

Neues aus der Forschung

Z Rheumatol 2015 · 74:226–229
 DOI 10.1007/s00393-014-1544-3
 Online publiziert: 2. April 2015
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Redaktion

A. Radbruch, Berlin
 H. Schulze-Koops, München

U. Lange · I.H. Tarner · G. Dischereit · U. Müller-Ladner

Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Kerckhoff Klinik,
 Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Universität Gießen, Bad Nauheim

Molekulare Wirkungen physikalischer Therapiemaßnahmen

Was gibt es Neues?

Der Einsatz differenzialindikativer physikalischer Therapiemaßnahmen stellt einen festen und leitlinienkonformen Bestandteil der multimodalen Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen dar. Allerdings sind die Wirkungsmechanismen, die der klinischen Verbesserung durch physikalische Therapiemaßnahmen zugrunde liegen, bis heute nur teilweise bekannt. Methoden der molekularen Medizin ermöglichen es inzwischen, zentrale Botenstoffe des inflammatorischen Geschehens – die u. a. für die Wechselwirkungen zwischen Knochenzellen und Immunzellen von zentraler Rolle sind – und deren Beeinflussung durch die Applikation physikalischer Therapiemaßnahmen zu analysieren.

Der Eingriff in dieses zentrale Regulationssystem bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen durch Physiotherapeutika ist spannend und faszinierend zugleich und bietet aktuell wie auch zukünftig ein großes Forschungsfeld. Über erste interessante Resultate dieser vielversprechenden Disziplin wurde schon im Jahr 2012 berichtet [1]. Unter anderem konnte in den damaligen exemplarischen Studien zur Thermotherapie (Ganzkörperhyperthermie in Form eines Überwärmungsbades und Ganzkörperkältetherapie im Criostream) eine signifikante Verbesserung von Parametern der funktiona-

len und funktionellen Gesundheit objektiviert werden, dies verbunden mit einer signifikanten Einflussnahme auf zentrale Botenstoffe des inflammatorischen Geschehens.

Heutzutage ist es einerseits notwendig, bei der physikalischen Medizin nicht nur auf Tradition und Erfahrung zu setzen, sondern dem Anspruch der modernen evidenzbasierten Medizin – soweit wie möglich – Rechnung zu tragen und wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweise zu erbringen. Andererseits bleibt in einer Zeit zunehmender Budgetierung bei gleichzeitig steigenden Medikamentenkosten kaum finanzieller Spielraum, sodass auf ökonomisch-wirtschaftliche Verordnungen zu achten ist.

Zur Lösung dieser beiden Ziele stellt die molekulare physikalische Medizin eine vielversprechende Disziplin dar. Denn durch eine Erforschung der molekularen und zellulären biologischen Auswirkungen physikalischer Therapiemaßnahmen auf den menschlichen Organismus und auf die durch die moderne immunologische Grundlagenforschung identifizierten pathophysiologischen Prozesse unterschiedlicher Krankheitsbilder kann es der molekularen physikalischen Medizin gelingen, sowohl die geforderte Evidenz zu liefern als auch durch den Vergleich mit teureren medikamentösen Therapien eine Wirtschaftlichkeit zu belegen.

Die bisher publizierten interessanten und vielversprechenden Ergebnis-

se (Übersicht in [1, 2]) dieser noch jungen Disziplin der molekularen physikalischen Medizin bei rheumatischen Krankheitsbildern – mit zum Teil signifikanter Abnahme proinflammatorischer Zytokine – haben zu weiteren aktuellen wissenschaftlichen Studien geführt, die im Folgenden dargestellt werden.

Ganzkörperhyperthermie bei Spondyloarthritis mittels serieller wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung und serieller Radonstollen-Behandlung

Eine Form der milden systemischen Hyperthermie stellt die wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung (wIRAS) dar, bei der gezielt eine Körperkerntemperatur von 38,5°C erreicht werden kann. Der Vorteil der wIRAS besteht darin, dass die Patienten nicht für die Applikationsdauer dem hydrostatischen Druck eines Vollbades ausgesetzt sind, zudem besitzt die wIRAS eine gute Gewebepenetration, wird rasch in Wärme umgewandelt, und durch die Wasserfiltration wird hautschädigende Infrarot-B- und -C-Strahlung minimiert.

In einer prospektiven, randomisierten Studie wurde bei 20 Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) die wIRAS als zusätzliche Maßnahme in einem multimodalen physikalischen Therapiekonzept mit Krankengymnastik, klassischer Massagetherapie, Elektrophysiotherapie, Peloidpackungen und Ergotherapie durchge-

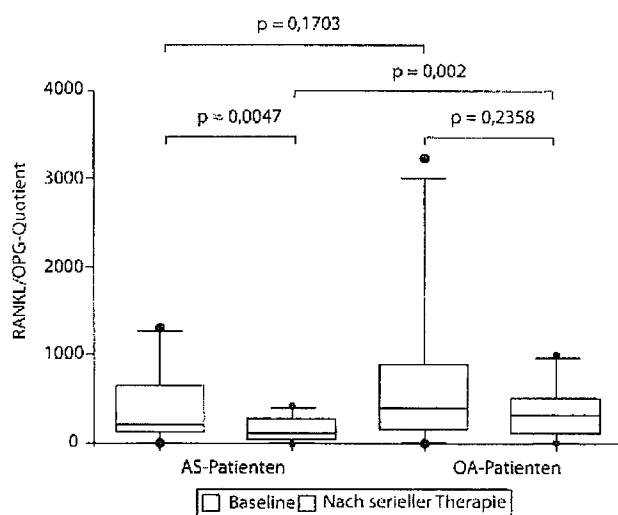


Abb. 1 ◀ Molekulare Wirkungen einer seriellen Radonstollen-Hyperthermie bei ankylosierender Spondylitis (AS) und Osteoarthritis (OA) auf den Knochenstoffwechsel, gemessen am RANKL („receptor activator of NF-kappa-B ligand“)/OPG (Osteoprotegerin)-Quotienten. Darstellung des Median in der Box und des Interquartilsabstands anhand der Box-Länge)

führt [Interventionsgruppe (IG)], während weitere 15 Patienten nur die multimodale Therapie ohne wIRAS erhielten [Kontrollgruppe (KG); [3]]. Neben den klinischen Parametern Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala (VAS), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), erfolgte laborchemisch eine Analyse von Interleukin (IL)-1 β und -6 zu den Messzeitpunkten unmittelbar vor, nach 6 iterativen Bestrahlungen sowie nach 1 Monat, 3 und 6 Monaten nach der letzten Anwendung. In der IG zeigten sich eine mittelfristig anhaltende Schmerzlinderung (bis zu 3 Monate nach der Therapie; $p < 0,014$), eine signifikante Besserung des BASDAI (bis zu 6 Monate anhaltend; $p < 0,018$) sowie passend hierzu eine signifikante Besserung des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI; bis zu 3 Monate anhaltend; $p < 0,048$). Das proinflammatorische IL-1 β zeigte 3 Monate nach der Therapie in der IG einen signifikanten Abfall vs. „baseline“ ($p < 0,021$), ohne dass sich dieser Effekt in der unbehandelten Gruppe zeigte. Die ebenfalls gemessenen IL-6-Spiegel änderten sich dagegen nicht.

Auch bei der Arthritis psoriatica (PsA) konnten in einer kontrollierten, randomisierten und prospektiven Studie bei den funktionellen und funktionalen Parametern der Gesundheit unter serieller wIRAS-Hyperthermie vergleichbare Resultate erhoben werden [4]. In der IG ($n=20$) zeigte sich im Vergleich zur KG ($n=15$) eine klinisch signifikante Schmerzreduktion von mindestens 30% direkt nach der

seriellen wIRAS Therapie (90% der Patienten), nach 3 Monaten (80% der Patienten) und nach 6 Monaten (70% der Patienten) mit konsekutiver Abnahme des NSAR(nichtsteroidale Antirheumatika)/Analgetikabedarfs. Die IG zeigte eine signifikante Abnahme des DAS28 (bis zu 6 Monate anhaltend; $p < 0,01$), der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) dagegen nicht (nach 3 Monaten nur noch Tendenz zur Abnahme). Beim Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Score war in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung (IG bis zu 6 Monate; $p < 0,01$) zu sehen. In der IG blieben die TNF- α -, IL-1 β - und IL-6-Spiegel stabil, passend zum klinischen Verlauf ohne Beschwerdeexazerbation. Die KG zeigte bei den TNF- α -Spiegeln zunächst einen signifikanten Abfall, gefolgt von einem signifikanten Anstieg. IL-1 β blieb zunächst stabil und stieg ebenfalls signifikant nach 3 Monaten an, dies ohne klinisches Korrelat. Keine Änderungen zeigten sich während des Studienzeitraums bei der Blutsenkung, dem C-reaktiven Protein und den Psoriasis-Hautmanifestationen (PASI) in beiden Gruppen.

Eine sekundäre Osteoporose stellt bei der ankylosierenden Spondylitis (AS) ein häufiges und multifaktorielles Phänomen dar. Da Patienten mit AS häufig von einer therapeutischen Hyperthermie profitieren, wurde der Frage nachgegangen, ob bei der AS auch molekulare Mechanismen der entzündlich induzierten Osteoporose günstig beeinflusst werden können [5, 6]. In dieser prospektiven Studie wur-

de die therapeutische Hyperthermie durch Aufenthalte in dem Radonstollen in Bad Gastein-Böckstein in Österreich appliziert (Lufttemperatur im Stollentherapiebereich zwischen 37,5 und 41,5°C, Luftfeuchte 70–100%, Radonkonzentration von ca. 44 kBq/m³). Eine Gruppe mit 24 AS-Patienten (Durchschnittsalter 58 Jahre, nur bedarfsweise Antiphlogistika-Einnahme, keine Anwendung konventioneller Basistherapeutika oder Biologika, keine Medikation mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel) und eine altersvergleichbare Gruppe mit Osteoarthritis (OA) wurden über 3 Wochen hinweg einer seriellen Therapie mit 12 Aufenthalten zu je 60 min unterzogen. Nach Abschluss der Therapie zeigte sich im Vergleich zur Eingangsuntersuchung vor der ersten Stolleneinfahrt nur in der AS-Gruppe ein hochsignifikanter Anstieg der osteoprotektiven Osteoprotegerin (OPG)-Serumspiegel ($p < 0,0005$), ein signifikanter Abfall des „receptor activator of NF-kappa-B ligand“ (RANKL)-Serumspiegels ($p < 0,0005$) neben einem signifikanten Rückgang des RANKL/OPG-Quotienten ($p < 0,0047$; **Abb. 1**), während in der OA-Gruppe ausschließlich ein signifikanter Abfall des RANKL-Spiegels zu beobachten war. Die Befunde belegen eine Verschiebung der molekularen Mechanismen des Knochenstoffwechsels zu einem osteoanaholen Milieu, wenngleich in dieser Studie nicht zu klären ist, ob die Wirkung allein durch die Hyperthermie vermittelt wird oder ob das Radonklima ebenfalls bedeutsam ist.

Eine weitere Studie zur seriellen Radonstollen-Hyperthermie im Gasteiner Heilstollen – allerdings ohne Vergleichsgruppe – konnte bei 33 AS-Patienten unter 10 seriellen Applikationen in 3 Wochen ebenfalls einen Abfall des RANKL/OPG-Quotienten objektivieren [7].

Serielle Heiltorbäder bei rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Arthrose

Auch bei einer Induktion der Hyperthermie durch 20- bis 30-minütige Heiltorbäder (44–46°C) konnte in einer weiteren prospektiven Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und AS in serieller Anwendung mit 9 Bädern in

Tab. 1 Auswirkungen einer milden systemischen Hyperthermie mittels 9-seitiger Heilortfbäder (Badtemperatur 44–46°C, Dauer 20–30 min) auf die systemischen Spiegel des proentzündlichen Zytokins Interleukin (IL)-1 β und des antientzündlichen Zytokins IL-10

Systemische Zytokinspiegel		RA und AS (Median, n=22)	OA (Median, n=21)	Gruppenunterschiede (Mann-Whitney-U-Test)
IL-1 β (pg/ml)	Vor Therapie	1	0,8	n.s.
	Nach Therapie	0,76**	0,7**	n.s.
IL-10 (pg/ml)	Vor Therapie	8,6	6,9	n.s.
	Nach Therapie	10,4**	9,6**	n.s.

RA rheumatoide Arthritis, AS ankylosierende Spondylitis, OA Osteoarthritis, n.s. nicht signifikant, ** $p < 0,001$.

Kombination mit einer physikalischen Komplextherapie ein signifikanter Rückgang der IL-1 β -Serumspiegel erzielt werden [8]. Außerdem zeigte sich in dieser Studie auch ein Anstieg des als antientzündlich geltenden IL-10 im Serum. Passend hierzu bewirkte die Therapie auf klinischer Ebene eine signifikante Schmerzlinderung (VAS) und Besserung der Funktion (FFbH und HAQ). Interessanterweise zeigten sich in dieser Arbeit auch bei Patienten mit Osteoarthritis (OA) die gleichen Änderungen des Zytokinprofils in Richtung einer antientzündlichen Konstellation. Das Ausmaß der Zytokinpiegeländerung bei den OA-Patienten unterschied sich hierbei nicht signifikant von der Gruppe der Patienten mit RA und AS (Tab. 1).

Dieser Befund steht prinzipiell im Gegensatz zu den Befunden einer OA-Studie in Akrahydrothermen in der Türkei, bei der sich ein Anstieg von TNF- α gezeigt hatte, was einer proentzündlichen Wirkung entspricht. In der Studie zur Heilortf-anwendung war zudem keine Änderung des TNF- α -Spiegels messbar, was ebenfalls auch im Gegensatz zu den Studienergebnissen zur Ganzkörperhyperthermie (GKHT) im Überwärmungsbad und WIRAS steht. Allerdings unterscheidet sich die Heilortfstudie auch durch die Intensität und Dauer der Hyperthermie, da mit einer Temperatur des Torfbades von 44–46°C und einer Badedauer von 20–30 min eine geringere Körperkerntemperatur erreicht wird als mit einer 50-minütigen GKHT bzw. einer 45- bis 60-minütigen WIRAS.

Zusammengefasst illustrieren die Befunde dieser verschiedenen Hyperthermiestudien, dass eine milde Ganzkörperhyperthermie klinisch eine deutliche Linderung der Beschwerden rheumatischer Erkrankungen bewirkt und dieser Effekt ein molekulares Korrelat aufweist. Dabei

wirken sich unterschiedliche Intensitäten und Modalitäten einer Hyperthermie offenbar auch unterschiedlich auf verschiedene molekulare Entzündungsmediatoren aus. Neben den dargestellten Auswirkungen auf die Zytokine des Immunsystems beeinflusst eine Ganzkörperhyperthermie auch noch weitere molekulare Mechanismen. Dazu gehören beispielsweise die zentralen molekularen Mechanismen des Knochenstoffwechsels in Form des RANK/RANKL/OPG-Systems.

Physiotherapie bei Spondyloarthritis und Osteoporose

In einer aktuellen Pilotstudie wurde bei Patienten mit aktiver Spondylitis und Indikation für einen TNF-Blocker mittels intensivierter Physiotherapie untersucht, ob sich eine den TNF-Blockern ähnliche effektive Wirkung erzielen lässt [9]. Dazu erhielten 20 Patienten eine Kombinationstherapie aus intensivierter Physiotherapie (3-mal 45 min Anwendungen pro Woche) und Etanercept in halber Standarddosis. Hierunter konnte nach 4 Monaten Behandlung bei 50% der Patienten eine 40%ige Besserung nach den Kriterien der Assessment of SpondyloArthritis Group (ASAS40-Ansprechen) objektiviert werden. Die Wirksamkeit von Etanercept in Volldosis ergab in klinischen Studien erst nach 6 Monaten einen ASAS40-Response von 42%. Aus sozioökonomischen Aspekten konnte unter Berücksichtigung der deutschen Marktpreise bei dieser Studie eine Kostenersparnis unter der Kombinationstherapie – im Vergleich zur vollen Medikamentengabe – von 76.000 EUR erzielt werden. Die Resultate zeigen, dass die Physiotherapie einen nachweisbaren positiven Einfluss auf die Zytokin-vermittelten Krankheitsmechanismen nimmt.

Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2015 · 74:226–229

DOI 10.1007/s00393-014-1544-3

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

U. Lange · I.H. Tarner · G. Dischereit · U. Müller-Ladner

Molekulare Wirkungen physikalischer Therapiemaßnahmen. Was gibt es Neues?

Zusammenfassung

Mittels Methoden der molekularen Medizin ist es inzwischen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen möglich, den Einfluss von unterschiedlichen Physiotherapeutika auf zentrale Botenstoffe des Entzündungsprozesses sowie Interaktionen zwischen Zellen des Immunsystems und des Knochens zu analysieren. Anhand aktueller Studien wird der Eingriff in diese Regulationssysteme durch diverse Physiotherapeutika vorgestellt.

Schlüsselwörter

Entzündlich rheumatische Erkrankungen · Proinflammatorische Zytokine · Antiinflammatorische Zytokine · Molekulare Medizin · Immunsystem

Molecular effects of physical therapy. What's new?

Abstract

Modern molecular medicine offers the possibility to investigate the potential influences of different methods of physical therapy on pivotal mechanisms and mediators of the inflammatory processes of rheumatic diseases and interactions between cells of the immune system and bone. Based on recent studies, it could be shown that modulation of these regulatory systems can be achieved by various physiotherapeutics.

Keywords

Inflammatory rheumatic diseases · Molecular medicine · Proinflammatory cytokines · Anti-inflammatory cytokines · Immune system

Die Auswirkungen eines standardisierten 1-mal wöchentlichen 1-stündigen Physiotherapieprogramms bei postmenopausaler Osteoporose wurden in der folgenden Studie prospektiv über 2 Jahre untersucht [10]. Das Gesamtkollektiv umfasste 42 Frauen (Durchschnittsalter 68 Jahre), diese wurden randomisiert einer Trainingsgruppe (TG) und Nicht-Trainingsgruppe (nTG) zugeordnet. In der TG ergab sich eine signifikante Zunahme

me der Knochendichte (KD) am gesamten Schenkelhals ($p < 0,02$) und tendenziell an der Lendenwirbelsäule, hingegen eine signifikante Abnahme der KD in der nTG ($p < 0,02$). Passend hierzu zeigten die molekularen Marker des Knochenstoffwechsels nur in der TG eine osteoprotektive Entwicklung mit signifikantem Rückgang der β -Crosslaps als Abbaumarker (nach 1 Jahr und 2 Jahren p jeweils $< 0,01$) und signifikantem Anstieg des Osteocalcins (nach 1 Jahr und 2 Jahren p jeweils $< 0,01$).

Fazit für die Praxis

- Die aufgeführten Studien zeigen, dass mittels Thermotherapie und Physiotherapie eine messbare, signifikante Einflussnahme auf Entzündungsprozesse und den Knochenmetabolismus bei rheumatischen Erkrankungen möglich ist und mit klinischen Parametern korreliert.
- Insbesondere bei der Thermotherapie ist zu beachten, dass sich offenbar unterschiedliche Intensitäten, Modalitäten und medikamentöse wie nichtmedikamentöse Behandlungen unterschiedlich auf molekulare Entzündungsmediatoren auswirken.
- Die bisherigen Resultate bieten weitere Erklärungen für die klinisch sicht- und fühlbaren Wirkmechanismen der angewandten Physiotherapeutika auf molekularer Ebene.
- Wenngleich die gewonnenen Resultate zukünftig durch größer angelegte Studien untermauert werden müssen, haben sie das Fundament für die Disziplin der molekularen physikalischen Medizin in der Rheumatologie geliefert und unterstreichen, dass Maßnahmen der physikalischen Therapie gerade in der heutigen Zeit unverzichtbar für ein erfolgreiches und multimodales Therapiekonzept sind.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Lange

Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Kerckhoff-Klinik, Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Universität Gießen
Benkestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim
U.Lange@kerckhoff-klinik.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Lange, I.H. Turner, G. Dischereit und U. Müller-Ladner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt.

Literatur

1. Lange U (2012) Molekulare Physikalische Medizin. *Z Rheumatol* 71:381–386
2. Turner IH, Lange U (2014) Molekulare physikalische Medizin in der Rheumatologie: Fake oder Realität? *Akt Rheumatol* 39:298–303
3. Lange U (2013) New insights into molecular effects of physical medicine in rheumatic diseases: ankylosing spondylitis. 3rd Baltic and North Sea Conference on PMR. *J Rehabil Med* 45:968
4. Lange U, Schwab F, Müller-Ladner U, Dischereit G (2014) Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Arthritis psoriatica – eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. *Akt Rheumatol* 39:310–316
5. Lange U, Neumann N, Kürten B et al (2012) Einfluss einer seriellen niedrig-dosierten Radonstollen-Hyperthermie auf zentrale Zytokine des Knochenmetabolismus bei ankylosierender Spondylitis. *Z Phys Med Reha Kuror* 22:203–206
6. Dischereit G, Neumann N, Müller-Ladner U (2014) Einfluss einer seriellen niedrig-dosierten Radonstollen-Hyperthermie auf Schmerz, Krankheitsaktivität und zentrale Zytokine des Knochenmetabolismus bei ankylosierender Spondylitis – eine Prospektivstudie. *Akt Rheumatol* 39:304–309
7. Moder A, Hufnagel C, Lind-Albrecht G et al (2010) Effect of combined Low-Dose Radon- and Hyperthermia Treatment (LDRnHT) of patients with ankylosing spondylitis on serum levels of cytokines and bone metabolism markers: a pilot study. *Int J Low Radiation* 7:423–435
8. Goronzy JE, Ehnert M, Lange U (2013) New insights into molecular effects of physical medicine in rheumatic diseases: osteoarthritis and inflammatory rheumatic diseases. 3rd Baltic and North Sea Conference on PMR. *J Rehabil Med* 45:968
9. Meier F, Müller-Ladner U, Lange U (2014) Efficacy of intensive physiotherapy in combination with low-dose etanercept in active spondyloarthritis: a monocentric pilot study. *J Rheumatol* 41:1897–1898

10. Lange U, Turner IH, Müller-Ladner U (o J) Effects of specific osteoporosis exercise on bone mineral density, bone metabolism, coordination/balance, muscle strength and endurance – a 2-year prospective study. In: 7th EFSMA – European Congress of Sports Medicine, 3rd Central European Congress of Physical Medicine and Rehabilitation. Salzburg, 26.–29.10.2011. German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf (2011, Doc1 1esm038)