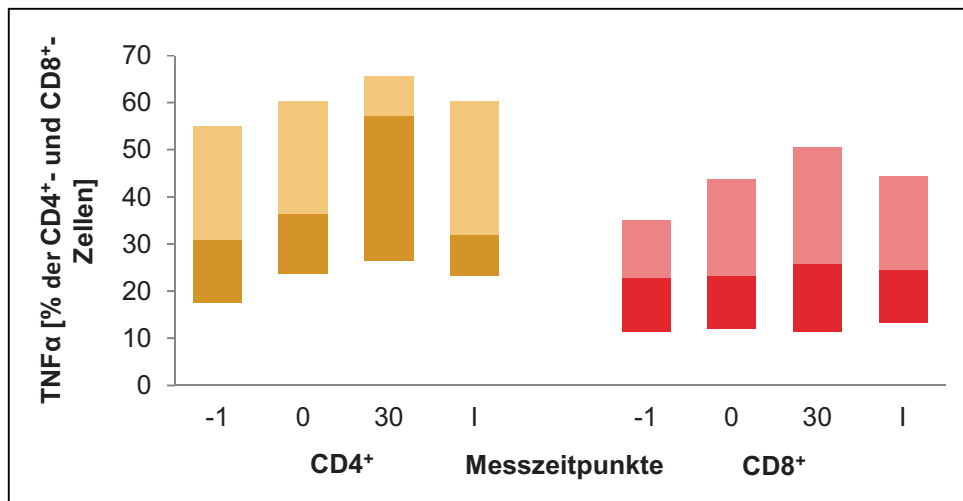


Abbildung 38: Intrazelluläre Expression von TNF α [% aller CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen] im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil [n= 25 Probanden]

Prozentual ist die intrazelluläre Expression von TNF α aus CD4⁺-Zellen im Gesamtverlauf der Studie höher als aus CD8⁺-Zellen, ähnlich wie auch bei den meisten anderen untersuchten Zytokinen. Signifikante Veränderungen waren nicht zu erkennen. In den 10 Wochen der Kaltanwendungen stieg der durch CD4⁺-Zellen exprimierte Anteil tendenziell um 20,8%.

3.1.3.3. Zytokinkonzentration im Serum

Zur Bestimmung der Zytokinkonzentration im Serum wurden die Daten der Patientenstudie zum Vergleich herangezogen. Die Messung erfolgte anhand der Leitzytokine der Th1- und Th2-Zellen, Interferon γ und Interleukin 4. Dabei ergaben sich nur für IL-4 messbare Werte. Die Konzentrationen für IFN γ in den Seren beider Vergleichsgruppen befand sich mehrheitlich unterhalb der Nachweisgrenze, weshalb sich die Darstellung der Messergebnisse auf IL-4 beschränkt.

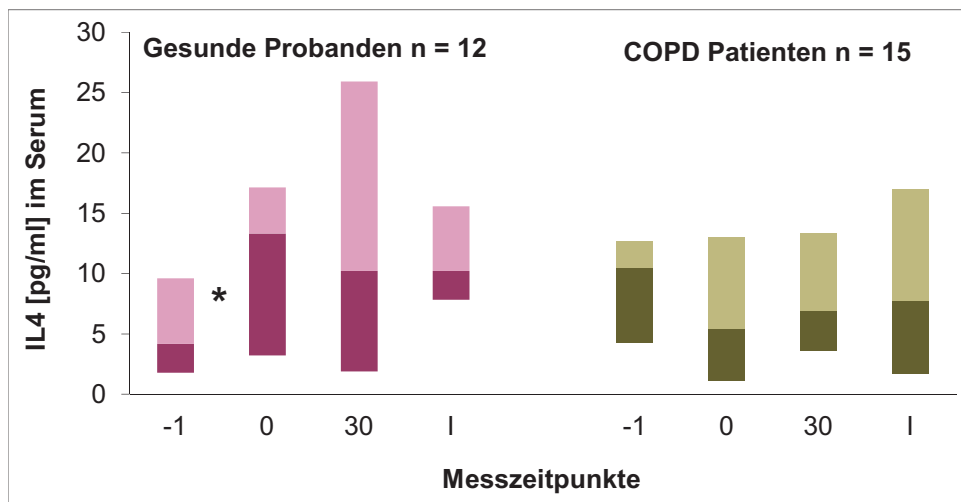


Abbildung 39: Konzentration IL-4 im Serum [pg/ml], Vergleich Patienten [n=15] und Probanden [n=12] im Beobachtungszeitraum, Median, 1. und 3. Quartil

3.2. Veränderung der Zielparameter vor und nach jedem Oberguss

3.2.1. Expiratorischer Spitzenfluss (Peak-Flow)

Die Messung des expiratorischen Spitzenflusses (Peak Flow) erfolgte jeweils vor und nach jedem der insgesamt 30 Obergüsse mit Hilfe eines mechanischen Peak-Flow-Meters. Dies diente der Verlaufsbeobachtung während der Hydrotherapieserie. Beim Gesunden liegt der Wert etwa zwischen 400 und 700 l/min.

Die Medianwerte des vor und nach jedem Guss gemessenen Spitzenflusses deuten bereits darauf hin, dass es sich in der vorliegenden Studie um ausschließlich gesunde Probanden handelte. Bei allen 25 Teilnehmern lag der Wert im Mittel über 400 l/min, genauer ausgedrückt, zwischen 400 und 440 l/min. Im Verlauf der 10-wöchigen Gussserie nahm der mittlere expiratorische Spitzenfluss stetig zu, was einem Aufwärtstrend entspricht. Dabei zeigt die Kurve der jeweils vor dem Oberguss gemessenen Werte einen steileren Anstieg als die Kurve des jeweils nach dem Guss

erreichten Peak-Flows. Die Frauen erzielten im Mittel Werte zwischen 350 und 400 l/min. Bei den Männern lag der Peak-Flow-Wert durchschnittlich zwischen 520 und 610 l/min. Allgemein lässt sich feststellen, dass der gemessene Spitzenfluss unmittelbar nach den Güssen stets niedrigere Werte aufwies als vor den Güssen.

Tabelle 62: Peak Flow im Verlauf der Behandlungsserie [n=25 Probanden]

Anzahl Güsse	Peak flow [l/min] Gesamt n=25 Probanden									
	vor					nach				
	Min	1.Q.	M	3.Q.	Max	Min	1.Q.	M	3.Q.	Max
1	250	345	420	530	760	270	370	440	525	760
2	280	345	435	535	760	290	340	410	510	760
3	280	340	410	510	740	320	355	400	520	750
4	285	345	400	498	780	310	355	410	500	800
5	320	350	420	525	740	290	340	410	490	780
6	240	350	420	500	800	240	350	410	485	800
7	270	345	400	535	800	320	360	410	525	760
8	210	345	430	533	780	260	348	420	520	800
9	240	350	430	565	800	230	360	440	505	795
10	240	350	410	525	780	280	355	420	515	770
11	220	330	400	570	800	300	340	400	530	780
12	210	350	410	560	800	280	335	420	550	740
13	190	345	410	555	800	240	340	400	520	780
14	290	350	420	545	720	260	340	420	528	710
15	280	350	430	535	800	310	335	420	535	760
16	300	345	430	530	760	305	348	410	508	730
17	300	355	440	595	780	310	345	420	525	720
18	300	345	420	535	760	310	350	420	513	720
19	305	350	430	575	800	290	343	430	523	760
20	300	348	440	530	800	300	340	430	500	800
21	290	350	430	570	790	320	350	420	525	740
22	300	360	420	580	800	285	360	410	520	750
23	310	340	420	558	800	290	345	410	515	730
24	305	350	430	555	800	300	355	410	520	720
25	290	355	435	520	730	320	355	420	510	700
26	285	353	410	533	800	315	360	415	480	740
27	270	345	430	548	800	320	355	410	515	725
28	310	355	420	505	710	300	350	420	525	800
29	310	353	435	568	800	295	345	420	535	800
30	320	360	420	550	800	325	350	430	520	740

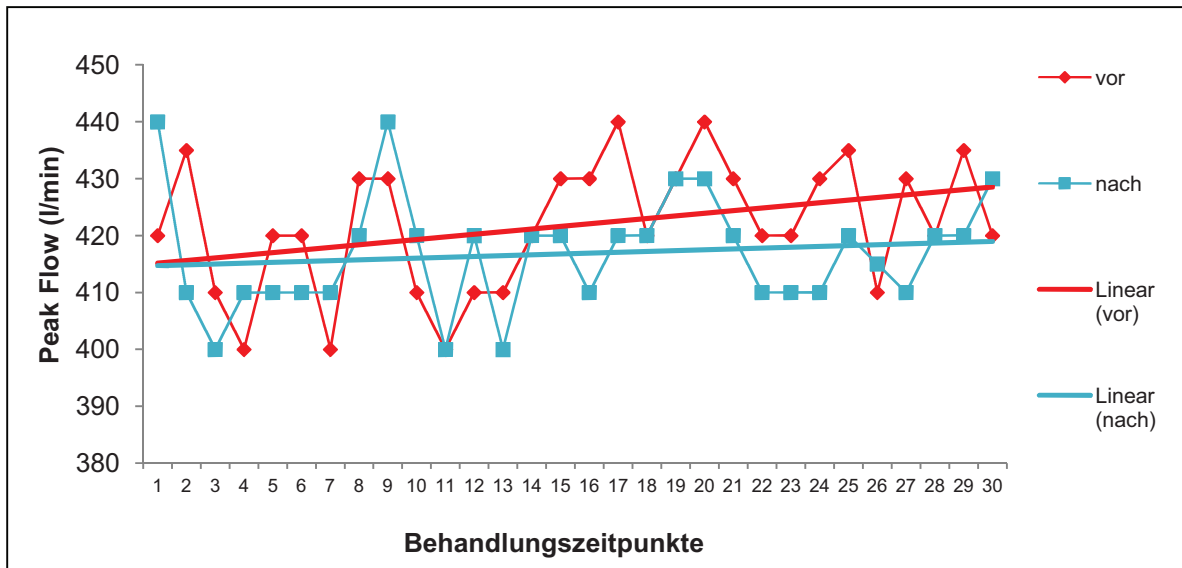


Abbildung 40: Peak-Flow-Werte [l/min] vor und nach 30 Obergüssen sowie Trendlinien der Kurven vor und nach Oberguss, Median [n= 25 Probanden]

3.2.2. Veränderung vegetativer Parameter während der Gusserie

3.2.2.1. Blutdruck

Der Blutdruck wurde jeweils vor und nach jedem Oberguss sowie nach einer 20 Minuten andauernden Ruhephase gemessen. In dieser Phase ruhten die Patienten zugedeckt in einem abgedunkelten Raum, weitgehend ohne Einfluss von Geräusch- und anderen potenziellen Störquellen.

Tabelle 63: Entwicklung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte im Studienverlauf, Friedman-Test (aus Medianwert ermittelt) [n= 25 Probanden]

systolisch			Behandlung	diastolisch		
1 / 15	16 / 30	1 / 30		1 / 15	16 / 30	1 / 30
0,664	0,232	0,007 ↑	vor	0,007 ↓	0,801	0,002 ↓
0,437	0,412	0,141	nach	0,338	0,101	0,034 ↓
0,596	0,207	0,044 ↓	Ende	0,036 ↓	0,268	0,013 ↓

Wie in der grafischen Darstellung gut zu erkennen ist, fielen insbesondere die systolischen Blutdruckwerte als Zeichen der vegetativen Reaktion auf die Kaltanwendungen im Gesamtverlauf der Oberguss- Serie kontinuierlich ab. Der systolische Blutdruck lag bei der Gesamtpopulation vor den Guss jeweils zwischen 112 und 122 mmHg und stieg im Durchschnitt nach dem Guss bis zu 125 mmHg im Mittel an. Nach der 20 minütigen Nachruhe jedoch fielen die Blutdruckwerte signifikant auf 109 bis 119 mmHg ab. Die diastolischen Blutdruckwerte verhielten

sich innerhalb einer Behandlungseinheit stabil, im Gesamtverlauf war jedoch ein signifikanter Abfall der jeweils vor dem Guss und am Ende der Nachruhe gemessenen diastolischen Werte zu beobachten.

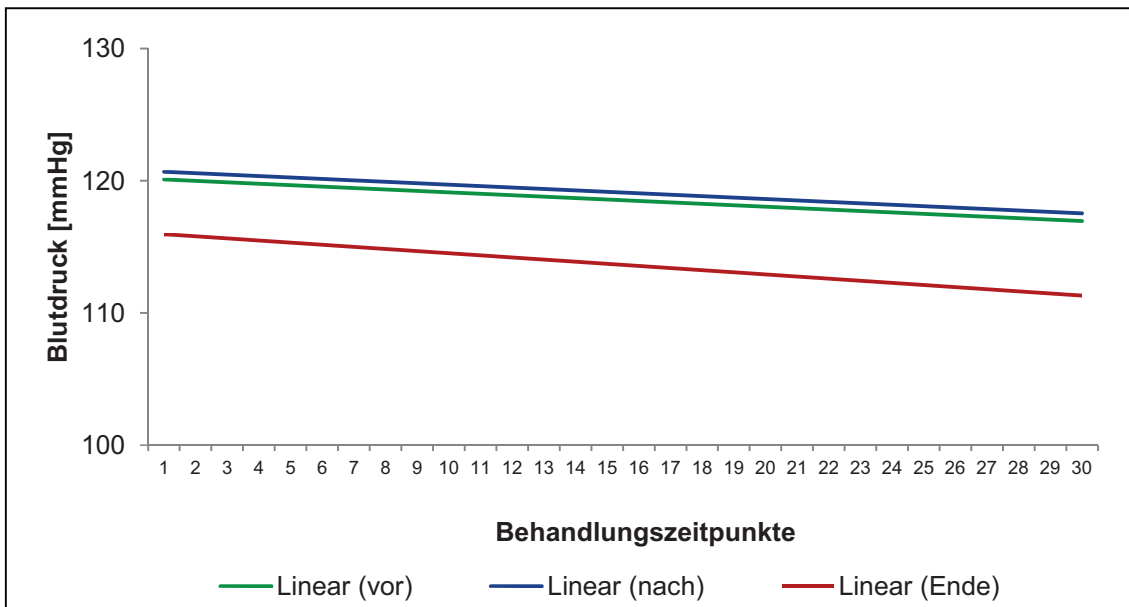


Abbildung 41: Systolische Blutdruckwerte vor und nach 30 Obergüssen sowie nach 20 min Nachruhe (Ende), Median [n= 25 Probanden]

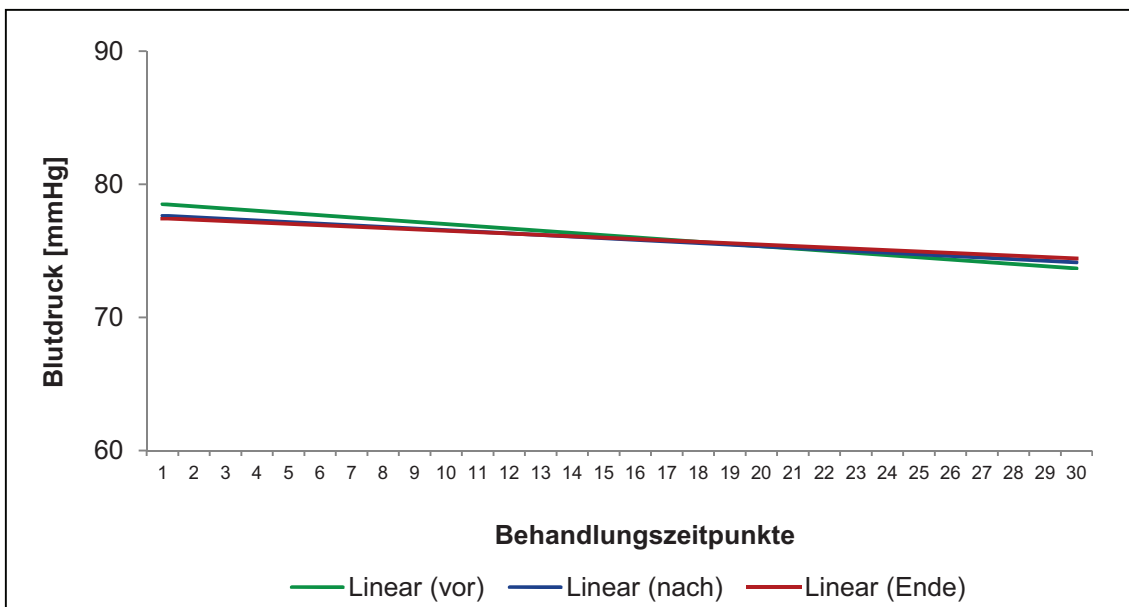


Abbildung 42: Diastolische Blutdruckwerte vor und nach 30 Obergüssen sowie nach 20 min Nachruhe (Ende), Median [n= 25 Probanden]

Tabelle 64: Dynamik der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte jeweils vor, nach Oberguss und nach 20 min Nachruhe [n=25 Probanden]

Blutdruck [mmHg]										
systolisch					diastolisch					
vor	D	nach	D	Ende	G	vor	D	nach	D	Ende
116	↑	120	↓**	118	1	79	↑	80	=	80
122	↓	120	↓*	118	2	76	↑	79	=	79
121	=	121	↓*	116	3	79	↓	77	↑	79
122	=	122	↓**	116	4	81	↓	76	↑	79
121	↑	123	↓**	114	5	80	↓	79	↓*	77
121	↑	122	↓**	112	6	79	↑	80	↓	74
116	↑	125	↓**	118	7	78	↓	77	=	77
121	↓	118	↑	119	8	77	↑	79	↓	77
120	=	120	↓	119	9	76	=	76	↑	77
122	↑	124	↓**	115	10	77	=	77	=	77
119	↓	116	↓*	112	11	75	↑	76	↓	72
119	↑	120	↓**	114	12	74	↑	78	↓	76
119	↑	120	↓*	112	13	76	↓	74	↑	78
120	↓	117	↓**	111	14	77	=	77	↓	75
117	↓	114	=	114	15	76	=	76	↓	74
115	↑	116	↓	109	16	76	=	76	↓	75
117	↑	119	↓**	110	17	75	=	75	↓	73
118	↓	115	↓*	112	18	76	=	76	↑	77
118	=	118	↓	114	19	77	=	77	↓	76
117	↑	118	↓*	113	20	74	=	74	↑	75
119	↑	120	↓	113	21	78	=	78	=	78
119	↓	117	↓*	112	22	75	=	75	↓	72
119	↑	120	↓*	111	23	77	=	77	=	77
119	↓	118	↓**	114	24	76	=	76	↓	72
120	=	120	↓**	113	25	73	=	73	↑	75
120	↑**	125	↓*	113	26	74	=	74	↑	77
119	=	119	↓*	112	27	74	=	74	=	74
112	↑	117	↓	116	28	76	=	76	=	76
116	↓	114	*	114	29	73	=	73	↑	76
118	↑	121	↓**	111	30	74	=	74	↑	78

(**G**= Guss; **D**= Dynamik; **vor**= direkt vor dem Guss; **nach**= direkt nach dem Guss; **Ende**= 20 min. nach dem Guss; Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: **= p≤ 0,007 ; * = p≤ 0,05)

3.2.2.2. Körpertemperatur

Gemessen wurde die Körpertemperatur in °Celsius sublingual mit einem herkömmlichen Quecksilberthermometer. Etwa 5 Minuten beließen die Probanden das Thermometer im Mund. Die Werte wurden jeweils vor und nach jedem der 30 Güsse gemessen sowie am Ende nach 20-minütiger Ruhephase in einem abgedunkelten Raum.

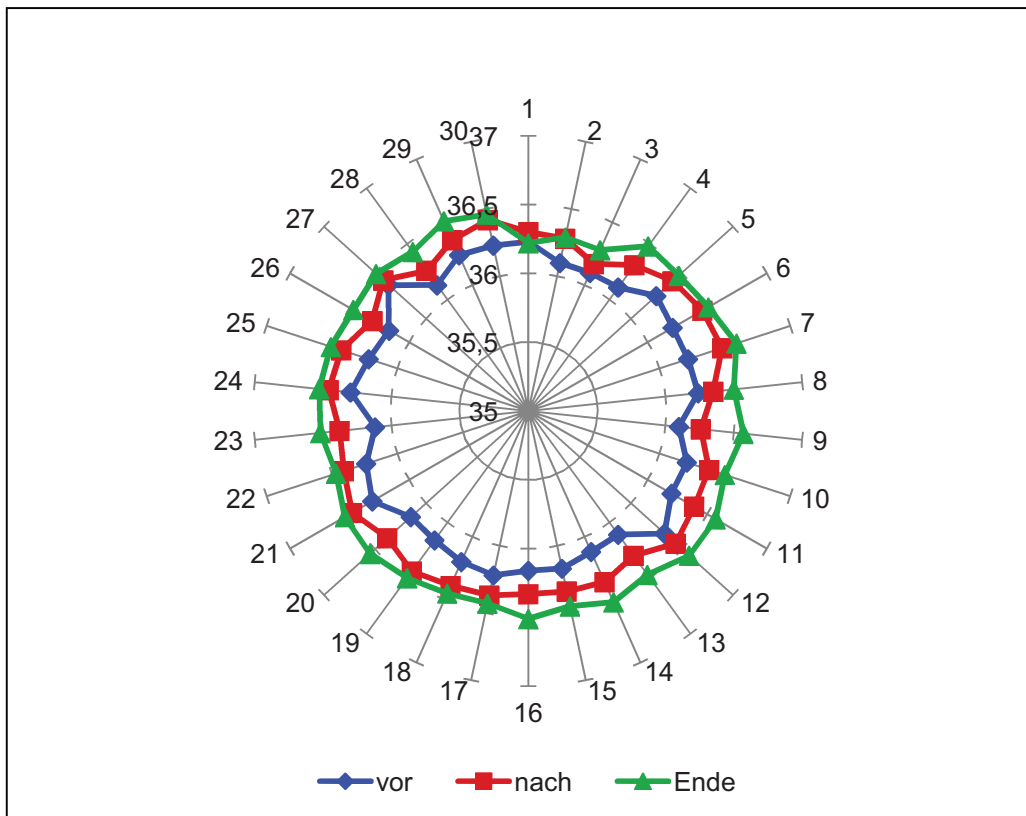


Abbildung 43: Körpertemperatur vor und nach 30 Obergüssen sowie nach 20 min Nachruhe (Ende), Median [n= 25 Probanden]

Die Ausgangswerte bewegten sich zwischen 36,10 und 36,33°C. Nach dem 1. Drittel der Gusserie stellte sich ein temperatursteigernder Effekt ein. Direkt im Anschluss an den Oberguss stieg die Körpertemperatur bei allen Probanden jeweils signifikant im Vergleich zu den jeweiligen Werten kurz vor dem Guss. Im Verlauf der Hydrotherapieserie erhöhten sich die nach dem Guss erzielten durchschnittlichen Werte auf bis zu 36,46°C. Ebenso verhielt es sich mit den am Ende gemessenen Werten. Auch hier zeigten alle Studienteilnehmer signifikant höhere Temperaturwerte als unmittelbar nach dem Guss und erreichten im Mittel eine Temperatur bis zu 36,57°C.

Tabelle 65: Körpertemperatur jeweils vor und nach Oberguss und nach 20 min Nachruhe, Median [n= 25 Probanden]

Körpertemperatur [°C]											
G	vor	¹	nach	¹	Ende	G	vor	¹	nach	¹	Ende
1	36,23	↑	36,30	↓	36,22	16	36,16	↑*	36,33	↑*	36,51
2	36,10	↑	36,28	↑	36,29	17	36,22	↑*	36,37	↑	36,43
3	36,10	↑	36,17	↑	36,28	18	36,20	↑*	36,39	↑	36,45
4	36,11	↑	36,31	↑*	36,48	19	36,16	↑*	36,44		36,50
5	36,25	↑	36,41	↑	36,47	20	36,15	↑**	36,38	↑*	36,55
6	36,21	↑*	36,46	↑	36,51	21	36,31	↑	36,48	↑	36,54
7	36,22	↑*	36,48	↑	36,59	22	36,24	↑*	36,41	↑	36,47
8	36,24	↑	36,35	↑*	36,50	23	36,12	↑*	36,38	↑*	36,52
9	36,10	↑	36,26	↑**	36,57	24	36,30	↑*	36,46	↑	36,53
10	36,21	↑	36,38	↑	36,50	25	36,22	↑**	36,43	↑	36,51
11	36,20	↑*	36,39	↑**	36,57	26	36,17	↑	36,31	↑**	36,47
12	36,33	↑	36,44	↑	36,57	27	36,37	↑	36,42	↑	36,49
13	36,11	↑*	36,30	↑*	36,47	28	36,13	↑*	36,26	↑	36,43
14	36,12	↑**	36,36	↑*	36,52	29	36,24		36,36	↑	36,51
15	36,17	↑*	36,34	↑*	36,45	30	36,23	↑*	36,42	↑	36,46

(G= Güsse; vor= direkt vor dem Guss; nach= direkt nach dem Guss; Ende= 20 min. nach dem Guss; ¹Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau: ** = p≤ 0,007 ; * = p≤ 0,05)

3.3. Beurteilung der Lebensqualität

3.3.1. SF 36

Ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Short Form (SF) 36 Health Survey. Er umfasst 36 Fragen und unterscheidet 8 Dimensionen hinsichtlich physischer und psychischer, sozialer und emotionaler Gesundheit. Zu jedem der 4 Messzeitpunkte füllten die Probanden den Fragebogen aus. Die Ergebnisse wurden grafisch und tabellarisch dargestellt und anhand eines normierten Punktwertes verglichen.

Tabelle 66: Subskalen des SF 36 im Beobachtungszeitraum verglichen mit einer Normpopulation der USA, MV [n= 25 Probanden]

Mess-zeitpunkt	Kenn-wert	Items							
		GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH
-1	MV	72,7	91,6	87,0	93,3	92	85,7	64,0	82,4
	SD	17,79	15,46	18,39	11,28	11,90	20,31	14,24	10,42
0	MV	73,4	91,4	84,0	92,3	93,5	81,5	66,8	80,8
	SD	18,10	14,03	22,3	12,25	13,07	24,04	15,91	11,70
30	MV	70,8	91,8	88,0	94,0	93,0	82,7	68,8	82,2
	SD	15,84	19,20	17,30	11,91	11,46	23,75	14,21	11,09
I	MV	73,8	93,2	83,0	91,7	94,0	84,2	71,8	81,6
	SD	17,04	13,61	22,86	12,50	13,07	26,33	12,90	11,25
Norm-population	MV	72,2	84,5	81,2	81,3	83,6	75,5	61,1	74,8
	SD	20,17	22,90	33,80	33,03	22,38	23,56	20,87	18,01

Verglichen mit der Normpopulation lagen die 25 Teilnehmer der gesunden Kontrollgruppe zu allen Messzeitpunkten über den durchschnittlichen Werten. Eine Ausnahme bildete der am Ende der Obergussserie erfasste Wert zur Dimension der allgemeinen Gesundheit, der 1,4 Punkte unter der Norm lag. Die Vitalität stieg kontinuierlich bis 12 Wochen nach Abschluss der Kaltanwendungen an, während sich die Teilnehmer in Bezug auf körperliche und soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion und das psychische Gesundheitsempfinden im gesamten Studienverlauf als stabil und überdurchschnittlich hoch einschätzten. Falls körperliche Schmerzen vorhanden waren, wurden diese unmittelbar zu Beginn der Gussserie als weit weniger intensiv empfunden als noch 10 Wochen zuvor. Bis zum Ende der Studie schienen sie sich aber wieder zu verstärken.

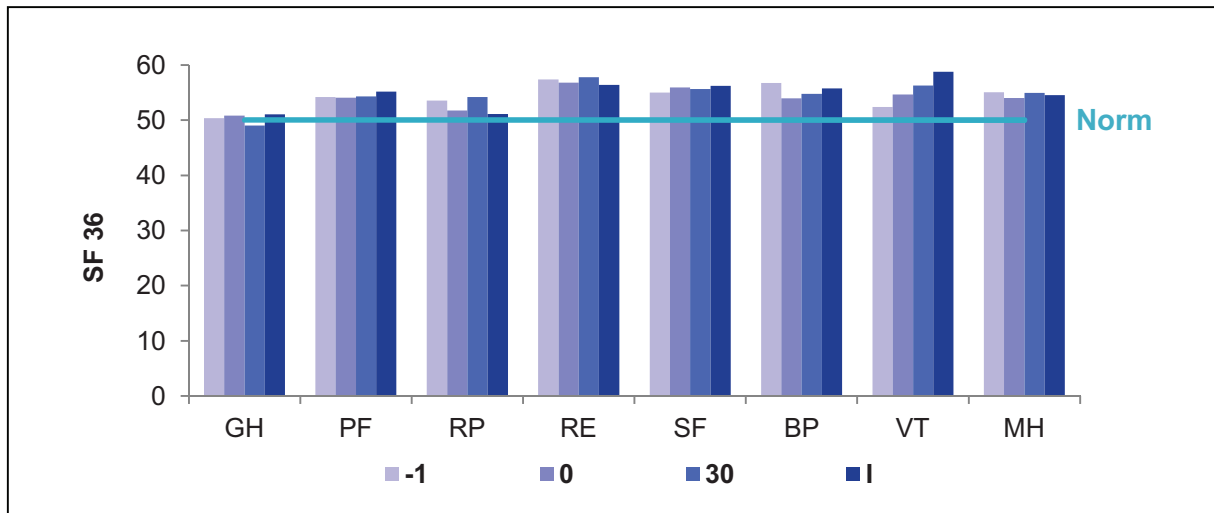


Abbildung 44: Subskalen des SF 36 im Beobachtungszeitraum, normiert, MV [n= 25 Probanden]

Bedeutung der Subskalen des SF 36 (BULLINGER & KIRCHBERGER, 1998):

- GH = "general health" (allgemeine Gesundheit)
- PF = "physical functioning" (körperliche Funktionsfähigkeit)
- RP = "role- physical" (körperliche Rollenfunktion)
- RE = "role- emotional" (emotionale Rollenfunktion)
- SF = "social functioning" (soziale Funktionsfähigkeit)
- BP = "bodily pain" (körperliche Schmerzen)
- VT = "vitality" (Vitalität)
- MH = "mental health" (psychisches Gesundheitsempfinden)

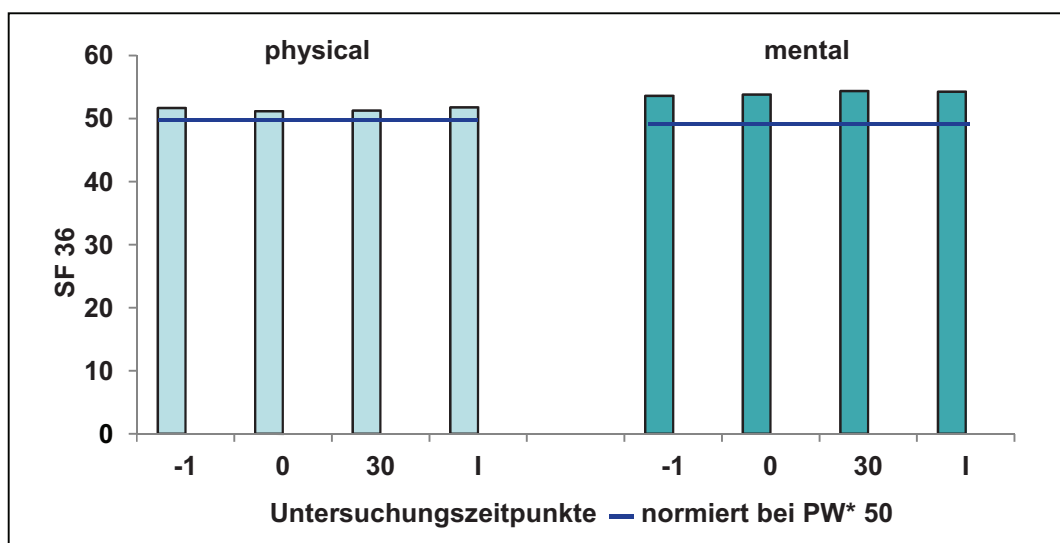


Abbildung 45: Physische und psychische Dimensionen des SF 36, normiert, im Beobachtungszeitraum, MV [n= 25 Probanden] ; (*PW= Punktwert)

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde am Beispiel gesunder Probanden gezeigt, welchen Einfluss ein über die Dauer von 10 Wochen regelmäßig verabreichter physikalischer (thermischer) Reiz in Form kalter Kneippscher Obergüsse auf immunologische, respiratorische, vegetative und psychosoziale Parameter hat. In der folgenden umfassenden Analyse der Untersuchungsergebnisse wird auf die Studie zum Thema „Serielle Kaltwasserreize bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis“ Bezug genommen. Diese ging der vorliegenden Arbeit voraus und belegte eindeutig die positive Wirkung Kneippscher Hydrotherapie auf den Krankheitsprozess bei Patienten mit stabiler COPD Grad II.

In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass der Körper imstande ist, auf eine **Stimulation** von außen im Sinne der Autoregulation adäquat zu reagieren, auf chronische Krankheitsprozesse Einfluss zu nehmen und die Gesundheit damit von innen heraus zu fördern. Insbesondere bei Vorliegen einer chronischen Grunderkrankung mit bereits eingeschränkten oder modulierten Funktionssystemen des Organismus gilt es, die Handlungskompetenz des Patienten zu stärken. Durch die Steigerung der Eigenverantwortung konnte auch das körperliche und seelische Wohlbefinden der Patienten über den Studienzeitraum maßgeblich verbessert werden. Gleichzeitig vollzog sich auf immunologischer Ebene eine Verschiebung der Th1-Th2-Balance. Im Fall der an COPD erkrankten Patienten wurde dies anhand einer deutlichen Abnahme der Exazerbationshäufigkeit und -ausprägung sichtbar. Auch die gesunden Kontrollpersonen erfuhren eine Stabilisierung ihres gegenwärtigen Gesundheitszustandes. Konzeptionell bildet die Behandlung mit stimulierenden Reizen einen Gegensatz zu den Prinzipien der konventionellen Medizin. Diese zielen darauf, pathologische Vorgänge durch Resektion oder Eradikation zu limitieren, gestörte Funktionen und Mangelzustände durch Medikamente zu supplementieren und damit Krankhaftes zu eliminieren [10]. Naturheilkundliche Verfahren hingegen stellen bei der Behandlung von krankhaften Zuständen das stimulierende Prinzip in den Fokus. Die **Reiz-Reaktionstherapie** per se vermag gestörte Regelsysteme bis zu einem gewissen Grad zu korrigieren und sie damit einem homöostatischen Zustand anzunähern [3]. Dabei bedarf es einer optimalen Dosierung des aktivierenden Reizes, in diesem Fall des Kaltreizes. Bei den Obergüssen nach Kneipp handelt es sich um Reize mittelstarker Intensität. Die Wassertemperatur betrug jeweils circa 12-15°C. In beiden Versuchsgruppen wurden

die Probanden bzw. Patienten dreimal pro Woche einem kurzen thermischen Reiz von 90 Sekunden Dauer ausgesetzt. In dieser Dosierung stellte der Kaltreiz eine dem Therapieziel angemessene Methode zur Abhärtung dar. Stärkere bzw. mildere Reize wären womöglich nicht effizient gewesen. Da die Kaltreize über 10 Wochen hinweg seriell appliziert wurden, konnten dabei sowohl Immediat- als auch Langzeiteffekte untersucht werden. Der sogenannte **Immediateffekt** bezeichnet die unmittelbare Reaktion des Organismus nach einer einmaligen Behandlung, während sich **Langzeiteffekte** erst nach mehreren Wochen serieller Therapie einstellen [3]. Bei den gesunden Kontrollen erfolgte neben der Erfassung spirometrischer, immunologischer und psychosozialer Parameter die Messung vegetativer Größen, wie Blutdruck und Körpertemperatur. Dabei waren nicht nur akute Reaktionen zu beobachten. Das Vegetativum näherte sich über die 10-wöchige Hydrotherapie-Serie hinweg einem Gleichgewichtszustand an. Anhand der zu vier Zeitpunkten erfassten immunologischen Daten konnte diese Anpassungsreaktion auf zellulärer Ebene sichtbar gemacht werden. Diese Prozesse liefen während des gesamten Zeitraumes der Studie nebeneinander ab. Physikalische **Reize** lösen neben den spezifischen Sofortreaktionen auch unspezifische Regulationsvorgänge aus [2]. Das heißt, sie rufen auf mehreren Ebenen **Reaktionen** hervor, die sich gegenseitig bedingen. Körperliche Reaktionen entstehen auf der Grundlage von ganzheitlichem Erleben. Physiologische und psychologische Prozesse stehen dabei miteinander im Verbund [11]. So wirkten die seriellen Kaltreize einerseits auf das autonome Nervensystem (Blutdruck, Körpertemperatur), das Immun- (Serologie, Zytokinstatus) sowie das neuroendokrine System und psychische Prozesse. Andererseits existieren bidirektionale Verbindungen zwischen Immunsystem und Vegetativum [33]. Die Ergebnisse der beiden zu vergleichenden Studien bestätigen dies.

Mithilfe der Hydrotherapie nach Kneipp gelang es, durch adaptive Vorgänge Funktionsänderungen im Sinne eines **Übungseffektes** bei den Studienteilnehmern beider Gruppen herbeizuführen [2]. Überdies wurde bei den Patienten mit COPD der selbständige Umgang mit der Erkrankung gefördert.

4.1. Vergleich der Ausgangslage von Patienten mit COPD und Probanden

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der jeweiligen Studie waren bereits im Vorfeld erste klar definierte Unterschiede in Bezug auf die Ausgangssituation der Gruppenteilnehmer gegeben. Diese werden im Folgenden dargestellt.

4.1.1. Strukturmerkmale

Die gesunden Probanden betrachteten die Teilnahme an der Studie als präventive gesunderhaltende Maßnahme. Für die chronisch kranken Patienten stand vor allem der kurative Einfluss der Hydrotherapie nach Kneipp im Hinblick auf die Infektanfälligkeit und Befindlichkeit im Vordergrund. Dieser Umstand beeinflusste nahezu alle Strukturmerkmale. Die Erkrankungshäufigkeit der chronisch obstruktiven Bronchitis nimmt in der zweiten Lebenshälfte, besonders ab dem 50. Lebensjahr, deutlich zu [55]. Demzufolge waren die ausgewählten Studienteilnehmer zwischen 40 und 75 Jahre alt. Die Patienten mit COPD hatten ein mittleres **Lebensalter** von 64 Jahren und waren damit älter als die gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren. Diese Altersdifferenz erklärt sich durch die zunehmende Verschlechterung der Lungenfunktion im höheren Lebensalter. Nachdem die Erkrankung fortgeschritten und damit auch die Lebensqualität durch COPD eingeschränkt ist, ergibt sich daraus die Bereitschaft und Notwendigkeit, therapeutische Maßnahmen verstärkt in Anspruch zu nehmen.

Auch in Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht unterschieden sich beide Versuchsgruppen. Die Zunahme des **Body Mass Index** (BMI) korreliert positiv mit dem Alter. Im Rahmen einer COPD allerdings leiden die Patienten häufig unter ungewolltem Gewichtsverlust infolge des chronischen Entzündungsprozesses, der durch ein Emphysem zusätzlich verstärkt wird. Der Verlust von Körpermasse gilt als negativer Prognosefaktor einer COPD und ist mit erhöhter Mortalität verknüpft, wenn er $< 21 \text{ kg/m}^2$ beträgt [30]. In der Vergleichsstudie von K. Goedsche et al. (2007) lag der BMI der Patienten mit COPD jedoch mit $26,3 \text{ kg/m}^2$ nicht nur knapp über dem Idealwert von 25 kg/m^2 sondern auch über dem Mittelwert der gesunden Kontrollgruppe, die einen durchschnittlichen BMI von $22,9 \text{ kg/m}^2$ aufwies. Das anhand der gemessenen Lungenfunktionsparameter ermittelte GOLD-Stadium lässt aber auf einen mäßig beeinträchtigten Allgemeinzustand der Studienteilnehmer

schließen, so dass der erhöhte BMI der Patientengruppe eher als eine Folge von Bewegungsmangel aufgrund der eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit anzusehen ist.

Die Gruppe der Patienten mit COPD setzte sich aus 17 Männern und 3 Frauen zusammen, während sich unter den Teilnehmern der gesunden Kontrollgruppe 17 Frauen und 8 Männer befanden. Das deutlich divergente Geschlechterverhältnis beider Versuchsgruppen spiegelt die erhöhte Prävalenz der COPD bei Männern wider, wobei die Zahl der erkrankten Frauen in den letzten Jahren stark zugenommen hat [56]. Der deutlich höhere Anteil weiblicher Probanden in der gesunden Versuchsgruppe erklärt sich aus sozialmedizinischer Sicht durch die Tatsache, dass Frauen ihrer Gesundheit im Allgemeinen mehr Beachtung schenken und präventive Angebote öfter wahrnehmen als Männer [57].

4.1.2. Unterschiede und Veränderung der Lebensqualität

Um den allgemeinen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer beider Gruppen objektiv messbar zu machen, wurden sie zu jedem der vier Kontrollzeitpunkte anhand eines krankheitsunspezifischen Tests, dem SF36, einer Befragung zur gegenwärtigen globalen Gesundheit, das heißt körperlichen und seelischen Verfassung, unterzogen. Der SF36 ist ein bewährtes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und wird in der wissenschaftlichen Praxis am häufigsten eingesetzt. Lebensqualität wird laut WHO definiert als die Zufriedenheit mit dem jeweiligen Gesundheitszustand oder einer Alltagsfunktion [9].

Die gesunden Kontrollpersonen lagen zu Beginn der Studie und in der Folgezeit im Mittel über den Werten der Normalpopulation. Bei den Patienten mit COPD zeigte sich erwartungsgemäß eine negative Abweichung von den Durchschnittswerten. Dies ist im Anbetracht der dauerhaften Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine chronische Erkrankung im Allgemeinen wie der chronisch obstruktiven Bronchitis im Speziellen plausibel. Auch bei anderen chronischen Krankheiten, wie beispielsweise der rheumatoiden Arthritis, sind Zufriedenheit und Wohlbefinden nachweislich eingeschränkt [58]. Besonders hinsichtlich allgemeiner Gesundheit sowie körperlicher Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion fühlten sich die Patienten eingeschränkt. Die Funktionalität des Individuums ist per definitionem ein Zusammenspiel von Körperfunktion, persönlichen Faktoren sowie Aktivität und Teilhabe am sozialen Leben [9]. Die Lebensqualität wird im Wesentlichen von ihr

bestimmt. Aus der Verknüpfung dieser Faktoren erklärt sich, dass die Lebensqualität der Patienten einerseits deutlich eingeschränkt war. Andererseits bietet sozialer Rückhalt und die Vergegenwärtigung der Rolle im sozialen Gefüge einen wirksamen Schutz und stärken so das Kohärenzgefühl. In Bezug auf die psychische und soziale Funktionsfähigkeit unterschied sich die Patientengruppe nicht von den gesunden Probanden. Hier spielt vermutlich auch die gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugung eine Rolle. Sie bilden sich auf der Grundlage von erlebten Kontrollerfahrungen aus [59]. Durch die hydrotherapeutische Maßnahme in Form serieller Kaltreize lernten die Studienteilnehmer beider Gruppen, bis zu einem gewissen Grad selbst Einfluss auf ihren Gesundheitszustand zu nehmen. Diese Erkenntnis bewirkt per se bereits eine Steigerung der Lebensqualität. Damit einher ging wahrscheinlich eine Änderung der Lebensgewohnheiten. Denn über den Studienzeitraum hinweg zeigten die Studienteilnehmer beider Gruppen einen Anstieg der Vitalität, der sich 12 Wochen nach Beendigung der Guss-Serie fortsetzte. Es handelte sich dabei offensichtlich um einen Hafteffekt.

Während der ersten Behandlungseinheiten traten bei circa der Hälfte der Patienten mit COPD Symptome wie Dyspnoe und Hustenreiz auf. Diese waren etwa nach dem 6. Oberguss nicht mehr vorhanden. Eine spezifische Befragung zum Krankheitszustand erfolgte anhand des Saint-George-Respiratory-Questionnaire (SGRQ). Dieser Fragebogen ist für Atemwegserkrankungen adäquat. Demnach war die Validität dieses Tests und damit die Verwertbarkeit der Ergebnisse nur in der Gruppe der Patienten mit COPD gegeben. Für die gesunden Kontrollen ist aus diesem Grund die Auswertung der Testergebnisse nicht zutreffend. Auffällig war, dass sich die Patienten durch die Ausprägung der Symptome und die Krankheitsaktivität offenbar geringer belastet fühlten, als der Test dies suggeriert.

4.1.3. Lungenfunktion

Hinsichtlich der Lungenfunktion wurden die Probandengruppen anhand der FEV₁ und des Tiffeneau-Indexes parametrisch voneinander getrennt. Laut GOLD-Initiative liegt ein mittlerer Schweregrad der Erkrankung vor, wenn die FEV₁ < 80% und der Tiffeneau-Index < 70% des Sollwertes beträgt. So wiesen die Patienten mit COPD eine FEV₁ von durchschnittlich 62,8% und einen Tiffeneau-Index zwischen 72,7 und 74,8 % (Median) des Solls auf, was einer mittelschweren COPD und damit Stadium II nach GOLD entspricht. Der Tiffeneau-Index lag bei den Patienten mit COPD

allerdings knapp oberhalb der definierten Grenze von 70% des Solls. Im Gegensatz dazu zeigten die gesunden Probanden eine FEV₁ von durchschnittlich 109,1% und einen Tiffeneau-Index von 101,9%. Die Vitalkapazität betrug bei den Patienten mit COPD zu Studienbeginn 84,55%. Zum gleichen Zeitpunkt erreichten die gesunden Probanden eine VC von 109,8% des Sollwertes. Damit ergab sich eine Differenz von rund 30%. Vor und nach jedem der insgesamt 30 Obergüsse wurde bei den Teilnehmern beider Versuchsgruppen der expiratorische Spitzenfluss (Peak Flow) gemessen. Der Peak Flow Wert sollte bei gesunden Personen mindestens 400 l/min betragen. Die 25 Probanden der gesunden Kontrollgruppe erreichten dementsprechend bereits zum ersten Behandlungstermin einen Medianwert von 420 l/min vor und 440 l/min nach dem Oberguss. Bei den Patienten mit COPD bewegten sich die Medianwerte, bedingt durch die obstruktive Veränderung der Atemwege, anfangs zwischen 320 und 325 l/min.

Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten mit COPD lag zum Zeitpunkt der Rekrutierung bei 13,5 Jahren. Sie alle waren ehemalige Raucher bzw. Aktivraucher mit einem Nikotinabusus von mehr als 15 pack-years. Der Zigarettenkonsum, der auch in diesem Fall, entsprechend dem gegenwärtigen Wissensstand, als Hauptauslöser der chronisch obstruktiven Bronchitis anzusehen ist, schwankte zwischen 15 und 60 pack-years. In der gesunden Kontrollgruppe rauchten vier Personen aktiv. Der Nikotinkonsum betrug bei einer Person etwa 27, bei den übrigen drei Personen unter 15 pack-years, jedoch ohne bisherige Einschränkungen der Lungenfunktion. Zwei weitere Probanden hatten das Rauchen vor mehreren Jahren aufgegeben.

4.2. Veränderungen der Lungenfunktionsparameter im Studienverlauf

Bei der Messung der spirometrischen Parameter im Verlauf dieser Studie konnten signifikante Veränderungen der Lungenfunktion nachgewiesen werden; ein Hinweis auf den direkten Einfluss hydrotherapeutischer Kaltanwendungen war dabei nicht eruierbar. Studien belegen einerseits eine Abnahme der **Einsekundenkapazität (FEV₁)** durch Hydrotherapie bei 32°C Wassertemperatur [60], andererseits eine Steigerung der FEV₁ durch Übungen in 38°C warmem Wasser [61]. Die im Rahmen der vorliegenden Studie verabreichten seriellen Kaltwasserreize an gesunden Kontrollpersonen konnten langfristig keine Verbesserung der Lungenfunktion herbeiführen. Signifikante Veränderungen traten ausschließlich im Vorlauf- und

Nachbeobachtungszeitraum auf und erfolgten damit offenbar unabhängig vom Einfluss des Kaltreizes, aber in direktem Zusammenhang mit der therapeutischen Intervention. Im Vorlaufzeitraum stieg die FEV₁ signifikant an, fiel aber während der Gussserie bis zum Studienende tendenziell ab.

Eine ähnliche Entwicklung zeigte der **Tiffeneau-Index** mit einem tendenziellen Anstieg in der interventionsfreien Vorlaufphase. Diese Beobachtungen im Gesamtzeitraum lassen sich möglicherweise auf einen Placebo-Effekt zurückführen, einem im Zusammenhang mit therapeutischer Zuwendung häufig auftretenden Phänomen in der medizinischen Praxis. Dieser meist positive Effekt (unspezifische Effekte jeder Therapie) ist das Ergebnis einer Erwartungshaltung oder Konditionierung in Verbindung mit angenehmen Erfahrungen und der Aussicht auf Erfolg [62]. Placeboinduzierte Erwartungen aktivieren das dopaminerge System im Striatum. Die Freisetzung von Dopaminen verstärkt den Belohnungseffekt [63]. Benedetti et al. (2004) konnten den Placebo-Effekt auf zerebraler Ebene ebenfalls objektiv nachweisen [64]. Bewirken therapeutische Maßnahmen oder andere Einflussfaktoren negative Reaktionen, so ist von einem negativen Placebo-Effekt, einem „Nocebo“, die Rede [65]. In der vorliegenden Studie war ein positiver und negativer Placebo-Effekt gleichermaßen zu beobachten. So profitierten die Probanden im Vorlaufzeitraum von der Motivation für die Studie und der inneren Überzeugung der positiven Wirkung Kneippscher Hydrotherapie auf den eigenen Gesundheitszustand. Daneben spielt ebenfalls die Interaktion zwischen Proband und Therapeut sowie seine fachlichen und empathischen Fähigkeiten eine entscheidende Rolle. Die durch Patienten und Probanden erfahrene Zuwendung und Aufmerksamkeit darf in diesem Kontext nicht unterschätzt werden, insbesondere bei der Berücksichtigung der langen Therapiephase und den dreimal wöchentlich stattfindenden etwa 30 Minuten dauernden Behandlungseinheiten. Das nahende Ende der Studie sowie die fehlende therapeutische Zuwendung im Nachbeobachtungszeitraum gingen mit einem Nachlassen der Motivation einher und äußerten sich in einer signifikanten Abnahme des Tiffeneau-Indexes im Follow up, die in der Winterpopulation mit 7% das Höchstmaß erreichte. Hier könnte neben einem negativen Placebo-Effekt auch der stimmungsdämpfende Einfluss der lichtarmen, kühlen Jahreszeit von Bedeutung sein. Im Sommer fiel der Tiffeneau-Index nur tendenziell ab. Bei den Patienten mit COPD ergab sich im Studienverlauf eine ähnliche Dynamik dieser beiden Lungenfunktionsparameter.

Das Niveau der **Vitalkapazität** (VC) veränderte sich in der Patientengruppe nicht, während die 25 gesunden Probanden einen leichten VC-Anstieg bis zum Ende der Studie verzeichnen konnten. Ebenso zeigte die **totale Lungenkapazität** (TLC) einen tendenziellen Anstieg nach der Gussserie sowie eine signifikante Erhöhung unter den weiblichen Teilnehmern im Follow up. Dass diese beiden Parameter von einem Placebo-Effekt weitgehend unbeeinflusst blieben, könnte als ein Trainingseffekt der Hydrotherapie nach Kneipp gewertet werden.

Durch die regelmäßigen Kaltanwendungen konnte bei den Patienten mit COPD ein signifikanter Anstieg des expiratorischen Spitzenflusses (**Peak Flow**) um 4% erzielt werden, was auf die Mobilisation schlecht belüfteter Lungenabschnitte zurückgeführt wurde. Kaltes Wasser bewirkt eine vermehrte Inspiration. Die einzelnen Lungenabschnitte werden somit besser belüftet. Da die Behandlung über einen Zeitraum von 10 Wochen erfolge, könnte dabei ein Trainingseffekt eine Rolle gespielt haben. Die lungengesunden Probanden konnten den expiratorischen Spitzenfluss nur tendenziell steigern. Unmittelbar nach Einwirken des Kaltreizes erreichten sie stets niedrigere Peak Flow-Werte im Verlauf der Serie. Dafür könnte ein tonisierender Effekt kalten Wassers auf die Interkostal- sowie Atemhilfsmuskulatur verantwortlich sein.

4.2.1. Blutgasanalyse

Neben der Prüfung der Lungenfunktionsparameter ist eine Analyse der Blutgase zur vollständigen Erfassung der Lungenfunktion unerlässlich. Die gesunden Probanden zeigten vor dem 6-Minuten-Gehtest der ersten Messung einen PaO_2 von 83,4 mmHg und einen PaCO_2 von 37,0 mmHg. Damit lagen sie im Normbereich von 70 – 100%. Eine chronisch geschädigte Lunge hingegen kann ihren Hauptaufgaben, der Aufnahme von Sauerstoff ins Blut sowie der Elimination des Kohlendioxids nicht mehr in vollem Umfang nachkommen. Die Folge ist ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes und gleichzeitig ein Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes bei Patienten mit COPD. Somit lag der Medianwert des PaO_2 in der Patientengruppe vor dem 6-Minuten-Gehtest bei 66,20 mmHg, der PaCO_2 bei 38,60 mmHg. Man beobachtet hier eine allmähliche Verschiebung in Richtung Hypoxämie. Moderate körperliche Belastung bewirkt in diesem Fall aber noch kein Absinken des PaO_2 , wie der Wert von 66,90 mmHg nach Belastung zeigt. Der pH-Wert lag bei beiden

Versuchsgruppen im Normbereich. Eine respiratorische Azidose tritt erst bei der schweren Form einer COPD auf.

4.2.2. Veränderungen der Blutgase im Verlauf

Jeweils vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest wurde eine Blutgasanalyse aus arterialisiertem Blut des Ohrläppchens vorgenommen. Für beide Messungen ergab sich im Therapieintervall, unabhängig von Geschlecht und saisonalen Faktoren, ein tendenzieller Abfall des PaO_2 sowie eine Zunahme des PaCO_2 (Wilcoxon-Test). Diese Messergebnisse könnten in Verbindung mit den spirometrisch erfassten Daten, wie der Abnahme der FEV_1 und des Tiffeneau-Indexes im Gusszeitraum, als Folge eines möglichen negativen Placebo-Effektes diskutiert werden. Über kognitive Stimuli wird möglicherweise die Atemtätigkeit ungünstig beeinflusst. Im Sommer fiel der PaO_2 signifikant ab, der PaCO_2 stieg unmittelbar nach der Kneippserie signifikant an. Dies erklärt sich am ehesten anhand saisonal bedingter Veränderungen physikalischer Einflussfaktoren auf die Sauerstoffaufnahme. Niedriger Luftdruck in Bodennähe sowie höhere Temperaturen in den Sommermonaten verursachen ein Absinken des Sauerstoffpartialdruckes der Luft in einer Höhe unter 2 Metern (Boyle-Mariottesches Gesetz) [66]. Obwohl dies die Sauerstoffaufnahme über die Lunge wahrscheinlich nur gering beeinflusst, könnte darin die Ursache des erniedrigten PaO_2 liegen.

4.3. Serologie

Wie es die Einschlusskriterien für die Studie vorsahen, waren die Teilnehmer beider Versuchsgruppen zum Rekrutierungszeitpunkt frei von Infekten oder Exazerbationen. Das **C-reaktive Protein** als basaler Entzündungsparameter ergab bei beiden Gruppen $< 5 \text{ mg/l}$ und lag damit im Normbereich. Die Patienten mit COPD zeigten aber im Gegensatz zu den Gesunden leicht erhöhte **BSG**-Werte in der 1. Stunde, was als Ausdruck der chronischen Entzündung zu werten ist. Unterhalten wird dieser Prozess insbesondere durch Zellen der unspezifischen Abwehr. Dies beweisen auch die erhöhten Werte an neutrophilen Granulozyten und Monozyten, den Vorläuferzellen der Makrophagen im Immunsystem der chronisch kranken Patienten [siehe Tab. 67]. Der relative Anteil der Monozyten lag bei ihnen mit 7 – 8% leicht über dem Normbereich von 2 – 6%.

Bekanntermaßen ist diese Erhöhung der unspezifischen Abwehrzellen die Folge einer direkten chronischen Stimulation des Knochenmarkes zur Granulozytenproliferation [67, 19]. Dies dient der Unterhaltung der intrapulmonalen Entzündung, wobei Alveolarmakrophagen durch die Freisetzung chemotaktischer Mediatoren vermehrt neutrophile Granulozyten anlocken [68, 69]. Niedrigere Ausgangswerte hingegen fanden sich bei den Lymphozyten im Blut der COPD Patienten [siehe Tab. 67]. Die Rolle der Lymphozyten bei der Aufrechterhaltung des entzündlichen Prozesses in der Lunge ist bislang noch nicht hinreichend aufgeklärt [70]. Eine vermehrte Ansammlung $CD8^+$ -T- sowie B-Lymphozyten im Lungenparenchym konnte in früheren Untersuchungen bereits nachgewiesen werden [71]. Die Verschiebung des Lymphozyten/ Neutrophilen-Quotienten zugunsten der neutrophilen Granulozyten in der COPD-Gruppe verdeutlicht zusätzlich das Missverhältnis der beiden Zellpopulationen und ist ein weiteres Indiz für die gesteigerte Aktivität der unspezifischen Abwehr. Es liegt eine chronische Stimulation des Immunsystems vor, einerseits durch die dauerhafte Besiedlung von pathogenen Keimen in den kleinen Atemwegen, andererseits durch den direkten Einfluss des Rauchens. Denn inhalatives Zigarettenrauchen erhöht die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut [72]. Nach neueren Untersuchungen liegt die Vermutung nahe, dass Zigarettenrauch durch neu entstandene Autoantigene proinflammatorische Zytokine freisetzen und damit die chronische Inflammation aufrechterhalten kann [19].

4.3.1. Veränderungen der Blutparameter

4.3.1.1. Leukozyten

Die Auswirkungen hydrotherapeutischer Reize (kalt und wechselwarm) auf das Blutbild konnten in der Vergangenheit in zahlreichen Studien beobachtet werden. Häufig beschrieben die Autoren einen Anstieg der Leukozytenzahl, insbesondere der NK-Zellen und $CD8^+$ -T-Lymphozyten, durch Kaltreize [36, 37, 49-53]. Diese Veränderung trat im Sinne einer Sofortreaktion auf, eine langfristige Erhöhung der Leukozytenzahl blieb aus, wie Janský et al. 1996 nachweisen konnten. Körperliche Aktivität vor oder während des Kaltreizes kann diesen Effekt zusätzlich verstärken [37]. Die Beobachtungen der vorliegenden Studie an gesunden Kontrollpersonen bestätigen vorhergehende Untersuchungen. Die Zahl der Leukozyten sagt jedoch wenig über ihre Aktivität aus und steigt auch infolge anderer Reizeinflüsse an [73]. In

der gesunden Kontrollgruppe nahm die Zahl der **Leukozyten** von Beginn der Hydrotherapieserie bis zu Zeitpunkt I signifikant zu (Friedman $p < 0,005$).

Unter der Gesamtpopulation stieg die **Monozytenzahl** in diesem Zeitraum um 20%, die der neutrophilen Granulozyten um 11% signifikant an (Friedman $p < 0,05$). Bei den Männern ergab sich im Gesamtverlauf ein signifikanter Anstieg der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten (Friedman $p < 0,05$). Im Winter behandelte Probanden zeigten sowohl bei den Leukozyten, als auch bei Monozyten und neutrophilen Granulozyten ebenfalls signifikante Anstiege mit Beginn der Hydrotherapieserie. Diese verstärkte Mobilisierung von Immunzellen in den Wintermonaten kann als Folge eines vermehrten Einflusses von negativen Stressfaktoren wie Bewegungsmangel, Müdigkeit und depressive Verstimmung diskutiert werden mit dem Ziel, die verminderte Abwehrleistung des unspezifischen Immunsystems in dieser Zeit zu kompensieren. Bei den Patienten mit COPD ergab sich von Beginn der Hydrotherapieserie bis zum Studienende ein tendenzieller Anstieg der Monozyten. Im Sinne der Proinflammation wurden in beiden Vergleichsgruppen Monozyten durch IFN γ , TNF α und IL-2 sowie weitere Zytokine zur Proliferation angeregt, ausgelöst durch den physikalischen, thermischen Reiz. Dabei steht sicherlich das IL-6 im Fokus, was jedoch unsererseits nicht bestimmt wurde. Zahlreiche Untersuchungen belegen eine Interaktion zwischen Immunsystem und autonomem bzw. zentralem Nervensystem. Das autonome Nervensystem nimmt beispielsweise über die Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aus terminalen sympathischen Nervenendigungen und dem Nebennierenmark Einfluss auf Immunfunktionen [33]. Noradrenalin erhöht die TNF-Produktion von Makrophagen über α_2 -adrenerge Rezeptoren [74]. Es ist zu vermuten, dass sich die im Rahmen dieser Studie gemessene erhöhte TNF α -Expression in CD4 $^+$ - und CD8 $^+$ -Zellen auch in Makrophagen findet. Dies wäre eine weitere Erklärung für deren signifikanten Anstieg während der Behandlungsphase.

Die unterschiedliche Immunitätslage beider Probandengruppen kommt durch die Entwicklung der **neutrophilen Granulozyten** im Verlauf der Studie zum Ausdruck. In der Patientengruppe ergab sich unmittelbar vor Beginn der Gussserie ein Wert von 4,7 Gpt/l, bedingt durch einen leichten Anstieg um 8% im Vorlaufzeitraum. Bei den Gesunden sank die Zahl der neutrophilen Granulozyten in dieser Zeit um denselben Wert ab und lag zum zweiten Messzeitpunkt bei 3,3 Gpt/l. Die serielle Einwirkung des Kaltreizes rief bei den gesunden Probanden eine Erhöhung der Neutrophilenzahl bis

auf 3,7 Gpt/l hervor. Am Ende der Gussserie fiel die Zellzahl bei den Patienten mit COPD auf einen Wert von 4,6 Gpt/l ab, der relative Zellanteil verringerte sich um 6%. Dennoch wies die Patientengruppe einen höheren Serumspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. K. Goedsche et al. (2007) diskutierte die Abnahme der neutrophilen Granulozyten zugunsten der Lymphozyten während der Gussserie bei den Patienten mit COPD als positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf infolge einer Aktivierung der spezifischen Abwehr. Diese scheinbar gegenläufige Dynamik der Vergleichsgruppen ist aber auch ein Indiz für die Entwicklung veränderter immunologischer Reaktionsabläufe, die auf dem Boden chronischer Inflammation entstehen. Die chronische Entzündung verursacht ein Ungleichgewicht zwischen den Zellen der spezifischen und unspezifischen Abwehr, welches sich unter dem Einfluss eines seriell applizierten Kaltreizes einem Gleichgewicht anzunähern scheint. Gestützt wird diese Vermutung durch die Entwicklung der absoluten Zahl der **Lymphozyten** über die Zeit. Während die gesunden Kontrollen einen eher stabilen Verlauf im Gesamtzeitraum der Studie aufwiesen und der Wert sich dabei im Therapieintervall tendenziell nur um 5% erhöhte, war bei den Patienten mit COPD durch den Kaltreiz über 10 Wochen hinweg eine signifikante Erhöhung der absoluten Lymphozytenzahl um 13% zu erkennen. Was grundsätzlich auffiel, war der von vornherein geringere Ausgangswert bei den chronisch Kranken, der mit 1,6 Gpt/l unter dem der gesunden Kontrollen (1,8 Gpt/l) lag. Durch die Kaltanwendungen wird im defizienten Immunsystem der chronisch kranken Patienten eine Aktivitätssteigerung erreicht, die Lymphozytenzahl auf ein Normalmaß angehoben. Im Zeitraum der Anwendungen erreichten die Patienten mit COPD nur knapp den Ausgangswert der Gesunden. In der Nachbeobachtungsphase fiel die Zahl sogar signifikant ab, jedoch nicht wieder bis auf das Ausgangsniveau. Der relative Anteil der Lymphozytenzahl stieg in beiden Gruppen im Gusszeitraum an, bei den Patienten mit COPD signifikant um 6%, und war danach wieder rückläufig. Ein Langzeiteffekt blieb damit bei beiden Gruppen aus.

Die Zahl der **eosinophilen Granulozyten** veränderte sich in beiden Versuchsgruppen nicht signifikant und blieb während des Studienverlaufes im Normbereich. Ihre Anzahl erhöht sich normalerweise während einer abklingenden Infektion. Somit ist davon auszugehen, dass der Großteil der Gruppenteilnehmer zu den vier Blutentnahmezeitpunkten frei von entzündlichen Geschehen war. Alle anderen Zellen der unspezifischen Abwehr wiesen bei den Patienten mit COPD zu

jedem Messzeitpunkt höhere Serumspiegel auf als bei der gesunden Vergleichsgruppe und fielen am Ende nicht wieder auf den Ausgangswert ab. Die dauerhaft erhöhten Monozytenspiegel bei den Patienten mit COPD sowie die erhöhte Anzahl neutrophiler Granulozyten vor der Gussserie erklären sich am ehesten durch die vermehrte Aktivität der unspezifischen Abwehrzellen und die damit verbundene Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie TNF α , IL-8, Leukotrien B₄ und reaktiver Sauerstoffmetaboliten, die bei der Generierung und Aufrechterhaltung von Entzündungsreaktionen eine wesentliche Rolle spielen [75, 76].

Tabelle 67: Vergleich der Blutparameter (kleines Blutbild, Differentialblutbild) zum 1. Messzeitpunkt von COPD Patienten [n= 20] und gesunden Kontrollen [n= 25], Median

		COPD [M]	Gesunde [M]	
Kleines Blutbild (Gpt/l)	Leukozyten	7,0	6,1	
	Neutrophile	4,3	3,6	
	Lymphozyten	1,6	1,8	
	Lymphoz./ Neutr.	0,38	0,48	
	Monozyten	0,5	0,4	
	Eosinophile	0,2	0,1	
	CrP (mg/l)	< 5,0	< 0,2	
	BSG 1. h (mm)	11	6	
Lymphozytensub- populationen (%)	CD3 ⁺ -T-Zellen	78,7	75	
	CD3 ⁺ CD4 ⁺	68,4	55,8	
	CD3 ⁺ CD8 ⁺	24,3	19,5	
	CD19 ⁺	8,9	6,3	
	CD4/CD8-Ratio	2,86	2,98	
	NK-Zellen	9,39	15,19	
	NKT-Zellen	6,70	5,61	
	$\gamma\delta$ -T-Zellen	2,91	0,72	
Zytokine (%)	IL-4	CD4 ⁺	22,47	27,66
		CD8 ⁺	0,58	27,85
	IFN γ	CD4 ⁺	5,20	11,37
		CD8 ⁺	10,07	34,67
	IL-2	CD4 ⁺	15,98	33,00
		CD8 ⁺	1,92	14,81
	IL-5	CD4 ⁺	3,25	18,09
		CD8 ⁺	0,28	13,73
	TNF α	CD4 ⁺	4,63	30,86
		CD8 ⁺	1,08	22,74

4.3.1.2. Differentialblutbild und Zytokinstatus

Bereits zu Studienbeginn unterschieden sich beide Untersuchungsgruppen hinsichtlich immunologischer Parameter, unabhängig vom Einfluss des Kaltreizes. Das Zigarettenrauchen als bedeutendster exogener Risikofaktor bewirkt auffallende Veränderungen im Immunsystem. Dabei sei noch einmal hervorgehoben, dass es sich bei den an COPD erkrankten Personen in der hier analysierten Vergleichsstudie ausschließlich um aktive oder ehemalige Raucher mit einer Raucheranamnese von > 15 pack-years handelte. Einerseits führt die Exposition von Zigarettenrauch zu einer erhöhten Anzahl der Lymphozytensubpopulationen im Plasma [siehe Tab. 67], wovon die CD19⁺-Lymphozyten, die CD3⁺- und damit die CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten sowie NKT-Zellen betroffen sind. Andererseits wird die Proliferation von natürlichen Killerzellen vermindert [77]. Die **CD19⁺-Lymphozyten** befanden sich trotz leicht erhöhter Werte bei den Patienten mit COPD in beiden Gruppen im Normbereich. In neueren Untersuchungen fand man Hinweise auf die vermehrte Aktivität von B- Lymphozyten in den kleinen Atemwegen bei Patienten mit chronischer Bronchitis, was wiederum auf eine dauerhafte Besiedlung mit Bakterien und Viren schließen lässt [71]. Dem vermehrten Vorkommen von **CD3⁺-T-Lymphozyten** im Blut der Patienten mit COPD gegenüber den gesunden Kontrollen könnte neben dem Rauchen der in verschiedenen Studien diskutierte sogenannte „spill over“-Effekt zugrunde liegen, womit das Übertreten der Inflammation in den Blutkreislauf gemeint ist [78]. Denn auch in der Bronchialschleimhaut fand sich bei Vorliegen einer COPD eine erhöhte Anzahl dieses Zelltyps [79]. Die zwei Hauptklassen der CD3⁺-T-Lymphozyten zeigen in beiden Versuchsgruppen, begleitet von einer **CD4⁺-Zell-Dominanz**, ein typisches Verteilungsmuster, wobei die Patienten mit COPD erhöhte Plasmaspiegel beider Zelltypen aufwiesen. Es ist bekannt, dass die Anzahl der **CD8⁺-T-Lymphozyten** in den Atemwegen von Patienten mit COPD mit der Abnahme der Lungenfunktion und der Ausbildung eines Emphysems korreliert [68, 80]. CD8⁺-Zellen schädigen das Lungenparenchym durch die direkte Freisetzung lytischer Substanzen, wie Granzym und Perforin. Chrysofakis et al. fanden 2004 erhöhte Perforinkonzentrationen im Sputum von Patienten mit COPD, was ein Hinweis auf die gesteigerte zytotoxische Aktivität von CD8⁺-Zellen ist [81]. Ein Zusammenhang besteht möglicherweise mit dem erhöhten Plasmaspiegel der CD8⁺-T-Lymphozyten bei den Patienten mit COPD im vorliegenden Fall.

Aktives Rauchen kann die Zahl der **NK-Zellen** um die Hälfte reduzieren. Das beim Verbrennungsprozess des Tabaks entstehende Hydrochinon spielt dabei möglicherweise eine Rolle [77]. Da die meisten Teilnehmer der Patientengruppe zum Rekrutierungszeitpunkt das Rauchen aufgegeben hatten, war dieser Effekt bereits rückläufig. Der Anteil natürlicher Killerzellen im peripheren Blut der chronisch kranken Patienten bewegte sich analog der gesunden Kontrollgruppe innerhalb des Referenzbereiches. Dennoch ist davon auszugehen, dass die verringerte Zahl von NK-Zellen bei den Patienten mit COPD neben anderen Faktoren zu einer erhöhten Infektrate im Vorlaufzeitraum beigetragen haben könnte. Im sehr fortgeschrittenen Stadium einer COPD kommen wiederum vermehrt NK-Zellen im Serum vor [82]. Erklärbar ist dieser Effekt mit der gesteigerten zytotoxischen Aktivität der NK-Zellen im späten Stadium der Erkrankung (GOLD III-IV). Die gering erhöhte Anzahl von **NKT-Zellen** bei den Patienten mit COPD zu Studienbeginn deutet auf die chronischen Entzündungsprozesse in der Lunge hin, da diesem Zelltyp vor allem infizierte, verletzte und gestresste Zellen mit veränderten MHC-I-Molekülen durch Apoptoseinduktion zum Opfer fallen. Sie werden daher auch als spezialisierte intraepitheliale Lymphozyten bezeichnet [83]. Die Population der **$\gamma\delta$ -T-Lymphozyten** ist ebenfalls an der Erkennung bereits infizierter körpereigener Zellen beteiligt. Sie kommen sowohl im Blut als auch im Epithelgewebe, wie den Schleimhäuten der Atemwege, vor. Über das Integrin $\alpha^E\beta_7$ binden sie an das Adhäsionsmolekül E-Cadherin auf Epithelzellen. Ihre Konzentration im Epithelgewebe ist, verglichen mit anderen Geweben, sehr viel höher. Es ist jedoch fraglich, ob Anzahl und Eigenschaften der im Blut zirkulierenden mit denen der epithelialen $\gamma\delta$ -T-Zellen vergleichbar sind [84]. Im Blut der Patienten mit COPD war ihre Anzahl im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erhöht. Dennoch lagen die $\gamma\delta$ -T-Zellen mit einem Anteil von < 5% zu Studienbeginn in beiden Gruppen im Normbereich. Inwieweit $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten an der Entstehung eines Lungenemphysems bei COPD beteiligt sind, ist derzeit Gegenstand der Forschung. Es wird diskutiert, dass es an fibrotischen Umbauvorgängen in der Lunge beteiligt ist.

Bemerkenswerte Unterschiede bei beiden Versuchsgruppen ergaben sich im Hinblick auf den **Zytokinstatus**. Nahezu alle in dieser Studie ermittelten intrazellulär exprimierten Zytokine, sowohl aus Th1- als auch aus Th2-Zellen, wiesen in der Gruppe der Patienten mit COPD im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe

unabhängig vom Messzeitpunkt deutlich verminderte Konzentrationen auf. Dies legt die Vermutung der Entwicklung einer immunologischen Insuffizienz im Zusammenhang mit einer chronischen Entzündung nahe.

Es ist bekannt, dass Zigarettenrauchen einen hemmenden Einfluss auf die Zytokinproduktion sämtlicher Zellen des Immunsystems im Sinne der Immunsuppression hat [77]. Bis auf zwei der Patienten mit COPD waren die Teilnehmer der Patientenstudie bereits mehrere Wochen abstinent, was die Exposition des Tabakrauches als Ursache für die verminderte Zytokinexpression vielleicht weniger bedeutungsvoll erscheinen lässt. Mehrere Beobachtungen führten jedoch in den letzten Jahren zu der Annahme, dass durch das Rauchen wahrscheinlich autoimmunologische Prozesse in Gang gesetzt werden können, die eine Chronifizierung der pulmonalen Inflammation vorantreiben. Die Anzahl aktivierter Th1-, CD8⁺-T- und B-Lymphozyten, die neben Alveolarmakrophagen und neutrophilen Granulozyten maßgeblich an der Aufrechterhaltung der Atemwegsentzündung beteiligt sind, kann nach Beendigung des Nikotinabusus jahrelang persistieren [85]. Zudem entwickeln nicht alle Raucher eine chronisch obstruktive Bronchitis. Demzufolge kann das Zigarettenrauchen nicht der alleinige Auslöser für eine COPD sein. Die Forschungsgruppe um Prof. C. Kroegel am Universitätsklinikum der FSU Jena untersucht derzeit die Rolle von CD103⁺CD4⁺-T-Lymphozyten bei der Entstehung einer schweren COPD, assoziiert mit einem Emphysem. Dieser spezifische Subtyp regulatorischer T-Lymphozyten (T_{reg}) zeichnet sich durch eine selektive Expansion im bronchoalveolären Gewebe von Patienten mit COPD aus. Parallelen zu Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, bei der regulatorische T-Zellen an der Aufrechterhaltung peripherer Toleranz gegenüber Autoantigenen beteiligt sind, bildeten die Grundlage für diese Überlegungen [86]. In einer anderen Studie konnte bei der Untersuchung von HLA B27 positiven Patienten eine verminderte Expression der proinflammatorischen Zytokine TNF α und IFN γ aus CD4⁺- und CD8⁺-Zellen nachgewiesen werden [87, 88]. Desweiteren spielt das Lebensalter der Studienteilnehmer eine Rolle. Die Patienten mit COPD waren im Durchschnitt 14 Jahre älter als die gesunden Probanden.

Alle Organsysteme unterliegen altersbedingten physiologischen Veränderungen, die mit Funktionseinschränkungen einhergehen. Bezogen auf das Immunsystem führen diese natürlichen Alterungsprozesse zu einer Abnahme der Immunkompetenz. Die reduzierte proliferative Kapazität von naiven T-Lymphozyten kann unter anderem auf

die herabgesetzte IL-2-Induzierbarkeit zurückgeführt werden. Dadurch vermindert sich die T-Zell-Antwort. Auch die durch B-Lymphozyten vermittelte humorale Immunantwort ist im Alter verzögert [89]. Überdies geht die abnehmende Immunreaktivität im höheren Lebensalter mit einer verminderten noradrenergen Innervation von Lymphgewebe einher [33].

In der vorliegenden Arbeit wird die reduzierte Zytokinexpression am Beispiel der Leitzytokine der Th1- und Th2-Zellen besonders deutlich. Während der Anteil **Interleukin 4**-exprimierender CD4⁺-T-Lymphozyten zu Beginn der Serie kalter Obergüsse im Immunsystem der Gesunden 46,26% betrug, ergab die Messung bei den Patienten mit COPD einen Wert von 27,23%. Das **Interferon γ** wies zum selben Zeitpunkt bei den Gesunden einen Anteil von 9,9% auf, bei den chronisch Kranken betrug der Wert 3,91% (siehe Abb. 46). Der Medianwert des von CD4⁺-T-Lymphozyten exprimierten **TNF α** lag zum 1. Messzeitpunkt bei 4,63%. Bei den gesunden Kontrollen zeigte sich im Gegensatz dazu ein Wert von 30,86%. Ein ähnliches Verhältnis beider Gruppen war bei den CD8⁺-Zellen zu finden (Abb.47; 49). Für die stark verminderte Freisetzung von TNF α aus T-Lymphozyten könnte eine reduzierte Expression von Toll-like-Rezeptoren verantwortlich sein. Dieser Rezeptortyp findet sich bei den meisten vielzelligen Organismen und ist an der Erkennung von Gefahrensignalen für mikrobielle Infektionen oder Nekrosen beteiligt [90]. Eine kürzlich am Universitätsklinikum Köln durchgeführte Studie untersuchte die Expression des Toll-like-Rezeptors 4 (TLR 4) in Monozyten bei an COPD erkrankten Personen [91]. Bakteriell-induziertes Lipopolysaccharid (LPS) induziert die Expression von TLR 4, TNF α und dem granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factor (GM-CSF). Es konnte nachgewiesen werden, dass Zigarettenrauchen die TLR 4-Expression in Monozyten und damit die Freisetzung von TNF α sowie GM-CSF bei Stimulation mit LPS signifikant vermindert. Da TNF α hauptsächlich von den aus Monozyten differenzierten Makrophagen gebildet wird, waren sie als Vertreter der unspezifischen Abwehr Gegenstand der Untersuchungen. Ob sich diese Ergebnisse auf die Zellen der spezifischen Abwehr übertragen lassen, muss spekuliert werden. Ferner ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht geklärt, ob die gesteigerte Infektanfälligkeit von COPD Patienten, die das Rauchen bereits eingestellt haben, mit diesen Erkenntnissen in Einklang zu bringen ist. Als gesichert aber gilt die Tatsache, dass die Rate bakteriell-induzierter COPD-Exazerbationen mit der Progression der Erkrankung korreliert [68] und die chronische Infektneigung mit einer dauerhaften Besiedlung bakterieller und

viraler Pathogene in den tiefen Atemwegen assoziiert ist [92]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der hohen Infektanfälligkeit und der chronischen Persistenz von Problemkeimen in den tiefen Lungenabschnitten könnte mit einer Erstbesiedlung der oberen Atemwege durch mikrobielle Pathogene bestehen, wie Mainz et al. (2009) in einer Arbeit über Patienten mit Cystischer Fibrose untersuchte [93].

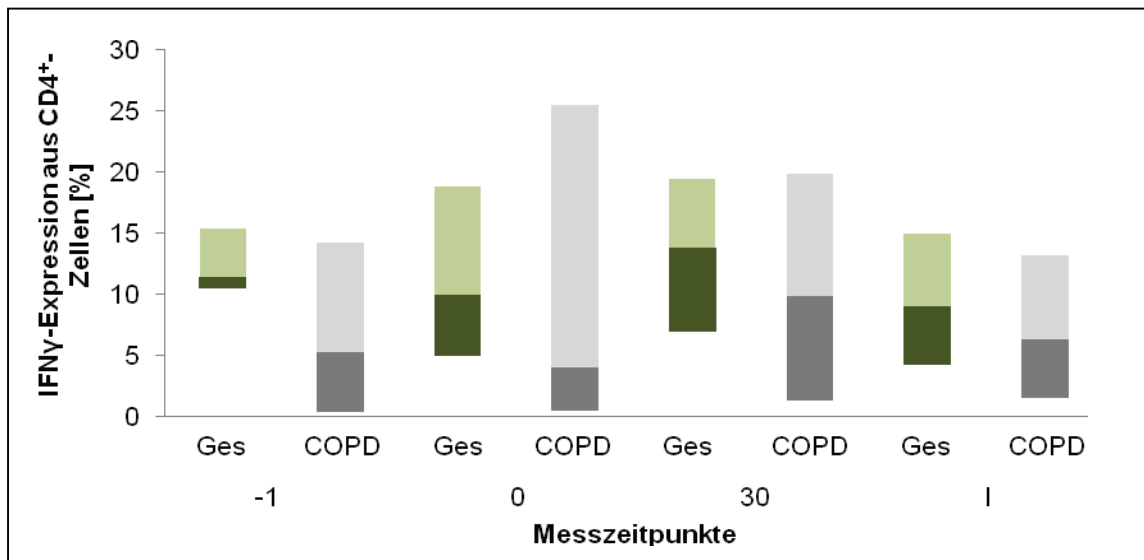


Abb. 46: Th1-Zytokinexpression des IFN γ aus CD4⁺-Zellen im Vergleich zwischen COPD (n=20) Gesunden (n=25); Median, 1. und 3. Quartil

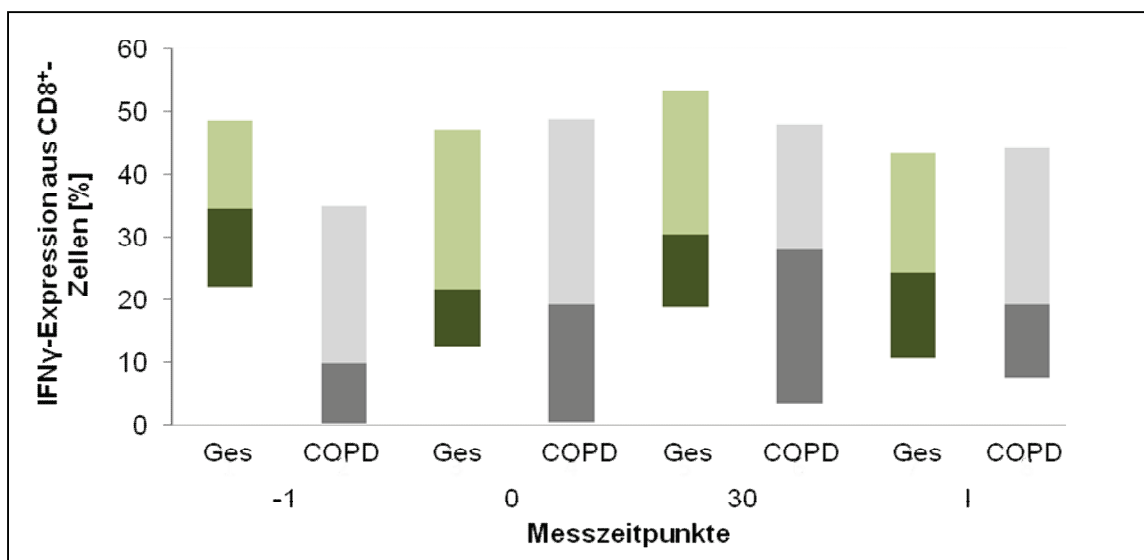


Abb. 47: Th1-Zytokinexpression des IFN γ aus CD8⁺-Zellen im Vergleich zwischen COPD (n=20) Gesunden (n=25); Median, 1. und 3. Quartil

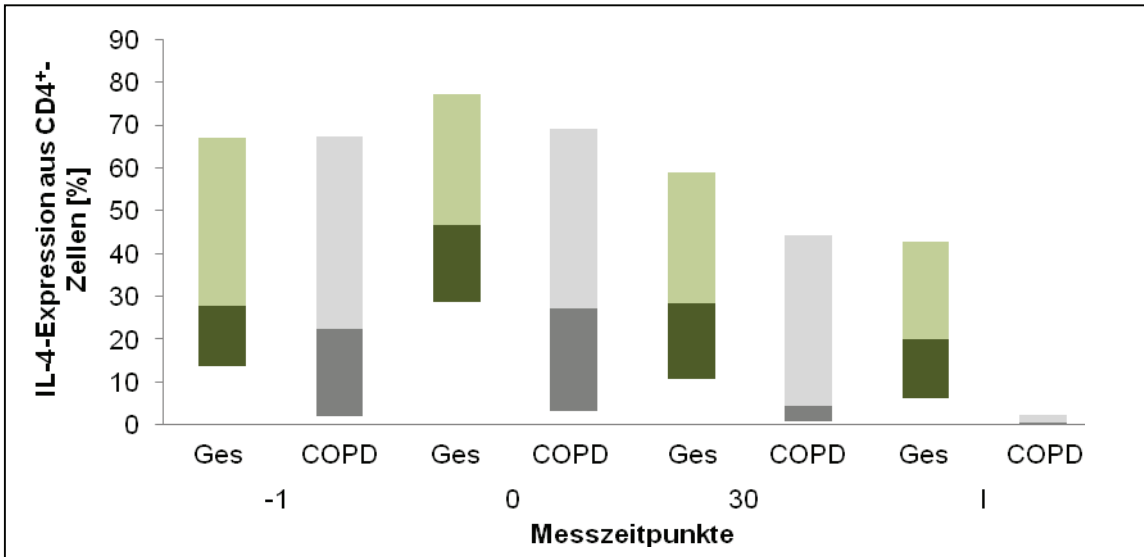


Abb. 48: Th2-Zytokinexpression des IL-4 aus CD4⁺-Zellen im Vergleich zwischen COPD (n=20) Gesunden (n=25); Median, 1. und 3. Quartil

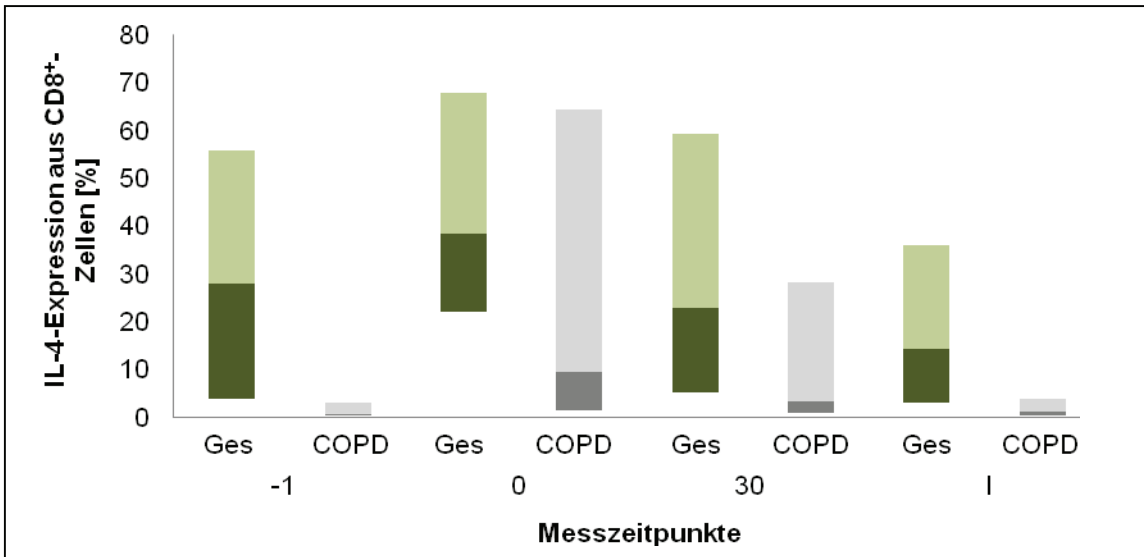


Abb. 49: Th2-Zytokinexpression des IL-4 aus CD8⁺-Zellen im Vergleich zwischen COPD (n=20) Gesunden (n=25); Median, 1. und 3. Quartil

Veränderungen im Differentialblutbild

Für die klonale Expansion der **CD19⁺-B-Lymphozyten** ist das Interleukin 4, zusammen mit einem weiteren Effektormolekül, dem CD40-Liganden, verantwortlich [90]. Wie aus der vorliegenden Studie hervorgeht, fehlte den B-Zellen im Anwendungszeitraum der proliferierende Impuls durch die Th2-Zytokine IL-4 und IL-5. Bei den Patienten mit COPD zeigte sich dies an der tendenziellen Abnahme des relativen B-Zell-Anteils um 1,5% während der Gussserie. In der Kontrollgruppe stieg ihr Anteil in diesem Zeitraum tendenziell um 0,4%. Zurückführen lässt sich diese Entwicklung auf die vermehrte Expression von IL-5 und die damit verbundene

Stimulation der CD19⁺-B-Lymphozyten in diesem Zeitraum. Im Nachbeobachtungszeitraum fiel der relative Anteil in beiden Gruppen tendenziell ab. Der Serumspiegel der **CD3⁺-T-Lymphozyten** wies bei den Patienten mit COPD im Ganzen etwas höhere Werte auf als bei den Gesunden. In beiden Gruppen stieg der Anteil der CD3⁺-Zellen durch den Kaltreiz im Vergleich zu anderen Zellpopulationen tendenziell nur leicht an. Am Ende der Kneipptherapie bewegte sich der Wert bei den chronisch Kranken im oberen Normbereich bei 82,5%, fiel dann jedoch bis zum Studienende auf 77 % und damit unter den Ausgangswert ab. Die Kontrollgruppe erreichte den Höchstwert von 76,64% ebenfalls am Ende der Gussserie. Auch hier kam es zu keinem anhaltenden Effekt. Die ausbleibenden quantitativen Veränderungen der spezifischen Abwehrzellen durch den thermischen Reiz lassen sich möglicherweise auf die komplexen Differenzierungsvorgänge der T-Lymphozyten im Thymus zurückführen, die mit den Zellen der unspezifischen Abwehr nicht zu vergleichen sind, da neben einer Zellvermehrung vor allem eine Umordnung stattfindet. In einer anderen Studie wurde dennoch ein Anstieg der CD3⁺-T-Zellen beobachtet [36].

In den zu vergleichenden Gruppen repräsentierten die **CD4⁺-T-Lymphozyten** stets die dominante Zellpopulation. Sie vergrößerte sich durch den seriell applizierten Kaltreiz in der gesunden Kontrollgruppe womit vermutlich eine Aktivitätssteigerung einherging. Die **CD8⁺-T-Lymphozyten** wurden herunterreguliert. Ihre Zahl fiel im Anwendungszeitraum tendenziell auf 17,86% am Ende. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse [49, 51]. Werner et al. wiesen 1998 anhand des Aktivierungsmarkers CD38 eine Downregulation der CD8⁺-T-Zellen bei einer Gruppe gesunder Probanden unter 14-tägiger Kneipptherapie nach. Demnach stieg der CD4/CD8-Quotient im Verlauf tendenziell an und erreichte am Ende der Studie einen Wert von 3,7. Bewegt sich der CD4/CD8-Quotient zwischen 1,0 und 3,6 ist von einem normalen Verhältnis beider Lymphozytenpopulationen zu sprechen.

Die CD4⁺- und CD8⁺-Zellen zeigten in beiden Gruppen eine sehr gegensätzliche Entwicklung. Bereits zu Studienbeginn fand sich bei den Patienten mit COPD ein relativ höherer Anteil an CD4⁺-Zellen, wobei sie im interventionsfreien Intervall signifikant von 68,4% auf 77,76% anstiegen. Damit bewegten sie sich oberhalb des Normbereiches von 28 – 58%. Ein erhöhter CD4⁺-Spiegel kann in diesem Zusammenhang Ausdruck der gesteigerten Infektabwehr bei gleichzeitig verminderter Zytokinexpression sein, da sich das Immunsystem notwendigerweise

verstärkt mit viralen und bakteriellen Krankheitserregern, die sowohl das rhinosinusidale – als auch das Bronchialsystem dauerhaft besiedeln, auseinandersetzen muss [93]. Daraus ergibt sich ein leicht erhöhter Quotient von 4,34 am Ende des interventionsfreien Zeitraumes. Auch bei Autoimmunerkrankungen findet man einen erhöhten Quotienten. Während der Kaltanwendungen erfuhren die CD4⁺-Zellen einen relativen Rückgang. Dieser Trend hielt in der Langzeitkontrolle an. Dadurch nahm auch das Verhältnis beider Zellpopulationen weiter ab. K. Goedsche et al. (2007) begründete dies mit einer Verschiebung in Richtung Th1-Antwort und somit einer vermehrten Aktivierung von CD8⁺-Zellen im Sinne der Infektabwehr. Schwere und Häufigkeit der Exazerbationen gingen durch den regelmäßig verabreichten Kaltreiz zurück, wie K. Goedsche et al. (2007) nachweisen konnte.

Eine weitere Erklärung für die Abnahme der CD4⁺-T-Zellen könnte allerdings auch ihre Rekrutierung aus dem Blut in die Lunge sein. Bei Sarkoidosepatienten macht man sich die Bronchoalveoläre Lavage (BAL) zum Nachweis der CD4⁺-T-Zell-Alveolitis zunutze. Der CD4/CD8-Quotient im peripheren Blut ist dabei erniedrigt [95]. Während die Zahl der CD4⁺-Lymphozyten stetig fiel, stiegen die CD8⁺-T-Zellen infolge des regelmäßig verabreichten Kaltreizes signifikant an.

CD8⁺-Zellen sind in der Lage, intrazelluläre Pathogene direkt zu eliminieren. Gemeinsam mit aktivierten **natürlichen Killerzellen** (CD16/56-CD3⁺-T-Zellen) dämmen sie auf diese Weise in der Frühphase der Immunabwehr Virusinfektionen ein. Die Aktivität der NK-Zellen wird in Anwesenheit von IFN α , IFN β und IL-12, auf deren Bestimmung in dieser Studie verzichtet wurde, 20- 100-fach verstärkt [90]. Der aktivitätssteigernde Effekt des hydrotherapeutischen Reizes auf NK-Zellen kam nur bei den Patienten mit COPD im Anschluss an die Hydrotherapieserie zum Tragen. Dies könnte in direktem Zusammenhang mit dem signifikanten Abfall der Lymphozyten im Follow up stehen, die zur Aktivitätssteigerung den Kaltreiz benötigten. Mit Ausbleiben desselben wurden sie herunterreguliert, wohingegen die NK-Zellen signifikant anstiegen und somit die Infektabwehr nachhaltig sicherten, da die Kapazität der spezifischen Abwehrzellen im chronisch defizienten Immunsystem unzureichend war. Trotz des signifikanten Anstiegs der NK-Zellen am Ende blieben die Patienten mit COPD noch unter dem Ausgangswert der Kontrollgruppe.

Bei den gesunden Probanden fiel die Zahl der NK-Zellen im Studienverlauf tendenziell ab. Die Abwehr von Infekten wurde hier im Wesentlichen durch die Zellen des spezifischen Immunsystems gewährleistet. Insgesamt traten Infekte der oberen

Atemwege nach der Hydrotherapieserie in beiden Gruppen seltener auf. Eine Abnahme der NK-Zell-Fraktion durch kurz- oder langfristige Applikation eines Kaltreizes konnte auch in anderen Studien schon beobachtet werden [49, 51].

Der Anteil der **natürlichen Killer T-Zellen** (CD16/56-CD3⁺-T-Zellen) im Blut macht normalerweise weniger als 5% aus. Ihnen wird eine negativ-regulatorische Funktion von Autoimmunerkrankungen zugeschrieben [96]. Bei den Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis lag der Wert dauerhaft über der Norm, was auf eine gesteigerte Aktivität dieses Zelltyps hinweist. Die gesunde Vergleichsgruppe zeigte im Verlauf der Kneipptherapie ebenfalls einen signifikanten Anstieg der NKT-Zellen. Im Nachbeobachtungszeitraum fiel der Wert tendenziell ab. Eine ähnliche Dynamik ergab sich bei den Patienten mit COPD, was den aktivitätssteigernden Effekt des thermischen Reizes auf die Lymphozytenpopulationen unterstreicht.

Bei beiden Untersuchungsgruppen blieb der Anteil an **$\gamma\delta$ ⁺-T-Lymphozyten** im Serum über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg eher gering, zeigte aber tendenziell einen leichten Anstieg bis zum Studienende. Der Plasmaspiegel der Patienten mit chronischer Bronchitis lag insgesamt etwas höher und erreichte am Ende der Studie einen Wert von 3,41%, während die Gesunden zum gleichen Messzeitpunkt einen Anteil von 0,82% aufwiesen.

Um einen funktionalen $\gamma\delta$ T-Zell-Rezeptor zu konstruieren, bedarf es der Koexpression sogenannter V-Regionen. In der vorliegenden Studie sind die drei **Sybtypen V δ 1, V γ 9 und V δ 2** untersucht worden. Eine Analyse wurde jedoch nur an den gesunden Probanden vorgenommen, wodurch ein Vergleich beider Gruppen nicht möglich ist. Im peripheren Blut stellen die V γ 9/ δ 2 Subtypen die Hauptgruppe der $\gamma\delta$ -T-Zellen dar. Der V δ 1-Typ befindet sich hauptsächlich in epithelialen Geweben, wo er im Zusammenhang mit Infektionen expandiert [97, 98]. Weil das Auftreten dieses Subtyps meist lokal begrenzt ist, expandiert er im peripheren Blut äußerst selten und wurde bisher nur bei HIV-Infektionen oder Morbus Crohn beschrieben [99]. Die Messung zu Studienbeginn ergab bei den gesunden Probanden einen stark erhöhten Wert dieses Subtypes, der in der Vorlaufphase signifikant abfiel und dann etwa auf dem erreichten niedrigem Niveau bis Studienende verblieb. Die Ursache für die anfängliche Erhöhung der V δ 1-T-Zellen im Blut der Probanden liegt möglicherweise in einer Reaktion auf unspezifische Entzündungsreize. Die Anteile der V δ 2- und V γ 9-Subtypen unterlagen nur geringfügigen Änderungen, so dass sich alle drei V-Ketten im Zeitraum der Guss-

Serie und darüber hinaus in einem relativen Gleichgewicht zueinander befanden. Lediglich die V γ 9 Unterklasse stieg tendenziell im Studienverlauf leicht an. Ob diese Veränderung auf den thermischen Reiz zurückzuführen ist, muss spekuliert werden. Im Zusammenhang mit hydrotherapeutischen Kaltreizen konnte in früheren Studien ein Anstieg der **CD25⁺ CD4⁺-Zellen** nachgewiesen werden [50, 51]. Dies wurde auf eine Aktivierung der Th1 Zellen zurückgeführt, da CD25⁺-Zellen bei der Proliferation auf die Anwesenheit von IL-2 angewiesen sind [100]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keine Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen. Auf CD4⁺-, CD8⁺- und $\gamma\delta$ -T-Zellen nahm die Expression von CD25⁺ während der Kneippserie tendenziell ab.

Der T-Zellaktivierungsmarker **CD103** (Integrin $\alpha^E\beta_7$) ist im Rahmen dieser Studie für CD4⁺-, CD8⁺- und $\gamma\delta$ -T-Zellen bestimmt worden. Allerdings war aufgrund fehlender Daten ein Vergleich mit Patienten mit COPD nicht möglich. In vergangenen Studien wurde eine erhöhte Expression von CD103 in der BAL bei Patienten mit schwerer COPD und manifestem Emphysem sowie im Zusammenhang mit pulmonaler Fibrose und Immunsuppression nachgewiesen [84, 86]. Im gesamten Studienverlauf blieb der Aktivierungsmarker CD103 für CD4⁺- noch für CD8⁺- oder $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten im Blut der gesunden Probanden weitgehend unbeeinflusst. Der Medianwert für CD103⁺CD4⁺-T-Lymphozyten bewegte sich stets unter 1%, bei den CD8⁺-Zellen fanden sich Werte zwischen 2,4 und 2,8%. Lediglich die CD103⁺ $\gamma\delta$ -T-Zellen zeigten einen tendenziellen Anstieg von 3,7 auf 4,3% ab dem Beginn der Hydrotherapieserie bis zum Studienende. Daher lässt sich für diese Zellpopulation ein geringer aktivitätssteigernder Effekt der Kneippguss-Therapie vermuten.

Veränderungen im Zytokinstatus

Im interventionsfreien Vorlaufzeitraum stieg die Expression pro- und antiinflammatorischer Zytokine in beiden Untersuchungsgruppen an. Für IL-2, IL-5 und IFN γ aus CD4⁺-Zellen war dieser Anstieg in der Gruppe der Patienten mit COPD signifikant, IL-4 und TNF α stiegen in beiden Gruppen tendenziell. Erklärt werden kann dieser Effekt nur durch eine Erwartungshaltung, basierend auf der Tatsache, dass es eine Verbindung zwischen zentralem Nervensystem und Immunsystem gibt. Im Sinne der klassischen Konditionierung kann der Körper vorausschauend auf Anpassungsstörungen reagieren. Teile des limbischen Systems sind in der Lage, direkt oder indirekt Einfluss auf das Immunsystem zu nehmen [33]. Bei der

Steigerung der Zytokinexpression in Erwartung der Kneipptherapie- Serie kann deshalb von einer konditionierten Reaktion gesprochen werden, denn die Studienteilnehmer erhofften sich von der hydrotherapeutischen Anwendung einen positiven Gesundheitseffekt. Die Folge war neben dem Anstieg der Zellzahl auch eine allgemeine Aktivitätssteigerung der Lymphozytensubpopulationen, wobei dies nicht zwangsläufig miteinander einhergeht, denn die Produktion für IFN γ und IL-5 sank in der Gruppe gesunder Probanden im Zeitraum vor den Güssen tendenziell ab. Als Antwort auf den hydrotherapeutischen Kaltreiz stieg **IFN γ** als das Leitzytokin der Th1-Zellen bei beiden Untersuchungsgruppen tendenziell an. Dies betraf sowohl CD4⁺- als auch CD8⁺-Zellen. Dabei dominierte bei den chronisch Kranken sowie bei den Gesunden der CD8⁺-T-Zelltyp. So ließen sich in der Gruppe der Patienten mit COPD im Vergleich zu den CD4⁺-Zellen 2 – 5 fach höhere Werte für IFN γ finden. Dies ist ein klarer Hinweis für die proinflammatorische Aktivität der Th1-Zellen und die dadurch vermittelte Stimulation der zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen. Kreuzfeld et al. konnten 2003 ebenfalls eine Erhöhung der Th1-Zytokine sowie eine Abnahme der Th2-Zytokine durch Kneipptherapie nachweisen [53]. IFN γ ist das wichtigste von CD8⁺- Zellen freigesetzte Effektormolekül und der Hauptaktivator von Makrophagen. Es hemmt die Virusreplikation und eliminiert Viren ohne anschließenden Zelltod [90]. Die kurzzeitigen intensiven Kaltreize über 10 Wochen hinweg versetzten die IFN γ -produzierenden Zellen in erhöhte Reaktionsbereitschaft. Ein Langzeiteffekt trat jedoch in beiden Gruppen nicht auf. Die Werte sanken im Nachbeobachtungszeitraum wieder ab.

Das Zytokin **IL-2** repräsentiert zwar ebenfalls die Th1-Reaktion, wird aber zunächst von Th0-Zellen sezerniert und bewirkt dadurch die Differenzierung in Th1- und Th2-Zellen gleichermaßen. Demnach beeinflusst IL-2 nicht die Th1-Th2-Balance. Im Therapieintervall stieg die IL-2-Expression aus CD4⁺-Zellen bei den gesunden Probanden tendenziell an. Die Aktivierung der Th1-Zellen wird somit durch den thermischen Reiz gefördert. Auch Werner et al. konnten 1998 einen IL-2 Anstieg infolge serieller Applikation von Kaltreizen nachweisen. Dieser Effekt blieb bei den Patienten mit COPD aus. Dies ist ein weiteres Indiz für die deutlich niedrigere proliferative Kapazität der CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen für IL-2 in der Gruppe der Patienten mit COPD im Vergleich zu den Gesunden.

Unter der Wirkung serieller Kaltreize sank **IL-4** im Sinne einer Th1-Reaktion in der Experimental- und der Kontrollgruppe signifikant ab. Trotz veränderter Immunlage

verhielten sich die zytokinexprimierenden Zellen der Patienten mit COPD analog denen der gesunden Probanden, was ein Hinweis für den Erhalt der Funktionalität der Zellen ist. Somit ergab sich durch die Wirkung des physikalischen Reizes eine starke Verschiebung in Richtung Th1-Reaktion, womit die zelluläre Immunantwort angekurbelt wurde. Zusätzlich dazu verringerte sich die **IL-5**-Expression bei der COPD-Gruppe durch beide Zelltypen im Zeitraum der Güsse. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte dagegen einen signifikanten Anstieg, insbesondere durch $CD4^+$ -Zellen, im Zeitraum der Hydrotherapie. IL-5 aktiviert eosinophile Granulozyten und unterstützt die B-Lymphozyten bei der IgA-Produktion [90]. Bei genauerer Betrachtung der Daten fällt auf, dass eine IL-5-Erhöhung im Therapieintervall vorwiegend bei jenen Probanden auftrat, die während dieser Zeit ein oder mehrere Infekte erlitten. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang, da eosinophile Granulozyten vor allem am Ende einer Infektion aktiv werden.

Für das Zytokin **IL-10** ergaben sich im Studienverlauf keine signifikanten Veränderungen. Nach einem geringen tendenziellen Anstieg im Vorlaufzeitraum fielen die Werte sowohl bei den $CD4^+$ - als auch bei den $CD8^+$ -Zellen leicht ab und erreichten etwa ihr Ausgangsniveau. Der Anteil des exprimierten IL-10 ist im Vergleich zu den anderen untersuchten Zytokinen mit Werten zwischen 1,15 und 3,68% sehr gering. In der COPD-Gruppe wurde auf eine Messung verzichtet, weshalb kein Vergleich durchgeführt werden kann.

Das Immunsystem der gesunden Kontrollen reagierte im Gusszeitraum mit einem deutlichen, jedoch nicht signifikanten, Anstieg des proinflammatorischen Zytokins **TNF α** um 20,8% durch $CD4^+$ -T-Zellen und fiel ebenso stark zum Studienende hin wieder ab. Die $CD8^+$ -Zellen zeigten im gesamten Zeitraum der Studie keine Veränderungen der TNF α -Expression.

In der Literatur finden sich zum Teil widersprüchliche Aussagen zum Verhalten von TNF α . Einerseits ist eine TNF α -Erhöhung durch thermische Reize (Kälte und Hitze) beschrieben, die sich sowohl in Form eines Immediat- als auch eines Langzeiteffektes äußert. Janský et al. (1996) beschrieben eine TNF α -Erhöhung über einen Zeitraum von 6 Wochen bei jungen Männern, die sich an 3 Tagen der Woche jeweils einem einstündigen Vollbad in 14°C kaltem Wasser ohne gezielte körperliche Beanspruchung unterzogen [36]. Peake et al. (2008) untersuchten die Wirkung zusätzlicher körperlicher Übungen bei einer Wassertemperatur von jeweils 18 bzw. 32°C. Dabei reagierten die Probanden auf den Hitzereiz mit einem signifikanten

TNF α -Anstieg [101]. Andere Untersuchungen ergaben keinen eindeutig aktivierenden Effekt auf die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine [38]. Wie in früheren Studien bereits diskutiert, bewirkt der Einfluss eines physikalischen Reizes in Form hydrotherapeutischer Anwendungen oder sportlichen Übungen bei Patienten mit COPD einen verzögerten Anstieg des TNF α , der erst nach Beendigung des Reizes das höchste Niveau erreicht. Dies zeigten auch die Ergebnisse der Kneippstudie von K. Goedsche et al. (2007). Zum anderen ist TNF α in die Bildung von Sauerstoffradikalen neutrophiler Granulozyten und Makrophagen involviert, wodurch die Immunabwehr unterstützt wird. Über die Bindung an den TNF-Rezeptor bewirkt TNF α über mehrere Stufen die gesteigerte Reaktionsbereitschaft der NADPH-Oxidase in den Mitochondrien der Zellen [102]. Bei den gesunden Kontrollpersonen wird durch den Anstieg des TNF α die Radikalbildung und damit die Abwehr viraler und bakterieller Erreger durch Makrophagen und neutrophile Granulozyten verstärkt. Die mangelhafte Expression von TNF α bei COPD verhindert auf diese Weise zusätzlich eine wirksame Bekämpfung von pathogenen Keimen.

Zytokinkonzentration im Serum

Zur Erfassung von Unterschieden zwischen Patienten und Probanden hinsichtlich der Serumaktivität der Zytokine erfolgte die quantitative Bestimmung im Serum am Beispiel der Leitzytokine der Th1- und Th2-Zellen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass das ELISA-Verfahren alle Zytokine erfasst und nicht zwischen Zellpopulationen unterschieden werden kann. Da die Messergebnisse für IFN γ die Nachweisgrenze mehrheitlich unterschritten, konnte nur eine Auswertung der Daten für IL-4 vorgenommen werden. Die Nachweisgrenze lag für IFN γ bei 1,78 pg/ml und für IL-4 bei 0,7 pg/ml. Die Halbwertszeit von Zytokinen ist im Allgemeinen sehr kurz und muss in diesem Zusammenhang kritisch betrachtet werden. Die Serumkonzentration von IL-4 zeigte bei den gesunden Kontrollpersonen einen tendenziellen Abfall im Gusszeitraum analog der intrazellulären Zytokinexpression. Bei den Patienten mit COPD hingegen stieg die Serumkonzentration im Therapieintervall und darüber hinaus im Gegensatz zur intrazellulär bestimmten Expression stetig an. Dies legt die Vermutung nahe, dass andere Zellen unter der Applikation des seriellen Kaltreizes antiinflammatorisch wirksam werden und überschießende Entzündungsreaktionen verhindern. Analog der intrazellulären Expression war der IL-4-Serumspiegel stets niedriger als im Plasma der Gesunden.

4.4. Verhalten von Blutdruck und Körpertemperatur während der Therapiephase

Bei der Betrachtung der vegetativen Parameter muss zunächst auf den Unterschied zwischen Akut- und Langzeiteffekten eingegangen werden. Auf den einzelnen Oberguss reagierten die Probanden der gesunden Kontrollgruppe zunächst mit einem Anstieg oder auch geringem Abfall des systolischen Blutdruckes. Der Immediateffekt (Akuteffekt) stellt in diesem Fall nicht das erwünschte Therapieziel dar. Bei der Behandlung mit kaltem Wasser ist generell zu beachten, dass die akuten Reaktionen in der Regel einen Blutdruckanstieg hervorrufen. Damit bewirken sie zunächst das Gegenteil vom eigentlichen Zweck der Therapie [3]. Die Applikation eines einmaligen Kaltreizes bewirkt eine kurzzeitige Sympathikusaktivierung über α_1 -adrenerge Rezeptoren in den Gefäßwänden und damit eine Vasokonstriktion. Anschließend kommt es zu einer reaktiven Hyperämie mit Vasodilatation. Bei essentieller Hypertonie ist die Anzahl von α_1 -Adrenozeptoren in der Gefäßwand der Arteriolen durch einen gesteigerten Sympathikotonus erhöht. Man nimmt an, dass wiederholt applizierte thermische Reize adrenerge Rezeptoren herunterregulieren und die Arteriolen für Katecholamine weniger sensibel machen [103]. Im Verlauf der 30 Behandlungseinheiten konnte jeweils im Anschluss an den Oberguss ein signifikanter Abfall ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,007$) der systolischen Blutdruckwerte beobachtet werden. Somit lag auch bei den gesunden Probanden eine sympathikotone Reaktionslage vor. Während der ersten Hälfte des Therapiezeitraumes lagen die Medianwerte vor dem Guss größtenteils über 120 mmHg, vom 15. bis zum 30. Behandlungstermin meist darunter. Für die nach dem Oberguss gemessenen systolischen Blutdruckwerte zeigte sich ein ähnlicher Trend. Nach der 20-minütigen Nachruhe fiel **der systolische Blutdruck** signifikant (Friedman $p \leq 0,05$) vom 1. bis zum 30. Messzeitpunkt um etwa 10 mmHg ab. Somit hat sich gegen Therapieende ein Langzeiteffekt im Sinne der Autoregulation eingestellt. Es ist davon auszugehen, dass die Probanden sich vor Therapiebeginn in einer sympathikotonen Reaktionslage befanden, die sich im Therapieverlauf allmählich normalisierte.

Die diastolischen Blutdruckwerte verhielten sich innerhalb der Behandlungseinheiten weitgehend stabil, zeigten im Verlauf jedoch ebenfalls einen signifikanten Abfall (Friedman $p \leq 0,05$; $p \leq 0,005$) nach den Güssen sowie nach 20-minütiger Ruhephase. Ein blutdrucksenkender Effekt durch Kneippsche Gusstherapie wurde in der Vergangenheit schon häufig beobachtet. Seit den 1970-er

Jahren existieren zahlreiche Studien, die sich mit der Wirkung der Hydrotherapie auf das kardiovaskuläre System befassen. Da die Untersuchungen jedoch meist an Kurpatienten durchgeführt wurden, die neben hydrotherapeutischen Maßnahmen auch andere Behandlungen in Anspruch nahmen, galt der Blutdruckabfall lange als unspezifischer Kureffekt. Nur wenige Studien belegen die direkte blutdrucksenkende Wirkung Kneippscher Güsse [44, 103]. Die Herabregulierung der Rezeptoren (Habituation) im Sinne der Toleranzsteigerung führte bei gesunden Personen eine Senkung der sympathikotonen Reagibilität und eine adaptive Normalisierung herbei. Dieser Effekt kann im Sinne einer regenerierenden sogenannten „entstressenden“ Reaktionslage diskutiert werden. Eine Harmonisierung des Vegetativums (sogenannte vegetative Umstimmung) ist mit adäquat dosierten physikalischen Reizen (thermisch, mechanisch) oder auch mit Ernährungsumstellung (z.B. Fasten) in der Naturheilkunde ein etabliertes Faktum [104].

Die Messung der **Körpertemperatur** erfolgte sublingual mittels Quecksilberthermometer jeweils vor und nach jedem Guss bzw. nach der 20-minütigen Ruhephase. Die Sublingualtemperatur liegt etwa 0,2-0,5°C tiefer als die Rektal- bzw. Körperkerntemperatur. Einflüsse von eingeatmeter Luft sowie räumlichen Gradienten müssen dabei beachtet werden [13]. Dabei ergaben sich tendenzielle und signifikante Anstiege (Wilcoxon-Test $p \leq 0,007$; $p \leq 0,05$) der Körpertemperatur unmittelbar nach dem Oberguss sowie im Anschluss an die Nachruhe.

Ein wesentliches Dosierungsprinzip der Hydrotherapie ist die Wahl des Behandlungsgebietes. Die hohe Dichte an Kaltrezeptoren im Hals- und Oberkörperbereich war ausschlaggebend für die Wahl dieses Applikationsortes in der vorliegenden Studie. In den körperkernnahen Hautarealen konnte der thermische Kaltreiz optimal wirken.

Der menschliche Körper verfügt über ein Thermoregulationssystem, welches ihm ermöglicht, auf thermische Reize außerhalb der Indifferenztemperatur von 34-36°C im Wasser je nach Reizqualität adäquat zu reagieren. Einerseits geschieht dies über die Vasomotorik (physikalische Wärmeregulation), andererseits über die Thermogenese (chemische Wärmeregulation). Hinzu kommt, dass bei generalisierter Reizapplikation, wie bei einem Oberguss, die Gefäße der Haut und der inneren

Organe gegensinnig reagieren [10]. Für die Erhöhung der Körpertemperatur nach dem Oberguss könnte dieser Mechanismus verantwortlich sein.

Ein entscheidendes Kriterium bei der Applikation von thermischen Reizen ist die Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik. Zwischen 3.00 und 15.00 Uhr befindet sich der Körper in der Aufwärmphase, von 15.00 bis 3.00 Uhr morgens in der Abkühlungsphase. Ein gegensinniger externer thermischer Reiz löst eine stärkere Gegenregulation aus als ein gleichsinniger [14]. So waren die Behandlungstermine zeitlich stets auf die Vormittagsstunden verteilt. Auf diese Weise konnten die in den Morgenstunden verabreichten Kaltreize ihre Wirkung maximal entfalten.

Während der Behandlungseinheiten waren auch geschlechtsspezifische Temperaturunterschiede festzustellen. Die Frauen zeigten häufig höhere Temperaturwerte als die Männer. Dies könnte möglicherweise hormonelle Ursachen haben, da bei Frauen die Körpertemperatur postovulatorisch gewöhnlich um etwa 0,5°C zunimmt [13]. Ungefähr die Hälfte der Teilnehmerinnen hatten das Klimakterium noch nicht erreicht.

Vom 1. bis zum 30. Guss stieg die Temperatur nach der 20-minütigen Nachruhe kontinuierlich um circa 0,4° Celsius an. Zu Beginn betrug sie zum genannten Zeitpunkt 36,22°C und fiel nach dem 4. Guss nicht wieder unter einen Wert von 36,43°C. Damit trat auf thermoregulatorischer Ebene eine Harmonisierung des Vegetativums durch den thermischen Reiz ein. Bei regionalen Anwendungen treten in abgeschwächter Form, bezogen auf Durchblutung und Muskeltonus, auch Fernwirkungen an korrespondierenden Extremitäten oder viszerale Organen auf [14]. Diese „konsensuellen Reaktionen“ können ebenfalls einen Anstieg der Körpertemperatur verursacht haben. Auf dem kutiviszeralen Reflexweg bewirkte das Entlangführen des Wasserstrahls zwischen Nacken und Haaransatz eine Erweiterung der Arteriolen im Mund- und Rachenbereich, was ebenfalls eine Erhöhung der sublingual gemessenen Temperatur herbeigeführt haben könnte. Kaltreize verursachen zunächst eine Vasokonstriktion mit anschließender Vasodilatation (Kältevasodilatation nach Lewis 1930) [105]. Die Medianwerte stiegen bis auf 36,59° Celsius an. Signifikante Veränderungen zeigten sich erst im zweiten Drittel der Therapiephase. Gegen Ende der Kneipptherapie stellte sich ein Gleichgewicht zwischen den direkt nach den Güssen und den 20 Minuten später gemessenen Werten auf einem höheren Temperaturniveau ein. Daher trat am Ende eine Abnahme der Signifikanz auf. Dies ist ebenfalls Ausdruck eines funktionellen

Adaptationsprozesses bezüglich der Voglerschen Grundfunktion der Thermoregulation und verdeutlicht die Beeinflussbarkeit der vegetativen Reaktionslage durch serielle Kaltwasserreize [104].

4.5. Infekthäufigkeit

In der Kontrollgruppe kam es nach dem ersten Drittel der Gussserie bei einigen Probanden zum Ausbruch von unterschiedlich lokalisierten Entzündungen. Dabei traten Magen-Darm-, Harnwegs-, Zahnfleisch- und Herpesinfektionen sowie eine Adnexitis auf. Die betroffenen Personen beschrieben einvernehmlich ein rezidivierendes Auftreten dieser sonst subakuten Infektionen. Diese reaktive Phase ist vermutlich mit der sogenannten Kurkrise (histiotrophe Phase) zu erklären, die mit einer Aktivierung chronisch entzündlicher Herde einhergeht. Meist stellt sich dieser Effekt am 9. oder 10. Tag nach Beginn therapeutischer Interventionen ein [106]. Möglicherweise besteht auch ein Zusammenhang mit dem erhöhten IL-5-Plasmaspiegel am Ende der Gussserie. Nach Abklingen der Krankheitssymptomatik traten im weiteren Verlauf der Studie keinerlei Infektionen mehr auf. Beruhend auf Erfahrungen und Beobachtungen sind diese Exazerbationen für chronisch entzündliche Prozesse mitunter erwünscht, da sie die Abwehrfunktion des Immunsystems unterstützen und die Entzündungsprozesse zum Stillstand bringen können [3]. Die Probanden blieben im Nachbeobachtungszeitraum infektfrei. In der Gruppe der Patienten mit COPD war ebenfalls ein Rückgang der Infekte im Anschluss an die Hydrotherapieserie zu verzeichnen. Das kann als Erfolg der Kneipptherapie diskutiert werden.

4.6. Saisonale Unterschiede

Die Zytokinexpression aus immunkompetenten Zellen ist Ausdruck ihrer regulatorischen Aktivität. Auf saisonale Veränderungen scheinen sie besonders sensibel zu reagieren. Um den Einfluss der Jahreszeiten auf den Zytokinstatus hin untersuchen zu können, erfolgte anhand der vorliegenden Daten eine Einteilung der gesunden Probanden in Frühjahrs-, Sommer- und Winterpopulation. Die Frühjahrspopulation umfasste 9, die anderen beiden Gruppen jeweils 8 Probanden. Die im **Frühjahr** behandelten Probanden befanden sich während der Wintermonate in der Vorlaufphase der Kneipptherapie. In diesem interventionsfreien Zeitraum stieg bei ihnen die IL-4-, IL-5-, und IL-10-Expression aus CD4⁺-Zellen signifikant, aus

CD8⁺-Zellen tendenziell an. Dies spricht für eine erhöhte Th2-Zell-Aktivität im Winter. Entzündliche Prozesse der Atemwege treten in dieser Zeit besonders häufig auf. IgA sorgt in der Bronchialschleimhaut vor allem für den Schutz epithelialer Oberflächen vor Krankheitserregern [90]. Wie bereits erwähnt, fördert IL-5 über die Aktivierung eosinophiler Granulozyten die IgA-Produktion. IL-10 als ein Produkt der Th2-Zellen kann eine Th1-Reaktion unterbinden und wirkt überschießenden Reaktionen entgegen.

Nach einem tendenziellen Anstieg im Vorlaufzeitraum kam es im Frühjahr zu einem signifikanten Abfall der IFN γ -Expression im Therapieintervall sowie im Gesamtverlauf der Studie. Unterstützt durch die hydrotherapeutischen Kaltreize erfolgte eine Downregulation der Th1-Aktivität und damit eine Verschiebung in Richtung Th2-Antwort. Diese Entwicklung stand in eklatantem Widerspruch zur Dynamik der Gesamtpopulation. Im Anschluss an den Therapiezeitraum ergaben sich unter den Lymphozytensubpopulationen messbare Veränderungen. Die Zahl der CD3⁺- und CD3⁺CD4⁺-Zellen stieg signifikant an, während sich die NKT-Zellen sowie der V δ 1-Subtyp der $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten signifikant verminderten. Da auch in der Sommerpopulation ein Abfall der NKT-sowie der V δ 1⁺ $\gamma\delta$ -Zellen im interventionsfreien Zeitraum vor den Güssen zu beobachten war, kann über eine hemmende Wirkung der Kneippschen Hydrotherapieserie auf diese beiden Subtypen nur spekuliert werden. Dennoch scheint der stimulierende Einfluss der Kaltwasseranwendungen auf das zelluläre Immunsystem besonders in den Frühjahrsmonaten einen nachhaltigen Effekt zu haben. Die CD4⁺-Zellen wurden im Studienverlauf ebenfalls hochreguliert.

Bei der im **Sommer** behandelten Probandengruppe wurden sowohl Th1- als auch Th2-Zytokine in der Vorlaufphase sowie im Nachbeobachtungszeitraum herunterreguliert. Am Beispiel der Leitzytokine IFN γ und IL-4 wird dies besonders deutlich, da sie im Gesamtverlauf einen signifikanten Abfall zeigten. TNF α und IFN γ aus CD4⁺- und CD8⁺-Zellen wurden in der Phase vor den Güssen ebenfalls signifikant vermindert exprimiert. Zurückführen lässt sich dies auf den fehlenden Impuls von IL-2 in dieser Zeit. Somit blieb ein stimulierender Effekt auf die T-Helferzellen im interventionsfreien Zeitraum aus. Während der Kneippschen Hydrotherapieserie stieg die IFN γ - und IL-5-Expression aus CD4⁺-Zellen signifikant an. Die anderen Zytokine zeigten einen tendenziellen Anstieg. In der therapiefreien Nachbeobachtungsphase verminderte sich die Expression aller gemessenen

Zytokine zum Teil signifikant. Die aktivierende Wirkung der Kaltreize, insbesondere auf CD4⁺-Zellen, war somit in den Sommermonaten sehr gut zu beobachten. Allein der thermische Reiz schien einen stimulierenden Effekt auf die Immunzellen gehabt haben. Vermutlich ist die Aktivität der zellulären und humoralen Abwehr in der Frühsommerperiode auf ein Minimum reduziert. Infektionen treten in dieser Jahreszeit generell seltener auf. Aus psychoneuroimmunologischer Sicht erklärt sich dieser Umstand durch das Vorkommen von Rezeptoren für körpereigene Opiate auf Zellen des Immunsystems. Kleine Mengen von Opiaten, wie Enkephalinen und β -Endorphinen, stärken die Immunantwort und letztendlich die Immunkompetenz [33]. Klimatische Veränderungen könnten jedoch in den kommenden Jahren die Infektanfälligkeit in diesem Zeitraum erhöhen. Hydrotherapie per se (kalt, wechselwarm, heiß) stimuliert das Immunsystem. Immunkompetente Zellen besitzen Rezeptoren für vegetative Überträgerstoffe [3, 2, 10].

Die Probanden der **Winter**population befanden sich etwa von September bis November in der Vorlaufphase. Während dieser Zeit reagierten die Lymphozyten mit einer gesteigerten Expression von Th1-Zytokinen. Die Produktion von IFN γ und IL-2 aus CD4⁺- und CD8⁺-Zellen stieg in dieser Zeit signifikant an. IL-4 und IL-5 fielen durch eine verminderte Expression vor der Hydrotherapieserie auf. Ein weiteres Indiz dafür, dass die proinflammatorische Aktivität in den Herbstmonaten überwog, zeigte sich an einem signifikanten Anstieg des TNF α . Dieses Zytokin besitzt eine besondere Kinetik. Es reagiert äußerst empfindlich auf irritierende Reize und wird bei akuten Infektionen am schnellsten hochreguliert [107]. Die Zytokine der Th2-Zellen verhielten sich im Therapieintervall gegensätzlich. Dem tendenziellen Abfall von IL-4 stand der tendenzielle Anstieg von IL-5 gegenüber. Auf die Gründe einer erhöhten IL-5-Expression wurde bereits eingegangen. Daneben spielte die erhöhte Anfälligkeit für pathogene Keime im Winter eine Rolle. Als negative Stressoren in dieser Zeit gelten Bewegungsmangel, depressive Verstimmung und als unangenehm empfundene Umgebungstemperaturen. Diese führen zu Disstress und vermitteln über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) sowie das sympathische Nervensystem die Ausschüttung von Stressmediatoren wie Noradrenalin und Cortisol [33]. Der während der Wintermonate applizierte Kältereiz wirkte auf die Leitzytokine immunmodulierend, sodass eine gerichtete Bewegung zur Th1-Seite hin erfolgte. Die Th1-Zytokine fielen im Follow up nicht wieder auf Ausgangsniveau ab.

5. Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie untersuchte Veränderungen der Lungenfunktion, der zellulären und humoralen Immunantwort, der vegetativen Parameter sowie der Lebensqualität bei gesunden Probanden unter dem Einfluss serieller Kaltreize nach Kneipp. Diese Untersuchungsergebnisse beziehen sich direkt auf eine vorangegangene Studie. Sie dienen in erster Linie dem Vergleich von gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis im Hinblick auf funktionelle und morphologische Anpassungsmechanismen. Zusätzlich dazu wurde der Einfluss des seriellen Kaltreizes auf CD25⁺-, CD103⁺-T-Lymphozyten und die Subpopulationen des $\gamma\delta$ -Antigenrezeptors, V δ 1, V δ 2 und V γ 9, untersucht. Diese Aktivierungsmarker blieben im Serienverlauf nahezu unbeeinflusst. Ferner wurden die Untersuchungen um die Messung der Zytokinkonzentrationen (IL-4; IFN γ) im Serum erweitert.

Ein direkter Einfluss Kneippscher Hydrotherapie auf die spirometrisch erfassten Lungenfunktionsparameter konnte nicht nachgewiesen werden. Somit ist davon auszugehen, dass auch ein gesundes Atemsystem auf den seriell applizierten kalten Oberguss nicht mit einer Verbesserung der Lungenfunktion reagiert. Der signifikante Anstieg der FEV₁ und des Tiffeneau-Indexes im Vorlaufzeitraum sowie deren Abfall nach Ende der Gusserie kann auf einen positiven und negativen Placebo-Effekt im Zusammenhang mit der therapeutischen Intervention zurückgeführt werden. Durch eine tendenzielle Abnahme des PaO₂ und eine Zunahme des PaCO₂ in der Blutgasanalyse wird diese Annahme zusätzlich bekräftigt.

Serielle Kaltreize nach Kneipp wirken thermoregulatorisch, kreislaufstabilisierend und tonisierend auf den Organismus. Ein blutdrucksenkender und temperatursteigernder Effekt im Sinne einer adaptiven Harmonisierung des Vegetativums konnte nachgewiesen werden.

Im Hinblick auf die Veränderung serologischer und immunmodulatorischer Parameter unter seriellen Kaltreizen muss die unterschiedliche Ausgangslage von Patienten und Probanden berücksichtigt werden, da morphologische Anpassungsmechanismen (Erhöhung/Verminderung von Zellzahlen) in Abhängigkeit von der Immunlage erfolgen. Bei gleichzeitigem Bestehen einer chronischen Entzündungsreaktion wird der Organismus zur Vermehrung spezifischer bzw. Verminderung unspezifischer Abwehrzellen veranlasst, womit zugleich eine Annäherung an Referenzwerte erreicht

wird. Die Lymphozytenzahl im gesunden Immunsystem unterliegt hingegen keinen wesentlichen Schwankungen durch die Kaltreize. Die Anteile von CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten zeigen gegenläufige Veränderungen in beiden Gruppen. Unabhängig von der immunologischen Ausgangslage bzw. von der Menge vorhandener Zytokine führen seriell applizierte Kneippsche Obergüsse zu einer Verschiebung der Immunabwehr in Richtung der Th1-Reaktion.

Die proinflammatorische Serumaktivität von IFN γ fiel während der Kneipptherapie in beiden Gruppen überwiegend unter die Nachweisgrenze ab. Gleichzeitig stieg das antiinflammatorischen Zytokin, IL-4, im Serum der Patienten an. Dies kann als Hinweis auf den Rückgang der unspezifischen, die chronische Entzündung unterhaltenden Zellen und damit als positiver Effekt gewertet werden.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse sowie die vergleichende Analyse von Patienten mit COPD und gesunden Kontrollpersonen belegen den direkten stimulierenden und modulierenden Einfluss Kneippscher Hydrotherapie auf immunologische Prozesse sowie eine messbare Verbesserung der Lebensqualität in beiden Gruppen. Ressourcen zur Aufrechterhaltung autoregulatorischer und vegetativ harmonisierender Fähigkeiten können durch seriell applizierte Kaltreize in einem chronisch defizienten Immunsystem ebenso aktiviert werden wie in einem gesunden. Damit wurde der Nutzen dieser Therapieform sowohl als präventive Maßnahme zur Gesunderhaltung als auch als zur Prognoseverbesserung und Unterstützung rehabilitativer Behandlungsansätze der COPD bekräftigt.

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1 Goedsche K, Förster M, Kroegel C, Uhlemann C. Serielle Kaltwasserreize (Kneippscher Oberguss) bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD). *Forsch Komplementärmed* 2007; 14:158-166
- 2 Uhlemann C, Lange U, Seidel E. *Grundwissen Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren*. 1. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern 2007
- 3 Bühring M. *Naturheilkunde: Grundlagen, Anwendungen, Ziele*. Verlag C.H. Beck, München 1997
- 4 Eckart WU. *Geschichte der Medizin*. 5. Aufl. Springer-Verlag 2005
- 5 Porter R. *Die Kunst des Heilens- eine medizinische Geschichte der Menschheit von der Antike bis heute*. Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2007
- 6 Handwerker Küchenhoff B. *Spinozas Theorie der Affekte - Kohärenz und Konflikt*. Königshausen & Neumann Verlag 2006
- 7 Unger F. *Paradigma der Medizin im 21. Jahrhundert*. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007
- 8 Thews G, Mutschler E, Vaupel P. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 6. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2007
- 9 Stamm T, Health-Related Quality of Life (HRQoL) bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatolo* 2010; 69:198-202
- 10 Kraft K, Stange R. *Lehrbuch Naturheilverfahren*. Hippokrates-Verlag Stuttgart 2010
- 11 Antonovsky A. *Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit*. Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie. Tübingen 1997
- 12 Uhlemann C in: Schiltenswolf M, Henningsen P. *Muskuloskelettale Schmerzen*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2006
- 13 Schmidt RF, Lang F. *Physiologie des Menschen*. 30. Aufl. Springer-Verlag Heidelberg 2007
- 14 Berliner M. *Kompendium Physikalische Medizin*. Steinkopff-Verlag Darmstadt 1992

- 15 Melchart D, Wagner H. Naturheilverfahren- Grundlagen einer autoregulativen Medizin. Schattauer Verlag 1993
- 16 Gillissen A. Medikamentöse Langzeittherapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Atemw.-Lungenkrkh., Jahrgang 34, Nr. 1/2008, S. 24-28 Robert-Koch-Klinik, Thoraxzentrum des Klinikums St. Georg Leipzig 2008
- 17 Johnson M. The beta adrenorezeptoren. Am J Respir Crit Care Med, 1998; 158: 146- 153.
- 18 Ito K, Lim S, Caramori G. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. FASEB J, 2001; 25: 1100-1102.
- 19 Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H, Bals R. Internist 2006, 47: 885-894 DOI 10.1007/s00108-006-1691-y, Springer Medizin Verlag 2006
- 20 Bernatzky G, Likar R, Ausserwinkler M. Nicht medikamentöse Schmerztherapie- komplementäre Methoden in der Praxis. Springer-Verlag Wien 2007
- 21 Vogelmeier C. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) Fürth 2007; 61: e1-e40
- 22 Gosker HR. Fatigued muscles in COPD but no finishing line in sight. Eur Respir J 2008; 31: 693–694
- 23 Pleyer K. Körperliches Training bei COPD. Atemw.-Lungenkrkh., Jahrgang 34, Nr. 1/2008, S. 29-32 Hochgebirgsklinik Davos, Schweiz
- 24 Teschler S. Effekte eines 3-wöchigen ambulanten Trainingsprogramms für Patienten mit stabiler COPD im GOLD-Stadium II-IV. Ruhrlandklinik Essen, Züricher Hochschule für angewandte Wissenschaft 2010 (*noch unveröffentlicht*)
- 25 MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2: 258-266
- 26 Zürcher G. Ernährungstherapie bei Lungenerkrankungen – Update 2010 für Klinik und Praxis. Kongress der DGP Hannover 2010

- 27 Stark HJ, Ernährungstherapie bei Atemwegserkrankungen: Bewährtes und Neues - Bedeutung der Ernährungsmedizin in der Pneumologie. Kongress der DGP Hannover 2010
- 28 Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; block: CD000998
- 29 Steiner. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2003; 58:745–751
- 30 Zürcher G. Mangelernährung: Häufigkeit, Folgen, Ursachen, Der Ernährungsmediziner/ Heft 10- 2, S. 6, Freiburg 2008; ISSN: 1439- 3921
- 31 Hüter-Becker A, Dölken M. Physikalische Therapie, Massage, Elektrotherapie und Lymphdrainage. Georg Thieme Verlag 2007
- 32 Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: Conditioning and Stress. *Annu. Rev. Psychol.* 1993.44:53-85.
- 33 Birbaumer N, Schmidt RS. *Biologische Psychologie*, 6. Aufl., Springer Verlag, Heidelberg 2006; ISBN: 10 3-540-25460-9
- 34 Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 318-328
- 35 Straub RH, Härle P. Stress und rheumatoide Arthritis. *Med Klein* 2005; 100: 794-803 (Nr. 12)
- 36 Janský L, Pospíšilová D, Honzova S, Uličný B, Šrámek P, Zeman V, Kamínková J. Immune system of cold- exposed and cold- adapted humans. *Eur J Appl Physiol* 1996; 72: 445- 450
- 37 Brenner IK, Castellani JW, Gabaree C, Young AJ, Zamecnik J, Shepard RJ, Shek. PN. Immune changes in humans during cold exposure: effects of prior heating and exercise. *J Appl Physiol* 1999; 87: 699- 710
- 38 Leppäluoto J, Westerlund T, Huttunen P. Effects of long-term whole-Body cold exposures on plasma concentrations of ACTH, β -endorphin, cortisol, catecholamines and cytokines in healthy females. *Scand J Lab Invest* 68, 2008
- 39 Melchart D, Brenke R, Dobos G, Gaisbauer M, Saller R. *Naturheilverfahren-Leitfaden für die ärztliche Aus- und Fortbildung*. Schattauer Verlag 2002

- 40 Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. Physiologie. 4. Aufl. Urban & Fischer Verlag 2005
- 41 Taghawinejad M, Birwe G, Fricke R, Hartmann R. Ganzkörperkältetherapie-Beeinflussung von Kreislauf- und Stoffwechselfparametern. Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim. 1989;18:23-30.
- 42 Grünberger P. Vergleich der Wirkung unterschiedlicher Abhärtungsmaßnahmen auf Parameter für einen oxidativen Stress bei gesunden Normalpersonen. Dissertation, Medizinische Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin 2009
- 43 Mitzloff G , Gutenbrunner C . Vergleichende Untersuchungen über die Blutdruckwirkung einer balneologischen und trainierenden Kurbehandlung bei Patienten mit chronischer arterieller Hypertonie . Phys Rehab Kur Med 1994; 4: 225 – 226
- 44 Jacob E-M, Volger W. Blutdrucksenkung durch Hydrotherapie: eine randomisierte, kontrollierte Studie bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie. Phys Med Rehab Kuror 2009; 19: 162-168
- 45 Ernst E, Saradeth T, Resch KL. Hydrotherapy for Varicose Veins: a randomized, controlled trial. Phlebology 1992; 7: 154-157
- 46 Brock FE. Milde Kaltreize nach Kneipp und Venenfunktion. Acta Med Emp. 1995; 2: 106-113
- 47 Sorichter S, Vogel M. 2002. Lungenfunktion kompakt. Freiburger Reihe, Freiburg: IA- Verlag.
- 48 Georg A. Holländer. Immunologie - Grundlagen für Klinik und Praxis. Urban und Fischer, München 2005
- 49 Schnizer W, Ring J, Reichert D, Knorr HJ, Schöps P. Einfluss einer hydrotherapeutischen Anwendung auf die zelluläre Immunantwort: in vitro-Untersuchungen an Lymphozytenkulturen. Z. Phys Med Baln. Med Klim 1988; 17: 364-365
- 50 Gruber R, Penz M, Bieger P. Immunologie der Abhärtungsreaktion nach Hydrotherapie-Sofortreaktion nach einmaligem Kaltreiz. Phys Rehab Kur Med 1996; 6: 72- 79
- 51 Werner GT, Drinovac V, Penz M-G, Vogler E. Wirkungen einer seriellen Anwendung der Kneippschen Hydrotherapie auf die Interleukinspiegel im Serum. Immun Infekt 1998, 2: 131- 136

- 52 Bieger WP, Penz M, Gruber R. Immunologie der Abhärungsreaktion nach Hydrotherapie. *Phys Rehab Kur Med* 1998; 8: 37- 45
- 53 Kreuzfeld A, Albrecht B, Müller K. Einfluss des Wassertretens nach Kneipp auf die Immunregulation. *Phys Med Rehab Kuror* 2003; 13: 208- 214
- 54 Brenke R. Neue immunologische Befunde zur Erklärung der abhärtenden Wirkung der Sauna. *Intern Sauna-Arch* 1992; 9: 129-135
- 55 Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland, Ergebnisse der BOLD- Studie, 2008
- 56 Decramer M. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, online publiziert am 28. August 2009
- 57 Klein A. Gesundheitsverhalten- ein Vergleich von öffentlicher und fachlicher Meinung. Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Greifswald, 2007
- 58 Graninger W, Gross WL, Raspe H. Lebensqualität bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2010; 69:197-197
- 59 Hoffmann B. Gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugung und Lebensqualität bei chronisch Kranken nach stationärer Behandlung mit Integrativer Medizin- eine Beobachtungsstudie. *Forsch Komplementärmed* 2004; 11:159-170
- 60 Perk J, Perk L, Bodén C. Cardiorespiratory adaptation of COPD patients to physical training on land and in water. *Eur Respir J* 1996; 9, 248–252
- 61 Kurabayashi H, Machida I, Handa H, Akiba T, Kubota K. Comparison of three protocols for breathing exercises during immersion in 38 [degrees] C water for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77: 145-148
- 62 Weiss T. Placebowirkung in der Schmerztherapie. *Ärzteblatt Thüringen* 2008, 19 (10), 568-571
- 63 Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? Perspectives. *Nature Rev* 2005; (6):545-552
- 64 Benedetti F, Colloca L, Lanotte M. Autonomic and emotional responses to open and hidden stimulations of the human subthalamic region. *Brain Res Bull* 63:203-211

- 65 Barsky MD, Ralph Saintfort, MD, Malcolm P, Rogers MD, Jonathan F, Borus MD. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287: 622-627
- 66 Kraus H. Die Atmosphäre der Erde - eine Einführung in die Meteorologie. 3. Aufl. Springer-Verlag Berlin/ Heidelberg 2004
- 67 Agusti AG, Thomas A. Neff lecture. Chronic Obstructive Pulmonary Disease- a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 478- 481
- 68 Wirtz HR. *Internist* 2005 46:175-194 DOI 10.1007/s00108-004- 1335-z, online publiziert: 18. Januar 2005, Springer Medizin Verlag 2005
- 69 Barnes PJ. Medical progress: chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 269-280
- 70 Rohde G, Schlosser B, Arinir U, Kronsbein J, Knoop H, Ringshausen F. Atemwegsinfektionen bei COPD. *Med Klein* 2007; 102: 893-8 Nr. 11)
- 71 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S. The nature of small- airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004, 350; 2645- 2653
- 72 Mac NeeW, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med* 1989, 321: 924- 928
- 73 Brenke R, Brenke A. Grundlagen für prophylaktische und therapeutische Wärme- und Kälteanwendungen bei Gesunden und Hautkranken- dargestellt am Beispiel der progressiven Sklerodermie. Berlin, Humboldt- Universität, Habilitationsschrift, 1991
- 74 Spengler RN, Chensue SW, Giacherio DA. Endogeneous norepinephrine regulates tumor necrosis factor-alpha production from macrophages in vitro. *J Immunolog* 1994; 152:3024-31.
- 75 Barnes PJ. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev*, 2004; 56: 515- 548
- 76 Man PSF, Sin DD. Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is there a clinical benefit? *Drugs*, 2005; 65 (5): 579- 591
- 77 Haustein KO, Groneberg D. Tabakabhängigkeit: Gesundheitliche Schäden durch das Rauchen, 2. Springer- Verlag 2008

- 78 Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360
- 79 Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21
- 80 Cosio MG, Saetta M, Agusti A, MD. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2445- 2454
- 81 Tzanakis N, Chrysofakis G, Tsoumakidou M. Induced sputum CD8+ T-lymphocyte subpopulations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004; 98: 57-65
- 82 Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1277–85
- 83 Schütt C, Bröker B, Grundwissen Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 2009
- 84 Schumann C. Expansion von $\alpha^E\beta_7^+$ CD4⁺-T-Lymphozyten in der bronchioalveolären Lavage als Marker für Fibrosen. Dissertation, Medizinische Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität Jena 2004
- 85 Shapiro SD. End-stage chronic obstructive pulmonary disease: the cigarette is burned out but inflammation rages on. *Am J Respir Crit. Care Med* 2001; 164;339-40
- 86 Foerster M. Tabakbedingte immunologische Einflüsse auf COPD. Internationales Symposium Tabakrauch am Arbeitsplatz: Gesundheitsrisiken und Kausalität. Universität Mannheim 2007
- 87 Kohler S. Analyse von T- Zell Subpopulationen hinsichtlich Frequenz und spezifischer Zytokinsekretion in HLA B27- positiven AS- Patienten und Kontrollen. Dissertation, Fakultät der Freien Universität Berlin, 2006
- 88 Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Braun J. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 36-42
- 89 Stiefelhagen P. COPD- und Pneumonietherapie bei Betagten. *MMW-Fortschr. Med.* Nr. 43 / 2008 (150. Jg.)

- 90 Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunologie, 5. Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Berlin 2002
- 91 Schild K, Knobloch J, Jungck D, Urban K, Koch A. Die reduzierte TLR4-Expression in Monozyten bei der COPD beeinträchtigt die unspezifische Immunantwort. Universitätsklinikum Köln 2010
- 92 Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. Eur Respir J 1997; 10:1137-44
- 93 Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. J Cystic Fibrosis 2009; 8 S: 10-14
- 94 Pezzutto, Ulrichs, Burmester. Taschenatlas der Immunologie, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 2007; ISBN: 978-3-13-115382-1
- 95 Pezzutto, Ulrichs, Burmester. Taschenatlas der Immunologie, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 2007; ISBN: 978-3-13-115382-1
- 96 Wahn U, Seger R, Wahn V. Pädiatrische Allergologie und Immunologie, 4. Aufl., Urban und Fischer Verlag, München 2005
- 97 Deusch K, Lüling F, Reich K. A major fraction of human intraepithelial lymphocytes simultaneously expresses the $\gamma\delta$ t cell receptor, the CD8 accessory molecule and preferentially uses the V δ 1 gene segment. Eur immunol. 1991 Apr; 21(4): 1053-9
- 98 Triebel F, Hercend T. Subpopulations of human peripheral T gamma delta lymphocytes. Immunol Today. 1989 Jun;10(6):186-8.
- 99 Rupp N. Untersuchungen zur Funktion und zum Repertoire humaner $\gamma\delta$ T-Zell Subpopulationen. Dissertation, Biologische Fakultät der Albert-Ludwig-Universität Freiburg 2005
- 100 Rieber, EP. Grundlagen der Immunologie. In: Baenkler, H.-W. (Hrsg.): Medizinische Immunologie. Ecomed, Landsberg/Lech; 1995, S. 105 - 108
- 101 Peake J, Pfeiffer JJ, Abbiss CR. Body temperature and its effects on leukocyte mobilization, cytokines and markers of neutrophil activation during and after exercise. Eur J Appl Physiol 2008, 102:391-401
- 102 Volger E, Hochdruck und Mikrozirkulation. In: Rosenthal J, Hrsg. Arterielle Hypertonie. Springer-Verlag, 2.Auflage; 1984; S. 140

- 103 Gutenbrunner C, Hildebrandt G. Über adaptative Normalisierung, Forsch Komplementärmed, 1996, 3: 236-243
- 104 Uhlemann C, Kroegel C, Ebersberger A, Irnich D, Irnich C, Gabriel H, Schuh A, Goedsche K. 8. Symposium zur Ratio und Plausibilität der Naturheilkunde; Wie die Lunge die Lebenskraft bestimmt. Forsch Komplementärmed 2006, 14:173–179
- 105 Ortiz M. Evaluation der Wirksamkeit Kneippscher Hydrotherapie im Ambulanten Setting bei menopausalen Beschwerden- eine randomisierte, klinische Pilotstudie. Dissertation, Medizinische Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin. 2009
- 106 Hesseln E. Physikalische Medizin und Rehabilitation, Heft 8, 18. Jahrgang, 1977
- 107 Härtle S. Entwicklung von sensitiven Nachweismethoden für canines HMGB1 und TNF α zur Untersuchung der Rolle dieser Faktoren bei der Sepsis. Dissertation, Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2006

7. Anhang

7.1. Erhebungsmaterial

Patienteninformation zur klinischen Studie:

Prospektive klinische Studie zum Einfluss serieller Kaltwasserreize auf die Immunabwehr, die Lungenfunktion und die Befindlichkeit von gesunden Kontrollen

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie fragen ob Sie Interesse hätten, an dieser klinischen Studie teilzunehmen. Mit Hilfe dieser Studie, soll die klinische Wirkung von seriellen **Kaltwasserreizen nach Kneipp** auf das **Immunsystem**, die **Lungenfunktion** sowie auf das **subjektive Wohlbefinden** erfasst und definiert werden.

Die seriellen Kaltwasserreize nach Kneipp werden schon seit vielen Jahren regelmäßig, als begleitende Therapie bei ganz unterschiedlichen Krankheitsbildern eingesetzt. Schon seit langem weiß man um die positive Wirkung dieser naturheilmissenschaftlichen Methode. Doch bis heute gibt es kaum Untersuchungen dazu, welche Wirkung es de facto auf das Immunsystem und deren beteiligte Komponenten hat.

Vor zwei Jahren wurde in Jena eine Studie erstellt, bei der die Wirkung der seriellen Kaltwasserreize nach Kneipp an Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis untersucht wurde. Dabei hat man neben dem Immunsystem auch die Lungenfunktion und die subjektive Befindlichkeit auf Veränderungen hin beobachtet. Im Ergebnis ließen sich deutliche Veränderungen im Immunsystem und auch der Lungenfunktion nachweisen.

Nun möchten wir eine Grundlagenstudie durchführen und dabei herausfinden welche Wirkungen der seriellen Kaltwasserreize nach Kneipp bei gesunden Probanden zu verzeichnen sind. Dabei wollen wir, bei einer Gruppe von 20 Probanden die Hydrotherapie durchführen. Die Therapie geht über einen Zeitraum von 10 Wochen.

Dabei erhalten Sie 3-mal pro Woche einen kalten Oberguss (durchgeführt von geschultem physiotherapeutischen o. medizinischen Personal). Dafür müssten Sie in das Kompetenzzentrum für Naturheilverfahren in die Bachstraße (ehem. Chirurgie) kommen. Zusätzlich sollten Sie zweimal pro Woche zu Hause selbstständig kalte Waschungen durchführen.

Um die Wirkungen der Hydrotherapie adäquat erfassen zu können, bekommen Sie regelmäßig Fragebögen zur Erfassung ihrer momentanen Lebensqualität vorgelegt. Außerdem wird eine Ganzkörperplethysmographie (Lungenfunktion) durchgeführt. Zur Erfassung der Wirkung auf das Immunsystem sind 4 Blutabnahmen in größeren Abständen vorgesehen. Als Aufwands-Entschädigung erhält jeder Proband einmalig einen Betrag von 200 €. Alle Ergebnisse der Blutentnahmen, der Lungenfunktionsprüfungen und der Fragebögen werden schließlich gesammelt, verglichen und an Hand des Studienprotokolls ausgewertet.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Die Einwilligung kann jederzeit von Ihnen widerrufen werden, ohne Angabe von Gründen und ohne dass Nachteile für Sie entstehen.

Bitte teilen Sie mit ob Sie Interesse hätten an dieser Studie teilzunehmen. Für weitere Fragen steht Ihnen der Studienleiter (Claudia Stein) jederzeit zur Verfügung.

Im Voraus herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Informationsblatt

Prospektive klinische Studie zum Einfluss serieller Kaltwasserreize auf die Immunabwehr, die Lungenfunktion und die Befindlichkeit von gesunden Kontrollen

Ziel der Studie ist, Veränderungen in der Stärke des Immunsystems, der Lungenfunktion und der Lebensqualität von gesunden Probanden zu erfassen. Es wird die Hydrotherapie nach Kneipp in Form von kalten Obergüssen angewendet. Dabei wird kaltes Wasser in definierter und angeleiteter Führung des Wasserstrahls über den Oberkörper gegeben. Dieser Kältereiz soll der Abhärtung dienen.

Die hydrotherapeutische Anwendung erfolgt 3-mal in der Woche vormittags, im Kompetenzzentrum für Naturheilverfahren in der Bachstraße, Jena. Zusätzlich sollen 2-mal pro Woche kalte Waschung unter eigener Anleitung zu Hause durchgeführt werden.

Die Dauer der Hydrotherapie beträgt 10 Wochen.

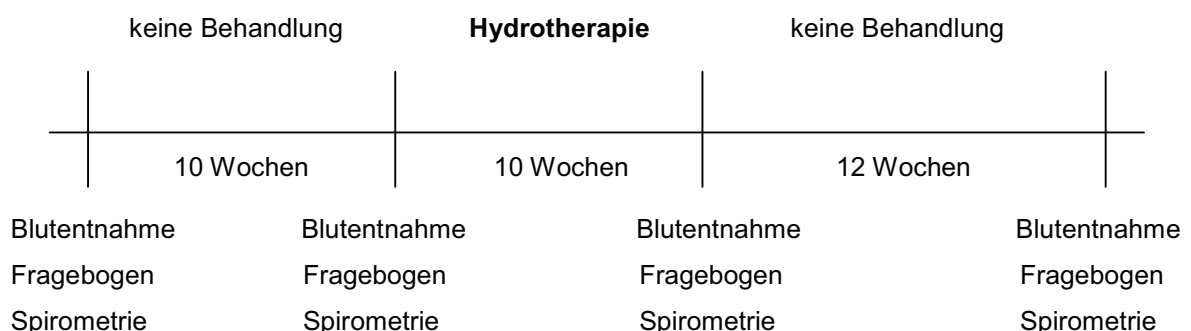
10 Wochen *vor der ersten* Hydrotherapie wird von jedem Teilnehmer Blut entnommen, eine Ganzkörperplethysmographie durchgeführt und durch Fragebögen sein derzeitiges Befinden erfragt.

Um Effekte und Wirkungen der Hydrotherapie korrekt dokumentieren zu können, werden außerdem *zu Beginn der 1. Hydrotherapie, nach Abschluss der letzten Hydrotherapie sowie 3 Monate nach der letzten Therapie* erneut Blut entnommen, eine Ganzkörperplethysmographie durchgeführt und es werden wiederholt die Fragebögen vorgelegt.

Ansprechpartner für Fragen bezüglich der Studie ist Claudia Stein sowie Schwester Christine (pneumologische Ambulanz der KIM, Jena).

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

Die Studie beginnt am 01.08.2006.



Fragebogen zum Gesundheitszustand German SF-36

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 anziehen	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	Meistens	Manchmal	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	Meistens	Manchmal	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 Alltags-tätigkeit 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 den sich anschließenden 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!)
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen ...

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

Einwilligungserklärung

Lfd. Nr.:

Datum:

.....
Ort, Datum

FSU Jena / KIM I und II

Name Vorname

Geburtsdatum

zur Teilnahme an der Klinischen Studie:

Einfluss serieller Kaltwasserreize (Kneippscher Oberguss) auf die Immunabwehr, die Lungenfunktion und die Befindlichkeit von gesunden Kontrollen.

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 der Studie, an mir durchgeführt werden.

Ich bin vom Studienleiter über Art, Zweck und Ablauf der klinischen Studie zu meiner Zufriedenheit informiert worden.

.....

.....

Ort, Datum

(Teilnehmer)

Gussprotokoll für Peak- Flow-, Blutdruck (RR)-, Temperaturwerte sowie Liegezeit & subjektive Empfindungen

Name Geb:

GUSS-NR.	DATUM	ZEIT	PEAK FLOW VOR (l / min)	RR VOR (mmHg)	TEMP. VOR (°C)	PEAK FLOW NACH (l / min)	RR NACH (mmHg)	TEMP. NACH (°C)	RR ENDE (mmHg)	TEMP. ENDE (°C)	BEMERKUNGEN/ RUHEZEIT
----------	-------	------	-------------------------	---------------	----------------	--------------------------	----------------	-----------------	----------------	-----------------	-----------------------

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											

7.2. Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei all jenen, die mir für die Erstellung dieser Arbeit ihre Unterstützung gegeben haben.

Mein allerherzlichster Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Christine Uhlemann, für die Überlassung des Themas, die intensive fachliche Betreuung bei der Anfertigung der Dissertationsarbeit sowie das Bereitstellen von Literatur. Ihre langjährige Erfahrung und ihr außerordentliches Engagement haben in entscheidendem Maße zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel als Zweitbetreuer dieser Arbeit für die Auswahl und Überlassung des Themas sowie die Unterstützung bei der Untersuchung der Probanden.

Für die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse sowie die sehr hilfreiche Unterstützung bei der Erarbeitung der Diagramme und Graphiken möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dorit Loth bedanken. Ihre Vorschläge und Kritiken sind ebenfalls mit in die Dissertation eingegangen.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. Katrin Goedsche für die teilweise Verwendung ihrer Studiendaten und die Hilfe bei Fragen und Problemstellungen während der Auswertung der Arbeit.

Weiterhin danken möchte ich Frau Ilona Zufelde für die organisatorische Mithilfe bei der Dissertationsbetreuung.

Den Mitarbeitern des experimentellen Labors der Pneumologischen Abteilung, insbesondere Herrn Dr. Martin Förster sowie Frau Yvonne Schlenker, möchte ich für die Untersuchung und Auswertung der Blutproben besonders danken.

Ferner gilt mein Dank Schwester Christine Michaelis und den medizinisch-technischen Assistentinnen der Pneumologischen Ambulanz für die Betreuung der Probanden und die reibungslose Durchführung der Lungenfunktionsmessung.

Weiterhin danken möchte ich Herrn Dr. A. Machnik und Herrn Prof. Dr. R. Bräuer für die wertvollen Hinweise durch Gespräche und E-Mail-Korrespondenz.

Ganz herzlich danke ich allen Probanden für ihre Teilnahme an dieser Studie und dem damit verbundenen nicht unerheblichen zeitlichen Aufwand.

Mein Dank gilt natürlich auch meiner Familie, ganz besonders meinen Eltern, Sabine Stein und Dr. Harry Stein, und meiner Schwester, Susanne Stein, für ihre hilfreiche Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes und den ständigen, unentbehrlichen Zuspruch. Sie gaben mir stets den notwendigen Rückhalt und das Vertrauen in mich selbst während der gesamten medizinischen Ausbildung. Dafür möchte ich ihnen von ganzem Herzen danken - nicht zuletzt für die finanzielle Unterstützung in dieser Zeit.

7.3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Claudia Stein
Geburtsdatum: 08. Juni 1981
Geburtsort: Weimar
Familienstand: ledig

Schulbildung

09/1988 – 08/1992 Polytechnische Oberschule Erhard König/ Albert-Schweitzer-
Grundschule
09/1992 – 08/2000 Sophiengymnasium Weimar
Seminarfacharbeit zum Thema „Medizinische Experimente in
Buchenwald“
Abitur

Berufsausbildung

09/2000 – 09/2003 Ausbildung zur staatlich anerkannten Physiotherapeutin
Höhere Berufsfachschule Wissenschaft-Fortbildung-Praxis
Bad Sulza

Studium

10/2003 – 10/2010 Studium der Humanmedizin
Friedrich-Schiller-Universität Jena
08/2005 Erste Ärztliche Prüfung
10/2010 Zweite Ärztliche Prüfung

Famulaturen

03/2006 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar
09/2006 Gemeinschaftspraxis Orthopädie – Unfallchirurgie, Dr. Schuh in
Erfurt
03/2007 Klinik für Innere Medizin, Onkologie/ Gastroenterologie
Hegau Bodensee-Klinikum Singen
09/2007 Klinik für Neurologie
Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig
11/2008 Cabinet medical de médecine générale (Praxis für
Allgemeinmedizin) Marssac-sur-Tarn/Frankreich

Praktisches Jahr

- 02 – 06/2009 Klinik für Innere Medizin I, Abteilung Diabetologie
Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar
- 06 – 10/2009 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Jena
- 10/2009 – 01/2010 Klinik für Chirurgie
Kantonsspital Glarus, Schweiz

Promotion

- seit 10/2007 „Prospektive klinische Studie zum Einfluss serieller
Kaltwasserreize (Kneippscher Oberguss) auf die Lungenfunktion,
die Immunabwehr und das Wohlbefinden von gesunden
Probanden“
Institut für Physiotherapie der Universität Jena
[Verteidigung ausstehend]

Studentische Aktivitäten

- 2004 – 2008 aktive Mitarbeit in der EMSA-Lokalgruppe Jena
(European Medical Students' Association)
Austauschprogramme, Hygiene-Workshop für Studenten
- 2006 – 2008 Tätigkeit als studentische Hilfskraft in der Klinik für
Neurochirurgie der Universität Jena

Sprachliche Kenntnisse

- Englisch: sehr gute Kenntnisse
Französisch: gute Kenntnisse
Spanisch: Grundkenntnisse
Russisch: Grundkenntnisse

Private Interessen

- Kunst seit 1996 regelmäßige Teilnahme an Kursen für Graphik und
Radiertechnik, hauptsächlich unter der Leitung der Erfurter
Künstlerin Gisela Richter († 2008)
- Sport Schwimmen
Rettungsschwimmer-Ausbildung 1999 (DLRG)
- Langstreckenwandern in der Gruppe „Horizontale – Rund um
Jena“, seit 2006 regelmäßige, erfolgreiche Teilnahme an 100
und 35 km – Touren
Klettern, Radfahren, Laufen

7.4. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Claudia Stein, an Eides Statt, dass mir die geltende Promotionsordnung bekannt ist und ich die vorliegende Arbeit selbständig sowie ohne unzulässige Hilfe Dritter und nur mit Benutzung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskriptes haben mich die nachstehend aufgeführten Personen unterstützt:

1. Frau Prof. Dr. med. Christine Uhlemann
2. Herr Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel
3. Frau Dr. med. Katrin Goedsche
4. Herr Dr. Martin Förster
5. Frau Dorit Loth

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt.

Ich habe hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Promotionsberatern oder anderer Personen in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher nicht in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides Statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.



Jena, den 12.10.2010

Claudia Stein