

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 2 (Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie,
Rheumatologie, Infektiologie)
Direktor: Prof. Dr. Hubert Serve

**Die Wirksamkeit der Manuellen Lymphdrainage bei Patienten
mit hämophiler Arthropathie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
John Wilfred Dayo

aus Offenbach

Frankfurt am Main, 2022

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Wolfgang Miesbach
Korreferent: Prof. Dr. Ferdinand Michael Gerlach

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1 Die Hämophilie	1
1.2 Die hämophile Arthropathie	2
1.3 Aktueller Kenntnisstand der Forschung	3
1.3.1 Pathophysiologie der hämophilen Arthropathie	3
1.3.2 Die Diagnostik der hämophilen Arthropathie	4
1.3.3. Die Symptome einer hämophilen Arthropathie	6
1.3.4. Therapie der hämophilen Arthropathie	7
1.3.5 Physiotherapie bei Patienten mit hämophiler Arthropathie	9
1.4 Die Grundlagen der Manuellen Lymphdrainage	11
1.4.1 Die Anatomie und Physiologie des Lymphgefäßsystems	12
1.4.2 Prinzipien und Techniken der Manuellen Lymphdrainage	15
1.5 Hypothesen und Ziel der Arbeit	18
2. Studiendesign und Methoden	19
2.1 Studiendesign	19
2.2 Aufklärung und Einverständnis der Patienten	21
2.3 Patienten	22
2.4 Praktische Durchführung der Manuellen Lymphdrainage	22
2.5 Untersuchungsparameter	24
2.5.1 Hauptparameter	24
2.5.1.1 Schmerz	24
2.5.1.2 Gelenkbeweglichkeit	25
2.5.1.3 Hemophilia Joint Health Score	26

2.5.1.4 Infrarotthermografie	28
2.5.2 Nebenparameter	29
2.5.2.1 Der Schmerzfragebogen für Erwachsene	29
2.5.2.2 Hämophilie-Aktivitäten-Liste (HAL)	30
2.6. Auswertung der Daten und Statistik.....	31
3. Ergebnisse.....	32
3.1 Patientenkollektiv	32
3.2 Hauptparameter	35
3.2.1 Schmerz	35
3.2.2 Gelenkbeweglichkeit	36
3.2.3 Hemophilia Health Joint Score	37
3.2.4 Infrarotthermografie	38
4. Diskussion	39
4.1 Übersicht.....	39
4.2 Patientenkollektiv und Methodik	40
4.3 Ergebnisse	45
4.4 Stärken und Limitationen	50
4.5 Schlussfolgerungen	52
4.6 Ausblick.....	53
5. Zusammenfassungen	54
5.1 Deutsche Zusammenfassung	54
5.2 English Summary	55
6. Literaturverzeichnis	57
7. Anhang	65
8. Danksagung	86
9. Schriftliche Erklärung.....	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Subklassen Hämophilie A und B.....	1
Tabelle 2: Primäre und sekundäre Lymphorgane.....	13
Tabelle 3: Normwerte Gelenkbeweglichkeit	25
Tabelle 4: Patientenkollektiv	33
Tabelle 5: Visuelle Analogskala (VAS)	35
Tabelle 6: Range of Motion (ROM).....	36
Tabelle 7: Haemophilia Joint Health Score (HJHS).....	37
Tabelle 8: Infrarotthermographie (IRT)	39

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Circulus vitiosus der Gelenkblutung	7
Abbildung 2: Physiotherapie bei Patienten mit Hämophilie (PWH)	11
Abbildung 3: Größenmorphologie des Lymphgefäßsystems (LGS)	15
Abbildung 4: "Stehender Kreis"	16
Abbildung 5: Cross-Over-Studiendesign	21
Abbildung 6: Visuelle Analogskala (VAS)	25
Abbildung 7: Digitaler Goniometer	26
Abbildung 8: Darstellung der Durchschnittstemperatur eines polygonal definierten Messbereichs am Beispiel Ellenbogen (Irbis 3 plus®)	29
Abbildung 9: Studienpathway	34

Abkürzungsverzeichnis

aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
c-myc	Myelocytomatose
CPM	Continious Passive Motion
FISH	Functional Independence Score in Hemophilia
HA	Hämophile Arthropathie
HAL	Hemophilia Activities List
HJHS	Hemophilia Health Joint Score
IL	Interleukin
IPSG	International Prophylaxis Study Group
IRT	Infrarotthermografie
LGS	Lymphgefäßsystem
MALT	Mucosa-associated lymphatic tissue
mdm2	Mouse double minute 2
MLD	Manuelle Lymphdrainage
MMP	Matrixmetalloproteinasen
MRT	Magnetresonanztomographie
NAS	Numerische Analogskala
PWH	Patients with hemophilia
rAAV	Rekombinanter Adeno-assoziiertes Virus
RCT	Randomized-controlled trial
RICE	Rest, Ice, Compression und Elevation
ROM	Range of motion (Gelenkbeweglichkeit)
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha
VAS	Visual Analog Score
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WFH-PES	World Federation of Hemophilia-physical examination score

1. Einleitung

1.1 Die Hämophilie

Die Hämophilie (Bluterkrankheit) ist eine vererbte Erkrankung des Blutgerinnungssystems, die sich in zwei Typen, Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel, 80% der Erkrankten) und Hämophilie B (Faktor IX-Mangel, ca. 20% der Erkrankten) unterscheiden lässt¹. Epidemiologisch liegt die Erkrankung bei ca. 1:10.000 (männliche Geburten) in der Bevölkerung vor^{1,2}. Es handelt sich dabei um ein x-chromosomal-rezessiven Erbgang (Mutation im Xq28-Gen bei Hämophilie A bzw. eine Mutation im Xq27-Gen bei Hämophilie B²), wobei faktisch nur Männer erkranken und Frauen als sogenannte „gesunde“ Konduktorinnen das erkrankte Gen weitergeben können³. Durch die Neumutationsrate (30%²) bleibt die Prävalenz konstant und die Erkrankung wurde bei Familien beobachtet, in denen vorher nie ein Angehöriger an Hämophilie erkrankt war³.

Geschichtlich wurde die Hämophilie im 18. Jahrhundert durch die englische Königin Viktoria (1819 – 1901) bekannt, die wohl die erste Konduktorin der Hämophilie im britischen Königshaus war und diese an ihre Nachkommen weitervererbte^{3,4}.

Generell lässt sich der Schweregrad der Hämophilie abhängig von der Restaktivität des jeweiligen Faktors klassifizieren, sodass man unterschwellige, milde, mittelschwere bis schwere Formen der Hämophilie unterscheiden kann⁵.

Tabelle 1: Subklassen Hämophilie A und B

Faktorenaktivität VIII/IX	Subklasse	Klinische Symptomatik
25-50 %	Subhämophilie	Meist symptomlos
5-25 %	Milde Hämophilie	Postoperative Nachblutungen, ggf. verstärkte Hämatombildung nach Traumata
1-5 %	Mittelschwere Hämophilie	Blutungen nach leichten Traumata
< 1 %	Schwere Hämophilie	Spontane Blutungen

Eine Diagnosesicherung gelingt über die Bestimmung der quantitativen Einzelfaktoren. Eine milde Hämophilie ist definiert mit einem quantitativen Faktorenlevel zwischen 0,05-0,25 IU/mL (entspricht 5-25% der Normalaktivität), eine mittelschwere weist ein Faktorenlevel zwischen 0,01-0,05 IU/mL (entspricht 1-5 % der Normalaktivität) auf und eine schwere Hämophilie wird mit unter 0,01 IU/mL (unter 1% der Normalaktivität) nachgewiesen ⁶.

Die Faktoren VIII und IX spielen eine wesentliche Rolle im intrinsischen Weg der Gerinnung, der sogenannten endogenen Aktivierung der Hämostase. In einzelnen Schritten werden die beiden Plasmaproteine aktiviert und dienen der komplexen Gerinnungskaskade als Aktivatoren und verstärken weitere Schritte bis zur Bildung eines stabilen Thrombus ⁷.

Beim Fehlen der entscheidenden Gerinnungsfaktoren ist die Blutstillung stark verzögert und hat im Verlauf schwere Folgen für den Betroffenen. Die Symptome einer Hämophilie können abhängig vom Schweregrad Anzeichen von spontanen Einblutungen in verschiedene Körperabschnitte sein ⁸, wie z.B. Gelenke, Muskulatur, Schleimhäute oder gar innere Organe. Im Hautbereich werden vor allem in den Gelenken großflächige Hämatome sowie Schwellungen sichtbar. In der klinischen Untersuchung zeigen sich die betroffenen Gelenke schmerzhaft und bewegungseingeschränkt ⁹.

1.2 Die hämophile Arthropathie

Die hämophile Arthropathie (HA) ist eine chronisch-destruierende Gelenkerkrankung aufgrund von wiederholten Gelenkblutungen im Rahmen der gestörten Blutgerinnung und ist eine der schwerwiegendsten Folgen der Hämophilie ¹⁰.

Sobald es in einem Gelenk initial geblutet hat, unterliegt es einem Circulus vitiosus (siehe Abbildung 1), mit immer wiederkehrenden intraartikulären Einblutungen ¹¹.

Treten Blutungen innerhalb von sechs Monaten etwa drei bis viermal in einem Gelenk ein, spricht man von einem sogenannten Target Joint (Zielgelenk) ^{11,12}. Bis zu 90 % aller Gelenkblutungen finden in einem Target Joint statt. Typische Zielgelenke sind das obere Sprunggelenk, das Kniegelenk und das Ellenbogengelenk ¹². Somit gehören Blutungen in den Kapsel-Band-Apparat mit

Abstand zu den häufigsten betroffenen Körperregionen. Ergänzend zu erwähnen ist, dass es auch in anderen Körperabschnitten einbluten kann, wie z.B. in die Muskulatur, Schleimhäute oder in die inneren Organe ¹¹.

Die Symptome bei Patienten mit einer hämophilen Arthropathie sind schwerwiegend, da sie an chronischen Gelenkschmerzen leiden, welche die Patienten zur Schonung des Gelenks zwingen, dabei jedoch in kurzer Zeit die gelenkschützende Muskulatur atrophiert und sich dadurch muskuläre Dysbalancen etablieren können ^{13 14}. Durch die Schonhaltung und die intraartikulären Einblutungen kommt es zur Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit (Range of motion, ROM), vorrangig durch die Einschwemmung von Entzündungsmediatoren, die längerfristig die Fibrosierung der Synovia initiieren und den Abbau des vorhandenen Gelenkknorpels fördern ¹⁵. Das Ergebnis von chronischen Blutungen in einem Target Joint zeigt sich in einer hochgradigen Zerstörung und Deformierung des Gelenkes, das typische Zeichen einer sekundären Arthrose, die vor allem im radiologischen Bild imponiert ¹¹. Beispielhaft sind Gelenkspaltverschmälerung, Geröllzysten und subchondrale Sklerosierungen ¹⁶ zu nennen.

Für den Patienten bedeutet das Vollbild der hämophilen Arthropathie eine Einschränkung seiner Lebensqualität, insbesondere hinsichtlich seiner Aktivität des alltäglichen Lebens sowie der gesellschaftlichen Partizipation ¹⁷.

1.3 Aktueller Kenntnisstand der Forschung

1.3.1 Pathophysiologie der hämophilen Arthropathie

Die Krankheitsvorgänge im Rahmen der HA beruhen auf chronischen Gelenkblutungen zumeist in die großen Extremitätengelenke. In der Frühphase, sprich im Zeitraum der Initialblutungen werden angeschwemmte Eisenmoleküle über das Hämoglobin in die Gelenkhöhle eingelagert ²⁰. In einer aktuellen Studie der Arbeitsgruppe Miesbach et al. ²³ wurden unter anderem Biomarkerprofile (z.B. Zytokine, vascular endothelial growth factor, VEGF) von Patienten mit HA untersucht, die bei chronischen Blutungsereignissen eine systemische Entzündungsreaktion hervorrufen. Andere laborchemische Studien untersuchten synoviale Entzündungsprozesse, die eine Aktivierung von weiteren

Entzündungsmediatoren (IL-1a, IL-6 und TNF-a), Matrixmetalloproteinasen (MMP¹⁸) und neoangiogenetischen Faktoren²² hervorrufen. Durch das eingelagerte Eisen kommt es zu einer vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen¹⁹, die zusammen mit den Zytokinen und MMPs eine Apoptose der Chondrozyten einleiten und letztendlich zu einer Zerstörung des Gelenkknorpels führen.

Innerhalb der Gewebematrix wird mit der Gefäßneubildung durch VEGF und Genexpression (c-myc und mdm2²⁰) von Synovialzyten das übermäßige Wachstum der Gelenkinnenhaut forciert.

Dies hat zur Folge, dass der weitere Einstrom von Entzündungsmediatoren Einfluss auf die Aktivität von Fibroblasten, T-Zellen und Osteoklasten nehmen und für die Degradierung des Knorpels und des subchondralen Knochengewebes verantwortlich sind¹⁸.

In der Komplexität der synovialen Überreaktion konnten diese Vorgänge sogar unabhängig von einer erneuten Gelenkeinblutung beobachtet werden.

Im Verlauf weiterer intraartikulärer Blutungen kommt es zu einer weiteren Ablagerung des Eisens, das wiederum den katabolen Akt des Knorpelabbaus potenziert und eine weitere synoviale Hypertrophie herbeiführt²¹.

1.3.2 Die Diagnostik der hämophilen Arthropathie

Die HA ist ein Syndrom, das im Verlauf einer Hämophilie-Erkrankung auftreten kann. Frühsymptome, wie großflächige Hämatome und Gelenkeinblutungen, fallen im frühkindlichen Alter im Rahmen des selbständigen Krabbelns und der Mobilisation in den Stand auf. Eine frühe Diagnostikeinleitung spielt hierbei eine wichtige Rolle. Als Screeningtest für eine gestörte Gerinnungsfunktion dient die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) im Citratplasma. Eine Verlängerung der aPTT spricht für einen Faktorenmangelzustand und einer Störung der endogenen (intrinsischen) Gerinnung, die in erster Linie von den Faktoren VIII, IX, XI und XII und den gemeinsamen Faktoren der gemeinsamen Endstrecke abhängt.

Die Diagnostik der hämophilen Arthropathie umfasst nicht nur laborchemische Untersuchungen, sondern wird auch durch entsprechende bildgebende Verfahren gestützt. Die klassische konventionelle Röntgendiagnostik beurteilt die

knöchernen Strukturen und das subchondrale Gewebe ²⁴, Aussagen über die Weichteilsituation und über die periartikulären Kapsel-Band-Anteile sind allerdings weniger möglich. Deshalb sind weitere Diagnostikmethoden nötig, um die betroffenen Strukturen exakter zu beurteilen: die Magnetresonanztomografie (MRT) ist als hochauflösendes Bildgebungsverfahren geeignet, um die von chronischen Blutungsereignissen betroffenen Knorpel- und Synovialgewebe zu projizieren und im Vergleich zur radiologischen Beurteilung nach Petersson frühzeitige kapsuläre Veränderungen in einem Target Joint zu detektieren ²⁵. Für eine MRT-Frühdiagnostik im Kindesalter ist eine Sedierung für ein störungsfreies Bild nötig. Da dies jedoch in manchen Fällen schwierig erscheint, versucht man die Ultraschalluntersuchung als nicht-invasives, strahlungsarmes und kostengünstiges Bildgebungsverfahren bei Patienten mit hämophiler Arthropathie anzuwenden. Sonographische Untersuchungen an Target Joints konnten zeigen, dass diese Bildgebung geeignet sei, akute Blutungsereignisse darzustellen ²⁶. Darüber hinaus liefert die Ultraschalldiagnostik Informationen über die oberflächlichen Gelenkstrukturen, Muskeln und Sehnenansätze ²⁷. Jedoch bleiben Aussagen über die Knorpeldicke, subchondrale Veränderungen, sowie knöchernen Erosionen der Ultraschalluntersuchung verborgen ²⁸. Letztendlich kann eine Kombination von konventionellen Bildgebungsverfahren (Röntgen und MRT) und der Ultraschalldiagnostik zu einem vollständigen Gelenkstatus eines Patienten mit einer hämophilen Arthropathie verhelfen. Studien gaben jedoch auch den Hinweis darauf, dass das klinische Bild eines HA-Patienten nicht immer mit den Scores der Röntgen- oder MRT-Aufnahmen korreliert ²⁹. Es wurden viele Tests entwickelt, die den klinischen Gelenkstatus beurteilen, um dem Untersucher bzw. Behandler eine Befundgrundlage für weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen zu bieten. Die wichtigsten Tools sind der WFH-PES (World Federation of Hemophilia-Physical Examination Score bzw. Gilbert Score), Hemophilia Activities List (HAL), Functional Independence Score in Hemophilia (FISH) und der Hemophilia Joint Health Score (HJHS) ³⁰. Sämtliche Tests beurteilen die Schmerzhaftigkeit im betroffenen Gelenk, Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit, Schwellungszustand, bestehende Muskelatrophien, axiale Abweichung der Gelenkachse, Beurteilung des Kraftgrades, Muskelkontrakturen und noch viele

weitere Items. Im Review von Gouw, et al. wurde der HJHS mit seinen spezifischen Messeigenschaften in der Gelenkbeurteilung als relevant und am meisten evidenzbasiert in der Anwendung im klinischen Alltag eingestuft ³¹.

1.3.3. Die Symptome einer hämophilen Arthropathie

Für das betroffene Zielgelenk (Target Joint) ergeben sich funktionelle Einschränkungen, wie z.B. eine schmerzhaft eingeschränkte Beweglichkeit ¹⁰, lokale Schwellungen ¹² sowie muskuläre Dysbalancen aufgrund der miteinhergehenden Schonhaltung ¹⁴.

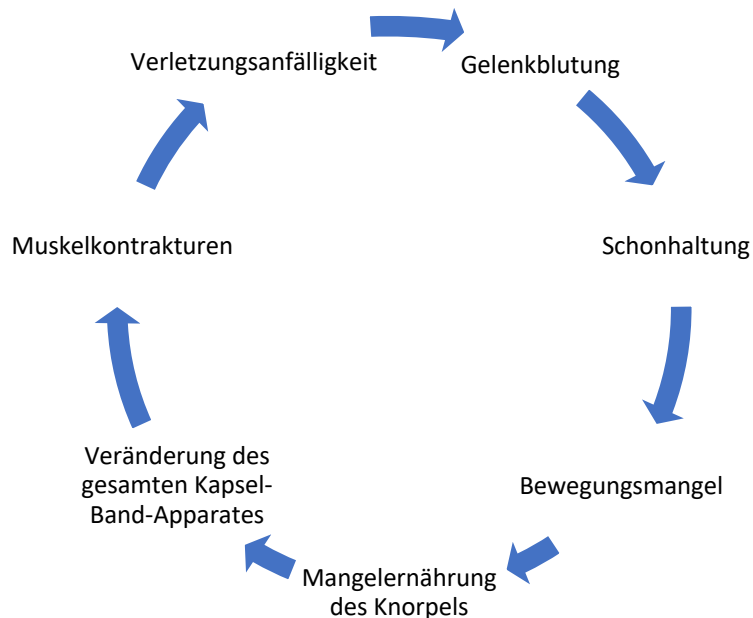
Nach einer akuten Gelenkblutung verspüren die Betroffenen im Bereich des Kapsel-Band-Apparates einen lokalen Schmerz, der durch die A-delta bzw. C-Schmerzfasern ³² auf Rückenmarksebene verschaltet und das Signal an den Thalamus weitergeleitet wird. Dort wird der elektrische Impuls als „Schmerz“ wahrgenommen und an verschiedene Gehirnareale übertragen. Diese periphere Reizsetzung wird vom menschlichen Organismus als eine Art „Gewebeschädigung“ und damit als Warnung interpretiert, sodass der Körper durch Aktivierung seiner entsprechenden Muskelgruppen einen Synergismus auf diesen Reiz erzeugt. Die betroffene Extremität wird bewegt und entzieht sich der „Gefahr“ („man tritt in einen Nagel“) oder der betroffene Abschnitt wird immobilisiert, sodass die weitere Impulsgabe des Schmerzsignales minimiert oder gar unterbrochen wird. Letzteres trifft auf den Patienten mit einer akuten Gelenkblutung zu. Der schmerzgeplagte Hämophilie-Patient wird seinen Kapsel-Band-Apparat nicht bewegen, um die Schmerzrezeptoren nicht weiter zu reizen. Hinzu kommt jedoch, dass es durch die Einblutung in die Gelenkhöhle zu einem Gelenkerguss kommt, sodass der gesamte Kapsel-Band-Apparat anschwillt ¹⁸. Durch die lokale Schwellung werden wiederum die Schmerzafferenzen der Gelenkkapsel gereizt, sodass der Patient dies als schwellungsbedingtes Druck- und Schmerzgefühl wahrnimmt. Ähnliche Vorgänge beobachtet man bei Muskeleinblutungen ³³. In diesem Bereich werden Spannungszustände in der Muskelfaszie über dieselben Schmerzfasern als „ziehende Schmerzen“ registriert. Die Konsequenz in der Akut- sowie in der subakuten Phase ist, dass der Hämophilie-Patient den betroffenen Bereich nicht bewegen wird.

Im weiteren Verlauf bedeutet dies, dass vor allem der Gelenkknorpel durch den Bewegungsmangel mangelhaft ernährt wird und die Entwicklung einer Knorpeldegeneration im Sinne einer Gelenkarthrose vorantreibt ²⁹. Zusätzlich wird der Knorpel durch die Ablagerung der Hämosiderin-Moleküle, wie im Kapitel davor erwähnt, geschädigt ¹⁵.

Aufgrund der strukturellen Veränderungen des Kapsel-Band-Apparates und Muskelkontrakturen wird die Verletzungsanfälligkeit des Target Joints erhöht, was letztlich in einer erneuten Gelenkblutung resultieren kann.

Diesen Circulus vitiosus gilt es therapeutisch zu durchbrechen, um der Entwicklung einer manifesten hämophilen Defektarthropathie entgegenzuwirken ¹².

Abbildung 1: Circulus vitiosus der Gelenkblutung (eigene Darstellung)



1.3.4. Therapie der hämophilen Arthropathie

Die intravenöse Substitution von rekombinanten oder plasmatisch hergestellten Gerinnungsfaktoren (VIII und IX) ist eine etablierte Therapie als Primär- und Sekundärprophylaxe sowohl bei akuten und chronischen Blutungen. Die „On-demand“- Behandlung ^{34, 35} gilt als Goldstandard bei Patienten mit Hämophilie. Dabei wird die benötigte Faktormenge abhängig vom Körpergewicht (I.E./kg) individuell berechnet ²⁴.

Die nuklearmedizinische Therapie mittels Radiosynoviorthese (RSO) ermöglicht eine Verbesserung der Schmerzsituation in chronisch eingeblutete Gelenke der Patienten mit einem oder mehreren Zielgelenke. Die RSO wirkt mit einer lokalen Strahlentherapie mittels Technetium-99m (Tc-99m), Yttrium-90, Phosphorus-32 oder Rhenium-186 signifikant schmerzlindernd und verlangsamt das Auftreten von weiteren intraartikulären Einblutungen ^{36, 37}.

Dadurch, dass die Synovia in Target Joints im Verlauf strukturellen Veränderungen (synoviale Hypertrophie durch übersteuerte Neoangiogenese) unterliegt, neigt diese zu rezidivierenden Blutungen. Bei persistierenden Gelenkblutungen und wiederholten RSOs (2-3-mal) bietet der therapeutische Einsatz einer chemischen, radioaktiven sowie arthroskopischen Synovektomie vor allem bei jüngeren Patienten teilweise ein gutes Outcome und kann das Entstehen einer hämophilen Arthropathie hinauszögern ^{37, 38}.

Darüber hinaus stehen den konservativen Therapien die operativen Methoden, wie z.B. die Korrekturosteotomie und auch der Gelenkersatz gegenüber ³⁹. Das Kniegelenk wurde in einer Langzeitstudie von Wallny et al. bei Patienten nach einer Korrekturosteotomie beobachtet. Hierbei zeigt sich bei den meisten Patienten eine langfristige Verbesserung des Gelenkstatus bezüglich einer Achskorrektur bei unikondylär betroffenen Kompartimenten des Knies (Varus- bzw. Valgusfehlstellungen) ⁴⁰. Je nach Gelenkstatus und klinischem Beschwerdebild sind Gelenkspülungen, Versteifungs-OPs (Arthrodesen) und meist als Ultima Ratio die Totalendoprothese indiziert ³⁸.

Hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit Hämophilie gibt es einige therapeutische Innovationen, die vor allem im prophylaktischen Kontext der Gentherapie liegen ⁴¹. In zahlreichen experimentellen Studien versucht man durch den rekombinanten Adeno-assoziierten Virus (rAAV) als entsprechender Genträger von Hämophilie-Genen die endogene Produktion (in-vitro) von den fehlenden Gerinnungsfaktoren in der Leber zu initiieren ^{42, 43}. Da die Kosten für eine Gentherapie recht hoch sind, über einen längeren Zeitraum jedoch gesehen einen höheren Kosten-Nutzen-Effekt gegenüber der intravenösen Prophylaxe mit sich bringen ⁴⁴, lohnt es sich auch andere Therapieansätze anzuschauen.

1.3.5 Physiotherapie bei Patienten mit hämophiler Arthropathie

Konservative Therapiemaßnahmen wie Physiotherapie und der Einsatz von physikalischen Mitteln finden sich in den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit HA ³³. Die wichtigsten Säulen in der Nachbehandlung einer Akutblutung sind hierbei die intravenöse Gabe von Gerinnungsfaktoren und das „RICE“-Prinzip (Rest, Ice, Compression und Elevation). Innerhalb von zwei Stunden wird bei erfolgter Blutung die intravenöse Gabe zwischen 25 und 40 IE/kg bzw. 50 IE/kg bei schweren Blutungsereignissen in mehreren zeitlichen Abständen empfohlen. Nach der Verabreichung der Gerinnungsfaktoren wird das betroffene Gelenk ruhiggestellt und nach Möglichkeit hochgelagert, um in Kombination mit Eisapplikation und Kompression einer intraartikulären Schwellung und einhergehenden Schmerzen entgegenzuwirken ⁴⁵. Im Tierversuch ist nachgewiesen worden, dass in der Frühphase einer Akutblutung eine synoviale Proliferation und die Angiogenese von Neugefäßen eingeleitet wird ⁴⁶, sodass das Target Joint für weitere Einblutungen prädisponiert sein kann. Umso wichtiger scheint es das betroffene Gelenk nur für einen kurzen Zeitraum bis maximal 48 Stunden zu immobilisieren ³⁸, um das Risiko einer erneuten Einblutung zu minimieren. In einigen Fällen ist innerhalb der ersten 24 Stunden eine Gelenkpunktion, insbesondere nach traumatischen Ereignissen mit fulminanten Gelenkeinblutungen von Vorteil, um eine längerfristige Schädigung des Knorpels durch das eingelagerte Hämosiderin zu verhindern ⁴⁶.

Nach der Akutphase kann mit einer Frühmobilisation des Target Joints mittels assistiver Bewegungstherapie begonnen werden, mit dem Ziel der frühfunktionellen Beübung des betroffenen Extremitätenabschnittes. Dabei soll die Wundheilung unterstützt und die Blutstillung aufrechterhalten werden, sodass jede hyperämisierende Maßnahme, wie z.B. Massagen oder Wärmeanwendungen kontraindiziert sind ⁴⁷. Die frühe Anwendung einer Motorschiene (CPM, Continuous Passive Motion) im Target Joint Knie dient als prophylaktische Maßnahme von intraartikulären Verklebungen der hämarthrotischen Gelenkkapsel ⁴⁸.

Um frühen Muskelatrophien entgegenzuwirken, ist die Durchführung isometrischer Muskelkontraktionen notwendig. Nach einer möglichst schmerzfreien Aktivierung der einzelnen Muskelgruppen können konzentrische

Übungen mit Steigerung der motorischen Skills ausgeführt werden⁴⁷. Darüber hinaus soll dem Patienten ein für ihn angepasstes Heimtrainingsprogramm erstellt werden, um auf der einen Seite die bestmögliche Funktionalität des betroffenen Gelenks zu erlangen und auf der anderen Seite Schonhaltungen zu vermeiden⁴⁹. Nach Erreichen einer relativen Schmerzfreiheit und zunehmender Belastungsfähigkeit des Target Joints wird unter Anleitung eines Physiotherapeuten ein vielfältiges aktives Übungsprogramm erarbeitet, welches neben der Kräftigung der Muskelgruppen auch die Verbesserung der Beweglichkeit über Dehnübungen und Faszientraining der kontrakten Muskulatur vorsieht^{49, 50}.

Neuromuskuläres Koordinationstraining und Propriozeptionsübungen verbessern die sensomotorischen Fähigkeiten des Hämophilie-Patienten und können im Alltag hilfreich sein, um Sturz- oder Verletzungsereignisse zu vermeiden^{49, 51}.

Nach Ausheilen des akuten Blutungsgeschehen ist langfristig ein auf den einzelnen HA-Patienten zugeschnittenes Sportprogramm wichtig, um die motorischen Fähigkeiten, die allgemeine Ausdauerfähigkeit und das Körperbewusstsein zu trainieren⁵².

Die Manuelle Therapie gehört zu den passiven Mobilisationstechniken der Physiotherapie. Durch die manuelle Mobilisation der einzelnen Gelenkpartner wird der Kapsel-Band-Apparat in die jeweilige eingeschränkte Bewegungsrichtung gedehnt, um so das Bewegungsausmaß im Target Joint zu verbessern. Dies konnte in einzelnen Studien bei Patienten mit HA im Ellenbogengelenk und im oberen Sprunggelenk belegt werden^{53, 54}. Eine signifikante Wirksamkeit der Manuellen Therapie konnte gegenüber von Aktivübungen gezeigt werden⁵³. Das vermeintliche Risiko einer erneuten Einblutung in den Kapsel-Band-Apparat konnte widerlegt werden⁵⁴.

Weitere Therapieansätze sollten im Maßnahmenkatalog in der Behandlung von Patienten mit einer HA etabliert werden. Insbesondere die Berücksichtigung des vaskulären Systems und dessen interstitiellen Gewebes, dem Ort, wo die eigentliche Hämostase und Entzündungshemmung erfolgen sollte, könnte die Therapie optimiert werden⁵⁵.

Abbildung 2: Physiotherapie bei Patienten mit Hämophilie (PWH)

PWH und Physiotherapie	Akutblutung	RICE i.v.-Gabe Gerinnungsfaktoren	Frühfunktionelle Beübung des Target Joints <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzfreie, passive Bewegung • CPM • Isometrie • Dynamische Konzentrik der Agonisten/Antagonisten 	Eigenübungsprogramm
	Chronische Blutungsereignisse	Inspektion Anamnese: VAS/NAS, ROM, Ganganalyse	Behandlung auf Strukturebene <ul style="list-style-type: none"> • Weichteiltechniken • Manuelle Therapie • Sensomotorisches Training • Neuromuskuläres Koordinationstraining 	

1.4 Die Grundlagen der Manuellen Lymphdrainage

Die Manuelle Lymphdrainage (MLD) ist eine spezielle Hautverschiebetechnik der Physiotherapie und bildet eine zentrale Komponente in der komplexen Entstauungstherapie. Als passive Therapiemaßnahme wird sie primär zur Behandlung geschwollener Körperabschnitte und Abtransport von interstitiellen Entzündungsmediatoren angewendet.

Die Technik der Manuellen Lymphdrainage wurde von Dr. phil. Emil Vodder (1898-1996), einem dänischen Physiotherapeuten, in den 1930er Jahren entwickelt ^{56, 57}. Das Wissen über die Anatomie und Physiologie des Lymphgefäßsystems (LGS) diente Vodder als Grundlage für die bis heute bekannten und gelehrt „Vier Grundgriffe der MLD“ ⁵⁶. Durch kreisförmige Bewegungen der flächig aufgesetzten Hände werden eine Mobilisation und Dehnung der dermalen und subkutanen Hautschichten und deren vaskuläre Strukturen erzielt. Das Hauptziel ist die lokale Entstauung des ödematösen Hautareals und die Anregung des LGS zur Steigerung des Lymphtransportes. Der Behandlungsaufbau berücksichtigt überdies die Topografie und die Richtung des lymphatischen Rückstroms, um eine optimale Reizsetzung des LGS zu

platzieren. Hierbei ist ein Grundverständnis für die Anatomie und Physiologie des LGS nützlich.

1.4.1 Die Anatomie und Physiologie des Lymphgefäßsystems

Das LGS besteht aus einem Netzwerk von feinen Lymphgefäßen und kommunizieren mit lymphatischem Gewebe⁵⁹, wie z.B. den Lymphknoten. Die Hauptaufgaben des LGS ist die Drainage und der Abtransport von lymphpflichtigen Lasten ins venöse System, die Aufnahme von Nahrungsfetten über die Dünndarmlymphgefäße. Außerdem spielt das LGS eine entscheidende Rolle in der Immunabwehr^{56, 57, 60}.

Grundsätzlich gibt es primär und sekundär lymphatische Organe, beides sind Bestandteile des menschlichen Immunsystems. Zu den primär lymphatischen Organen werden das Knochenmark und das Thymus-Organ gezählt. Im retikulären Bindegewebe des Knochenmarks befinden sich Stammzellen und zahlreiche Vorstufen der Erythropoese und Leukopoese, die sich im Verlauf zu Erythrozyten und Lymphozyten ausdifferenzieren. Nach weiterer Prägung und Vermehrung der Lymphozyten im Thymus-Organ werden die ausgebildeten T-Lymphozyten in den Körperkreislauf ausgeschüttet und vermitteln die zelluläre Immunantwort bei einem Antigenkontakt.

Die Milz, Lymphknoten und das Mukosa-assoziierte lymphatische Gewebe (MALT), wie z.B. die Tonsillen, werden den sekundär lymphatischen Organen zugeordnet^{41, 56}. Dort befinden sich B- und T-Lymphozyten, die ebenfalls im lymphoepitheliale Gewebe nach einem Antigenkontakt aktiviert werden. Eine wichtige Rolle spielen hierbei die im Bereich der Subkutis eingebetteten Lymphknoten, die als eine Art „Filterstation“ , die Lymphe auf körperfremde Substanzen untersucht⁶⁰. Es gibt zahlreiche Lymphknoten (ca. 600-700) im menschlichen Organismus, die in Gruppen bzw. Knotenketten organisiert sind. Es befinden sich Lymphknotengruppen im Halsbereich, Axillabereich, Leistenbereich und vor allem im Mesenterialbereich (bis zu 200 Lymphknoten).

Tabelle 2: Primäre und sekundäre Lymphorgane

Primäre Lymphorgane	Sekundäre Lymphorgane
Knochenmark Thymus-Organ	Milz Lymphknoten Mukosa assoziierte lymphatische Gewebe (MALT)

Das Lymphgefäßsystem wird aus histologischen und physiologischen Aspekten in vier morphologische Abschnitte unterteilt:

1. *Lymphkapillare*
2. *Präkollektoren*
3. *Kollektoren*
4. *Lymphstämme*

Um das anfallende Ultrafiltrat im Kapillarbett der Arteriolen und Venolen des Organismus zu transportieren, bedarf es einem feinmaschigen Netzwerk von sogenannten „*initialen Lymphgefäßen*“, die „fingerförmig“ in die Gewebematrix hineinragen. Auch als „*Lymphkapillare*“ bekannt, besteht das histologisch kleinste Gefäß des LGS (Durchmesser ca. 100 µm) aus einem luminal ausgekleidetem Endothel, einer Basalmembran und einem subendothelialen retikulären Faserfilz, der über Ankerfilamente mit der Interzellulärmatrix in Verbindung steht. Die Endothelzellen der Lymphkapillare sind puzzelartig-überlappend konfiguriert, sodass die Randüberlappungen („*schwingende Zipfel*“) als „*Einlassventile*“ für den Einstrom der interstitiellen Flüssigkeit dienen. Die „*Einlassventile*“ und Ankerfilamente spielen in der Bildung der Initiallymphe eine entscheidende Rolle: steigt der Druck im Interstitium durch eine Erhöhung der interstitiellen Flüssigkeit, erfolgt über einen Zug der Ankerfilamente der Einstrom von Initiallymphe über den „*open-junction*“-Zustand⁵⁷ der überlappenden Endothelränder. Der Lymphstrom wird so lange aufrecht erhalten bis der intraluminale Druck der Lymphkapillare höher ist als der Druck in der Gewebematrix. Daraufhin werden die Interendothelialjunktions aufgrund der Druckverhältnisse geschlossen und die Initiallymphe wird in das nächstgelegene Gefäßsegment transportiert⁵⁶.

Die *Präkollektoren* mit ca. 150 µm breiten Lumen, nehmen eine Mischform von Lymphkapillaren und Kollektoren ein. Sie sind abschnittsweise im Besitz von

Klappen und glatten Muskelzellen, die die Initiallymphe in Richtung der Kollektoren strömen lassen. Die Präkollektoren haben aber auch wie die Lymphkapillare einen resorbierenden Charakter.

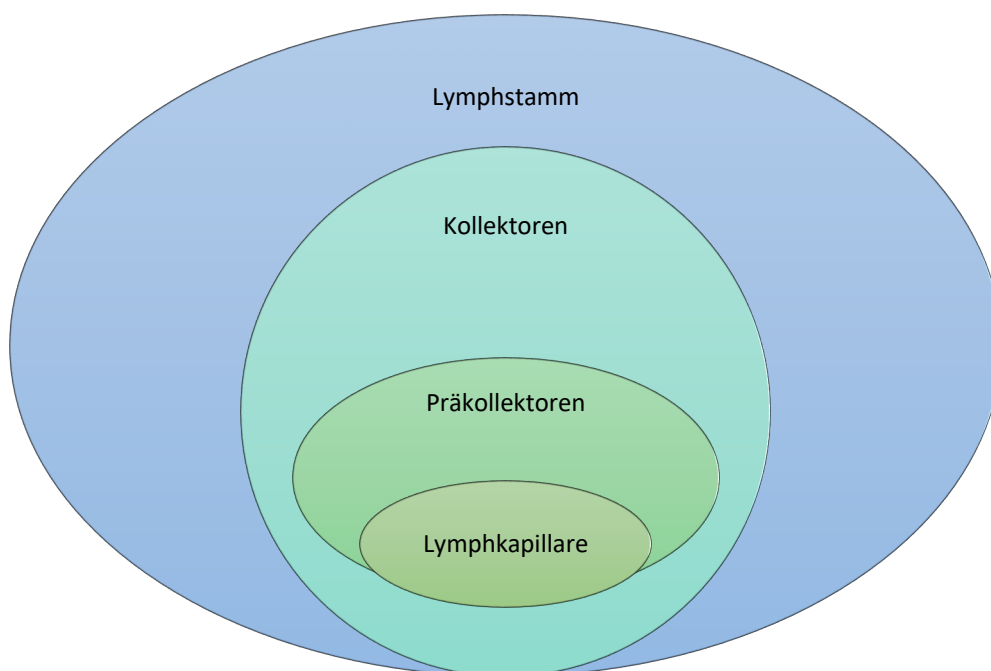
Die *Kollektoren* stellen mit einem Durchmesser zwischen 100-600 µm die „Transportgefäße“ des LGS dar. Durch ihre Drei-Wandschichtigkeit (Tunica intima, media und externa) besitzen diese Gefäße glatte Muskelzellen und Taschenklappen, sodass ein zentralwärtsgerichteter Transport möglich ist⁵⁸. Die glatten Muskelzellen werden durch das vegetative Nervensystem innerviert (adrenerge, cholinerge und peptiderge Fasern) und kontrahieren je nach Lage des Kollektors mit einer Frequenz zwischen 6-12/Minute, was in vielen in-vitro Experimenten nachgewiesen werden konnte⁵⁶⁻⁵⁸. Den Abschnitt zwischen zwei Taschenklappen und seiner zugehörigen Glattmuskelkomponente nennt man „Lymphangion“⁵⁹ und wird als kontraktile Einheit im Kollektorensystem bezeichnet. Die Kollektoren besitzen somit eine eigene „Lymphangiomotorik“. Man unterscheidet topografisch zwischen oberflächlichen, tiefen und viszeralen Kollektoren.

Die größten Lymphgefäße im menschlichen Organismus sind die *Lymphstämme*, die die gesammelte Lymphflüssigkeit aus der Peripherie in den rumpfnahen Bereich aufnehmen und über den sogenannten „Ductus thoracicus“ („Milchbrustgang“) in den venösen Blutkreislauf überführen. Die Einmündungsstelle wird durch die V. jugularis interna sinister und V. subclavia sinister⁵⁸ gebildet, in der Lymphologie wird dieser anatomische Knotenpunkt auch „linker Venenwinkel“ genannt^{56, 57}. Der Ductus thoracicus hat seinen Ursprung auf Höhe des LWK 1/2 mit der sogenannten „Cysterna chyli“, der Sammelstelle des gastrointestinalen Lymphstammes (Truncus gastrointestinales), welcher die Nahrungsfette aus den Dünndarmlymphgefäßen führt. Zusammen mit den Lymphstämmen aus dem Becken-/Beinbereich (Trunci lumbalis dexter et sinister) zieht der etwa 40 cm lange Ductus thoracicus im hinteren Mediastinum nach kranial und nutzt die Aorta als Leitstruktur. In Höhe des Schlüsselbeines zieht der Milchbrustgang in einem leichten Bogen nach links in die Zusammenführung der inneren Halsvene und der Schlüsselbeinvene. Der Mündungsbereich des lymphatischen Systems in den venösen Kreislauf wird

auch „Terminus“ genannt, der im Behandlungsablauf einer MLD eine besondere Stellung einnimmt.

Somit bildet das LGS im Gegensatz zum Blutkreislauf kein geschlossenes System, da es in den venösen Kreislauf endet. Mit seinen kontraktile Einheiten, den sogenannten „Lymphangionen“ wird die Lymphflüssigkeit mit einer langsamen Schlagfrequenz transportiert und hat im Vergleich zum Blutkreislauf keine „zentrale Pumpe“^{56, 58}.

Abbildung 3: Größenmorphologie des Lymphgefäßsystems (eigene Darstellung)



1.4.2 Prinzipien und Techniken der Manuellen Lymphdrainage

Die Manuelle Lymphdrainage (MLD) gehört zu den sanften Mobilisationstechniken im Bereich der Physiotherapie. Die „Art der Reizsetzung auf die menschliche Oberfläche“ spielt hierbei eine herausragende Rolle⁵⁷. Die Reizschwelle über die flächige Handauflage des Therapeuten soll so niedrig gewählt werden, dass es zu keiner Hyperämisierung des Hautgewebes kommen soll, so wie es bei der „Klassischen Massage“ erwünscht ist. Des Weiteren darf es nie zu einer Reizsetzung der Schmerzrezeptoren kommen; dementsprechend wird die MLD immer schmerzfrei durchgeführt und es soll durch die niedrige

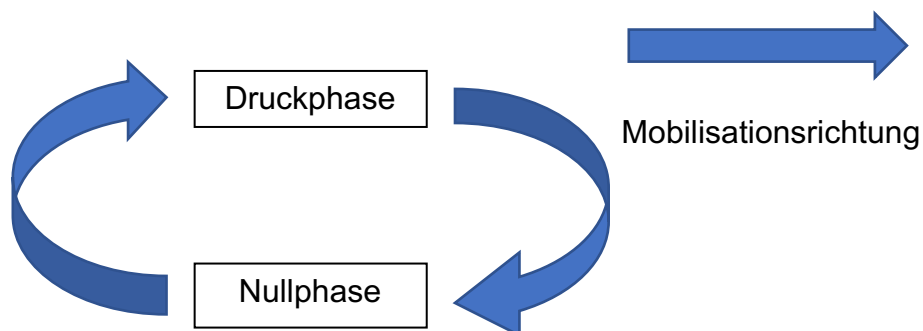
Reizsetzung der Mechanorezeptoren eine Schmerzlinderung bezweckt werden⁵⁸. Um jedoch einen Effekt auf die lymphvaskulären Strukturen zu haben, soll eine großflächige Mobilisierung der dermalen Hautschichten gegenüber der Subkutis stattfinden, sodass durch die Dehnreize eine Erhöhung der Schlagfrequenz, insbesondere der Lymphkolektoren erzielt wird. Das Prinzip der großflächigen Handauflage ermöglicht zum einen eine Umverteilung der interstitiellen Flüssigkeit in einem ödematisierten Gebiet, zum anderen eine Erhöhung des Gewebedrucks zur Förderung der Initiallymphe, sodass die lymphpflichtigen Lasten lokal reduziert werden⁵⁶⁻⁵⁸.

Aus diesen Grundprinzipien leiten sich die „vier Grundgriffe der MLD“^{41, 56} (nach Vodder) ab:

1. „Stehender Kreis“
2. „Drehgriff“
3. „Pumpgriff“
4. „Schöpfggriff“

Den vier Grundgriffen liegt in der technischen Ausführung eine Gemeinsamkeit zugrunde, dass ein kreisförmiger Wechsel zwischen einer Druck- bzw. Schubphase und einer Null- bzw. Entspannungsphase im Sekundenrhythmus erfolgt. Die Druckphase beschreibt in der Ausführung eines Halbkreises eine stufenlose Druckzunahme in Mobilisationsrichtung, während in der anschließenden Nullphase die stufenlose Druckabnahme kreisförmig in die Ausgangsposition eintritt. Alle Griffe wirken flüssigkeitsverschiebend, verstärken die Lymphbildung und erhöhen die Lymphtransportfähigkeit durch Anregung der Lymphangiomotorik^{56, 59}.

Abbildung 4: "Stehender Kreis" (eigene Darstellung)



Durch die Anatomie des LGS wird ein bestimmter Behandlungsaufbau einbezogen, um eine möglichst hohe Effizienz der MLD zu erzielen. Hier wird der Behandlungsaufbau am Beispiel der unteren Extremität gezeigt.

Begonnen wird mit der sogenannten „proximalen Vorbehandlung“⁵⁸, an dem Ort, wo topografisch das lymphatische in das venöse System einmündet, nämlich im proximalen Halsbereich, ungefähr kranial-lateral der Sternoklavikulargelenke. Ziel der proximalen Vorbehandlung ist es durch „Freiräumung“ des wichtigsten Lymphstammes (Ductus thoracicus) einen Sog auf die peripher gelegenen Strukturen, wie Lymphknoten und Lymphkollektoren zu setzen.

Nach der proximalen Vorbehandlung wird die sogenannte „Bauchtiefdrainage“ durchgeführt. Hierbei werden insbesondere die Mesenteriallymphknoten sowie der abdominelle Teil des Ductus thoracicus durch „tiefe Griffe“ direkt oder auch indirekt durch Atemtechniken stimuliert. Anschließend werden die sogenannten regionären Lymphknoten angeregt. Diese sind bedeutsam, da sie als regionale Lymphknotengruppe die Lymphe der unteren Extremität sammeln und weitertransportieren. Im Beispiel der unteren Extremität sind die regionären Lymphknoten die Lymphknotengruppe im Leistenbandbereich (Lymphonodi inguinales superficiales et profundi). Diese werden mit „stehenden Kreisen“ behandelt und „freigeräumt“, sodass ein kontinuierlicher Sogeffekt auf die Peripherie ausgelöst wird. Nun können gemäß des Kollektorenverlaufs eine flächige, abschnittsweise Ausarbeitung der Hautareale von proximal nach distal und wieder zurück begonnen werden. Hier finden insbesondere der Pump- und Schöpfgreif als sogenannte Extremitätengriffe ihren Platz⁵⁷. Aber auch Kombinationsgriffe aus einem Stehenden Kreis und Pumpgriffen oder die „tiefen Griffe“ zur Behandlung tiefer gelegener Kollektoren und Lymphknoten stehen dem geschulten Therapeuten zu Verfügung. Im Rahmen des Ablaufs sollte der Therapeut die ventrale als auch die dorsale Seite der Extremität behandeln und mit der Behandlung des Rumpfes und am Terminus abschließen. Hierfür wird je nach Befund der betroffenen Extremität eine Mindestbehandlungsdauer von 30 Minuten vorausgesetzt.

Die klassischen Indikationen der Manuellen Lymphdrainage sind⁵⁸:

- Lymphödeme (primärer und sekundärer Genese)

- Lipödeme (und Kombinationsformen, wie das Lipo-Lymphödem etc.)
- Phlebo-lymphostatische Ödeme
- Posttraumatische und postoperative Ödeme.

Eine absolute Kontraindikation der Manuellen Lymphdrainage ist die dekompensierte Herzinsuffizienz, da man die venöse Vorlast des Herzens durch zusätzliche lymphpflichtige Lasten erhöhen würde. Ein kardiales bedingtes Ödem wird nicht mit MLD behandelt, sondern z.B. medikamentös durch Diuretika beeinflusst. Darüber hinaus zählen akute Entzündungen durch pathogene Keime (Bakterien, Pilze, Viren) zu den absoluten Kontraindikationen.

1.5 Hypothesen und Ziel der Arbeit

Die Manuelle Lymphdrainage gilt als längst bewährte physiotherapeutische Technik in der Entstauungstherapie, vor allem in der Nachbehandlung von postoperativen Geschehen nach Brustkrebstherapien⁶¹⁻⁶⁴, Knie-Totalendoprothesen^{65,66} oder Patienten mit einer chronisch venösen Insuffizienz (CVI)⁶⁷. Die Kombination von Manueller Lymphdrainage, Kompressionstherapie und Bewegungstherapie sind bewährte Komponenten der komplexen Entstauungstherapie und sollten weiterhin in Bezug auf lymphödematisierte Krankheitsbilder auf Evidenz untersucht werden⁶⁸.

Bislang gibt es keine Studie, die eine Wirksamkeit der Manuellen Lymphdrainage (MLD) bei Patienten mit hämophiler Arthropathie (HA) belegt.

Ziel der vorliegenden Pilotstudie ist es, eine erste Grundlage zu schaffen, um mögliche Effekte der MLD bei chronischen Blutungsereignissen in Target Joints aufzuzeigen und inwiefern ein intrakapsulärer Abtransport von interstitiellen Entzündungsmediatoren bei HA-Patienten erzielt wird.

Es soll untersucht werden, ob die MLD einen Einfluss auf:

- die Schmerzsituation,
- das Bewegungsausmaß des Target Joints,
- den Hemophilia Health Joint Score (HJHS)
- den Reizzustand des Target Joints besitzt.

Mithilfe dieser Pilotstudie erhoffen wir uns eine Optimierung des Behandlungskonzepts der hämophilen Arthropathie, sodass betroffene Patienten von einer weiteren nicht-invasiven Therapiemethode bereichert werden können.

2. Studiendesign und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Cross-Over-Pilotstudie. Da in der Planung der klinischen Studie mit einer niedrigen Probandenzahl (Prävalenz der Hämophilie A/B, 1:10 000) zu rechnen war, bietet das Cross-Over-Design bei einer relativ niedrigen Fallzahl (im Vergleich zum klassischen Parallelgruppenversuch) die Wirksamkeit einer Therapiemethode zu untersuchen. Da jeder Proband dieselben Behandlungsperioden konsekutiv durchläuft und nur die Reihenfolge dieser Perioden variiert, dient der Patient als seine eigene Kontrolle. Das bedeutet, dass die Wirksamkeit eines Behandlungseffektes in einer intraindividuellen Kontrollmessung (Signifikanztest) gesichert werden kann. Um tatsächlich den Effekt einer Behandlung zu messen, muss zwischen den Perioden eine sogenannte „Auswaschphase“ (Wash-Out-Phase) geschaltet sein, um ggf. einen „Carry-Over-Effekt“ zu eliminieren. Dies bedeutet, dass der Proband eine zeitliche Pause nach einer Behandlungsperiode einhält, bevor die nächste Periode gestartet wird. Auf diese Weise kann ein „Nacheffekt“ aus einer vorherigen Periode in der statistischen Auswertung vernachlässigt werden. Unter Einhaltung dieser Vorgaben kann das „Risiko eines Fehlers der ersten und zweiten Art“ bei einem relativ kleinem Patientenkollektiv möglichst gering gehalten werden ⁷⁰.

Im Rahmen einer ambulanten Vorstellung im Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums Frankfurt a.M. wurden Patienten mit einer diagnostizierten Hämophilie A bzw. B auf eine mögliche Teilnahme an der Studie angesprochen. Im Vorgespräch wurde anamnestisch erhoben, ob bei den Patienten mindestens drei Blutungsereignisse in einem Gelenk im Zeitraum der letzten 6-12 Monate vorlagen, sodass ein sogenanntes Zielgelenk (Target Joint) festgelegt werden konnte. Bei Erfüllung dieses Hauptkriteriums, sowie das Vorliegen des Mindestalters von 18 Jahren und unterschriebener Einverständniserklärung wurden die Patienten in die klinische Studie eingeschlossen. Anschließend wurden die Patienten in einem Randomisierungsverfahren, das von der Hämostaseologie-Assistentin Fr. Haferland übernommen wurde, in zwei Gruppen zugeordnet. Der Studienteilnehmer wurde über ein Losverfahren

entweder zur Interventionsgruppe A oder zur Interventionsgruppe B zugewiesen. Aufgrund des relativ großen Umkreises des Rhein-Main-Gebiets organisierte man Kooperationen mit ambulanten Physiotherapiepraxen für diejenigen Patienten, die über 50 km entfernt vom Universitätsklinikum Frankfurt a.M. wohnten und von heimatnahen Physiotherapeuten behandelt wurden.

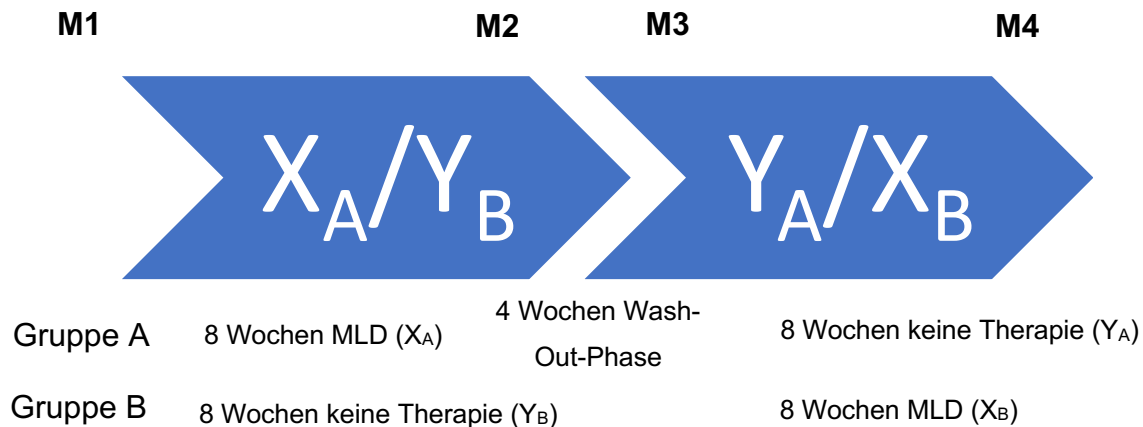
Der Fragebogen zur Hämophilie-Aktivitäten-Liste ⁶⁹ (HAL) und der Schmerzfragebogen für Erwachsene ¹⁰⁵ wurden vom Patienten ausgefüllt. Im Anschluss wurde ein erstes Messverfahren (M1 bzw. M3) durchgeführt und folgende Hauptparameter erhoben:

1. Abfragen der aktuellen Schmerzsituation (VAS),
2. Gelenkbeweglichkeit (ROM) über einen Goniometer,
3. Gelenkstatus über den Hemophilia Health Joint Score-Bogen (HJHS)
4. Reizzustand des Target Joints über eine Wärmebildaufnahme (Infrarotkamera).

Die Cross-Over-Studie war so konzipiert, dass in Periode 1 der Interventionsgruppe A mit der 8-wöchigen MLD-Behandlung und anschließender „Wash-Out-Phase“ von 4 Wochen gestartet wurde. Dann folgte Periode 2, mit ebenfalls acht Wochen, in denen keine Therapie stattfand. Die Interventionsgruppe B wurde in umgekehrter Reihenfolge der Perioden behandelt.

Beim Patientenkollektiv wurden die obengenannten Parameter direkt vor und nach den Perioden 1 und 2 untersucht, d.h. es existierten für jeden Patienten vier Messzeitpunkte (M1-M4):

Abbildung 5: Cross-Over-Studiendesign (eigene Darstellung)



Alle Ergebnisse wurden schriftlich dokumentiert, digital gespeichert und anschließend statistisch ausgewertet. Die Dokumentation (VAS und ggf. besondere Vorkommnisse) der externen Physiotherapiepraxen wurde jeweils vor den einzelnen Messzeitpunkten elektronisch übermittelt und in die Register übertragen.

2.2 Aufklärung und Einverständnis der Patienten

Im Rahmen der Studienteilnahme wurden alle Patienten von ärztlicher Seite aufgeklärt. Die Aufklärung beinhaltete die Freiwilligkeit, den Nutzen und die Bedeutung der klinischen Pilotstudie, sowie die Risiken, die sich aus der Teilnahme ergeben könnten. Es wurden insbesondere auf die Durchführung der Manuellen Lymphdrainage, den zeitlichen Umfang der Studie und die Pseudonymisierung der erhobenen Daten und der anonymisierten Verwendung hingewiesen.

Alle Patienten hatten die Möglichkeit, noch offene Fragen mit einem Studienarzt bzw. mit dem Untersuchenden zu klären. Auch die Option eines Widerrufs der Teilnahme, sowie die ärztliche Schweigepflicht, wurden im Rahmen der Studienaufklärung erläutert.

Diese Aufklärung wurde schriftlich dokumentiert und alle Patienten erhielten einen Informationsbogen. Ein positives Votum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt a.M. unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Harder lag unter der Nummer 502/15 vor.

2.3 Patienten

In die Pilotstudie sollten insgesamt 20 Patienten eingeschlossen werden, n = 10 Patienten je Interventionsgruppe A und B.

Einschlusskriterien:

- Alter: mindestens 18 Jahre
- Gesicherte Hämophilie A/B
- Mindestens ein Target Joint, hervorgerufen durch rezidivierende Blutungsereignisse
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Alter: unter 18 Jahre
- Keine Hämophilie und keine Target Joints
- Keine Einverständniserklärung, fehlendes Vermögen der Patienteninformation zu folgen
- Operationen, die kürzer als sechs Wochen zurückliegen
- Patienten mit einer dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz

Bei Auftreten eines Blutungsereignisses während einer laufenden Studienperiode wurden die Patienten von der Studie herausgenommen, die bis dahin gesammelten Daten konnten jedoch für die statistische Auswertung genutzt werden. Dies galt auch bei einem freiwilligen Ausscheiden aus der Studie. Alle Patienten behielten ihre prophylaktische Gabe der intravenösen Gerinnungssubstitution.

2.4 Praktische Durchführung der Manuellen Lymphdrainage

Um eine MLD-Behandlung möglichst effizient zu gestalten, sollte neben der Berücksichtigung der Grundprinzipien und Techniken einem definierten Grundaufbau gefolgt werden. Bei sämtlichen MLD-Behandlungen liegt der Patient in der Rückenlage, ggf. mit einer Unterlagerung im Knie- oder Fußbereich. Hier wird beispielhaft die Behandlung eines Target Joints an der unteren Extremität erklärt:

1. Proximale Vorbehandlung am Terminus
2. Anregen der klavikularen und zervikalen Lymphknotengruppen
3. Passiv, assistives und aktives Bewegen des Schultergürtels durch Schulterkreisen
4. Nochmalige Ausarbeitung des Terminus
5. Anregen der para- und retrosternalen Lymphknotengruppe
6. MLD-Griffe am unteren Rippenbogen
7. Bauchtiefdrainage durch Atemtechniken und tiefen Griffen am Ductus thoracicus und Mesenteriallymphknoten
8. Anregen der regionären Lymphknotengruppe im Leistenbandverlauf
9. Flächige Ausarbeitung der ventralen Oberschenkelkollektoren
10. Tiefe Griffe in der Ischiokruralen Loge und im Poplitealbereich
11. Ausarbeitung des ventralen Kniegelenksbereich
12. Pumpgriffe am gesamten Unterschenkelbereich
13. Stehende Kreise perimalleolär
14. Flächige Ausarbeitung des Fußrückens und des Zehenbereichs
15. Sämtliche Griffwiederholungen in umgekehrter Reihenfolge bis zurück zur proximalen Vorbehandlung am Terminus

Der Bereich des Target Joints wird entsprechend länger und intensiver behandelt. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt ca. 30 Minuten.

Bei der Behandlung eines Target Joints in der oberen Extremität sind die Punkte 1.-4. identisch. Da die Bauchtiefdrainage nicht nötig ist, wird wie folgt gearbeitet:

5. Anregen der axillären Lymphknoten
6. Ausarbeitung des seitlichen Oberarmbündels über den Deltoidbereich zum Terminus
7. Behandlung der tiefen Kollektoren im Sulcus bicipitalis
8. Ausarbeitung der kubitalen Lymphknoten sowie des gesamten Ellenbogenbereichs
9. Pumpgriffe am gesamten Unterarm
10. Flächige Ausarbeitung des Handrückens und des Fingerbereichs
11. Ausarbeitung der Palmarfläche nach dorsal
12. Sämtliche Griffwiederholungen in umgekehrter Reihenfolge bis zurück zur proximalen Vorbehandlung am Terminus

Auch hier wird der Bereich des Target Joints entsprechend länger behandelt.

Die gesamte Behandlungsdauer beträgt ca. 25-30 Minuten.

Die Manuelle Lymphdrainage wird von examinieren Physiotherapeuten mit dem Fortbildungszertifikat „Manuelle Lymphdrainage“ und von Auszubildenden der Physiotherapie mit dem Nachweis der Teilnahme am „MLD-Kurs“ (40 Unterrichtseinheiten) durchgeführt.

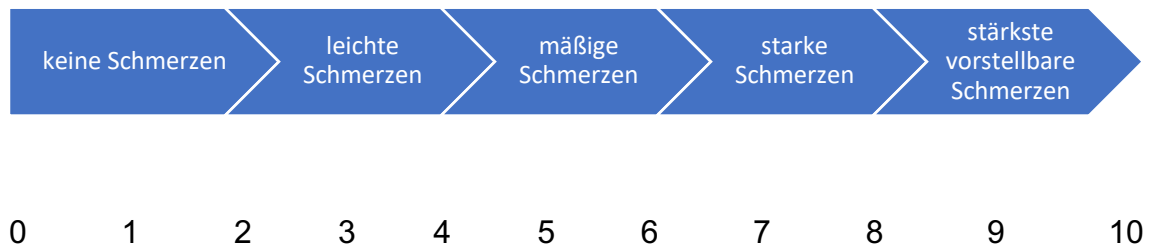
2.5 Untersuchungsparameter

2.5.1 Hauptparameter

2.5.1.1 Schmerz

Die Visuelle Analogskala (VAS) wurde benutzt, um die aktuelle subjektive Schmerzsituation („Schmerzstärke“) des Patienten bezüglich des Target Joints zu ermitteln. Anhand einer Verschiebskala von „keine Schmerzen“, „leichte Schmerzen“, „mäßige Schmerzen“, „starke Schmerzen“ bis „stärkste vorstellbare Schmerzen“ konnte der Patient manuell sein subjektiv eingeschätztes Empfinden angeben. Um ein statistisch verwertbares Ergebnis für den Untersucher zu erzielen wurde der VAS-Wert in eine numerische Skala übersetzt, die die visuellen Werte auf der Rückseite der Skala in lineare numerische Werte übersetzt. Hierbei sind die Zahlen numerisch von 0 („keine Schmerzen“) bis 10 („stärkste vorstellbare Schmerzen“) angegeben. Bei der Erhebung der VAS ist es wichtig, die Fragestellung in Bezug auf die aktuelle Schmerzsituation des jeweiligen Target Joints zu setzen. („Wie stark beurteilen Sie die aktuelle Schmerzhaftigkeit in ihrem rechten Knie (Target Joint) auf der Schmerzskala?“) Daraufhin wird der Patient aufgefordert die Verschiebeskala auf den Wert der aktuellen Schmerzstärke zu bewegen. Nun nimmt der Untersucher das Tool an sich und kann durch Umdrehen den numerischen Wert der NAS ablesen und dokumentieren.

Abbildung 6: Visuelle Analogskala (VAS, eigene Darstellung)



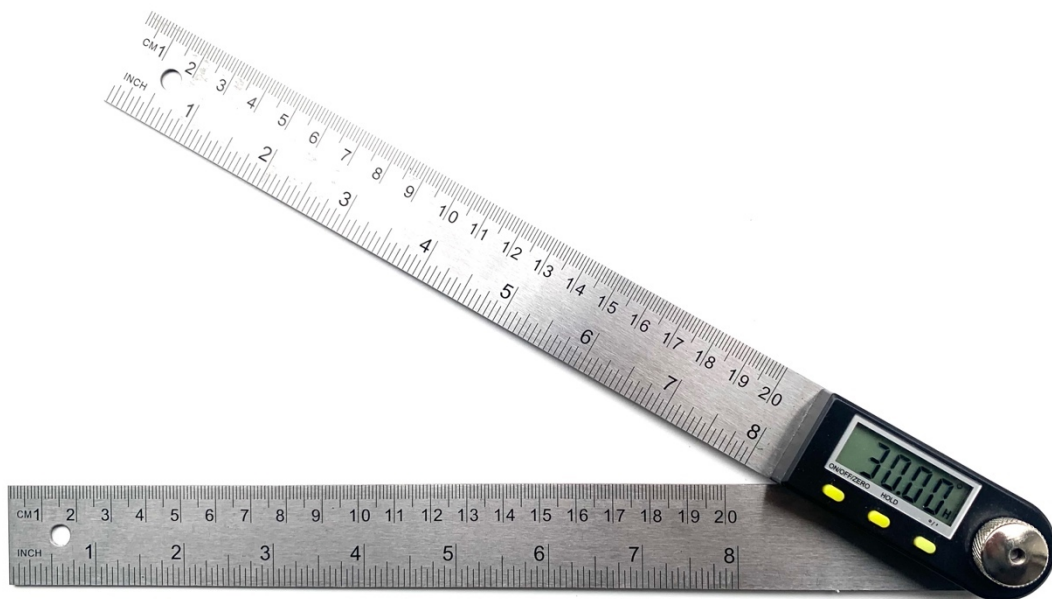
2.5.1.2 Gelenkbeweglichkeit

Das Bewegungsausmaß (Range of Motion, ROM) eines Gelenks wurde mittels (digitalen) Goniometer gemessen. Je nach Gelenk wurden Hilfslinien auf der Haut des Patienten markiert, um möglichst ein genaues Bewegungsausmaß zu erfassen. Das Goniometer hat zwei Schenkel, einen statischen und einen dynamischen Schenkel. In der Ausgangsstellung liegen die beiden Schenkel in einer (gedachten) parallelen Linie zu den Längsachsen der Gelenkpartner. Nach Anlage des Goniometers am Drehpunkt des zu bewertenden Gelenks wurde der Patient aufgefordert, seinen Extremitätenabschnitt aktiv in die geforderte Bewegungsrichtung im Sinne einer Flexion bzw. Extension zu bewegen. Nach Erreichen des dem Patienten möglichen Bewegungsausmaßes wurde der dynamische Schenkel des Goniometers wiederum parallel zur Knochenlängsachse des bewegten Gelenkpartners eingestellt und die Winkelveränderung auf der eingezeichneten Skala bzw. am LCD-Bildschirm des Goniometers abgelesen und in Gradzahlen mit einer Nachkommastelle auf- bzw. abgerundet dokumentiert.

Tabelle 3: Normwerte Gelenkbeweglichkeit

Target Joint	Extension	Flexion
Oberes Sprunggelenk	20-30° (Dorsalextension)	50-60° (Plantarflexion)
Knie	0-5°	130-140°
Ellenbogen	5-10°	150-160°

Abbildung 7: Digitaler Goniometer (eigenes Fotoarchiv)



2.5.1.3 Hemophilia Joint Health Score

Der Hemophilia Joint Health Score (HJHS 2.1)⁷¹ ist ein international validiertes Tool zur Beurteilung des Gelenkstatus (Ellenbogen-, Knie- und oberes Sprunggelenk) eines an Hämophilie erkrankten Patienten. Der HJHS wurde von der International Prophylaxis Study Group (IPSG) etabliert und dient nicht nur Physiotherapeuten als Objektivierung ihres Behandlungsergebnisses, sondern findet sich durch seine hohe Test-/Retest-Reliabilität in vielen klinischen Studien bei Patienten mit einer hämophilen Arthropathie⁷². In der klinischen Untersuchung des betroffenen Target Joints werden folgende Parameter (in Punkten) mit beschreibenden Charakteristika (ohne Punkte) erhoben:

- *Schwellung*: 0 = keine, 1 = leicht, 2 = moderat, 3 = stark ; Beschreibung: keine (K), aufgedunsen (A), schwammig (S), gespannt (g) ; Orientierungspunkte: sichtbar (S), partiell sichtbar (PS), nicht sichtbar (NS), nicht palpierbar (NP) ; Anmerkungen: Umfangsmessung (U) in cm.

- *Schwellungsdauer*: 0 = keine Schwellung oder < 6 Monate, 1 = > 6 Monate ; Angabe der Monate
- *Muskelatrophie*: 0 = keine, 1 = leicht, 2 = stark ; Anmerkung: verminderte Kontur, Muskelverflachung, ausgeprägter Schwund
- *Krepitation bei Bewegung*: 0 = keine, 1 = leicht, 2 = stark, Angaben: hörbar (H), palpierbar (P), leicht (L), stark (S)
- *Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit*: 0 = < 5°, 1 = Verlust von 5 bis 10°, 2 = Verlust von > 20° ; Angaben: Messung in Rückenlage, im Sitzen
- *Gelenkschmerzen*: 0 = keine Schmerzen im gesamten aktiven Bewegungsschmerz, 1 = nur Schmerzen bei sanfter Druckanwendung oder Palpieren, 2 = Schmerzen im gesamten aktiven Bewegungsbereich
- *Kraftgrad*: obere Extremität: 0 = Halten der Testposition gegen maximalen Widerstand, 1 = Halten der Testposition gegen moderaten Widerstand, 2 = Halten der Testposition gegen die Schwerkraft, 3 = Bewegen der Extremität bei eliminiertes Schwerkraft, 4 = geringfügige oder keine Muskelkontraktion, NE = nicht evaluierbar ; untere Extremität: Bewertung nur für die Plantarflexion) 0 = 4-5 Fersenhebungen, 1 = 2-3 Fersenhebungen, 2 = Ausreichende Plantarflexion bis zum Anheben der Ferse, 3 = Ausführung der Plantarflexion bei eliminiertes Schwerkraft, 4 = geringfügige oder keine Muskelkontraktion
- *Ganganalyse*: Beurteilung der Gangfähigkeiten (Gehen, Treppensteigen, Laufen, Hüpfen auf einem Bein): 0 = alle Fähigkeiten liegen im Rahmen des Normalbereichs, 1 = eine Fähigkeit liegt nicht im Rahmen des Normalbereichs, 2 = zwei Fähigkeiten liegen nicht im Rahmen des Normalbereichs, 3 = drei Fähigkeiten liegen nicht im Rahmen des Normalbereichs, 4 = vier Fähigkeiten liegen nicht im Rahmen des Normalbereichs, NE = nicht evaluierbar ; Beobachtung: N (Normal), H (Hinken), GZ (Gehen auf Zehenspitzen), GSF (Gehen auf der Seite des Fußes), US (ungleiche Schritte), KA (kein Abstoßen), AGV (abnorme Gewichtsverlagerung), FNA (Fuß nach außen verdreht), KF (kein Fersenaufsatz), VFA (vorzeitige Fersenabhebung), EKS (eingeschränkte Kniestreckung), KÜ (Knieüberstreckung)

- *Besonderheiten in der axialen Ausrichtung:* Valgus-/ Varusstellung im Knie bzw. oberen Sprunggelenk eines Gelenks ; Angabe der Gradzahl

Technische Hilfsmittel wie ein Maßband, ein Winkelmesser oder auch eine Videokamera zur Ganganalyse erleichtern die Befunderhebung. Jedes Item wird mit einer entsprechenden Punktzahl (meist 0-4 Punkte) bewertet, sodass ein schwer betroffenes Gelenk mit einer höheren Punktzahl und ein weniger schwer betroffenes Gelenk mit einer niedrigeren Punktzahl korreliert. In der Gesamtsumme kann eine Punktzahl zwischen 0-124 errechnet werden ⁷³. Das Target Joint wurde im Seitenvergleich untersucht, sodass ein maximaler Score von 42 Punkten vergeben werden konnte. Andere betroffene Gelenke wurden nicht berücksichtigt.

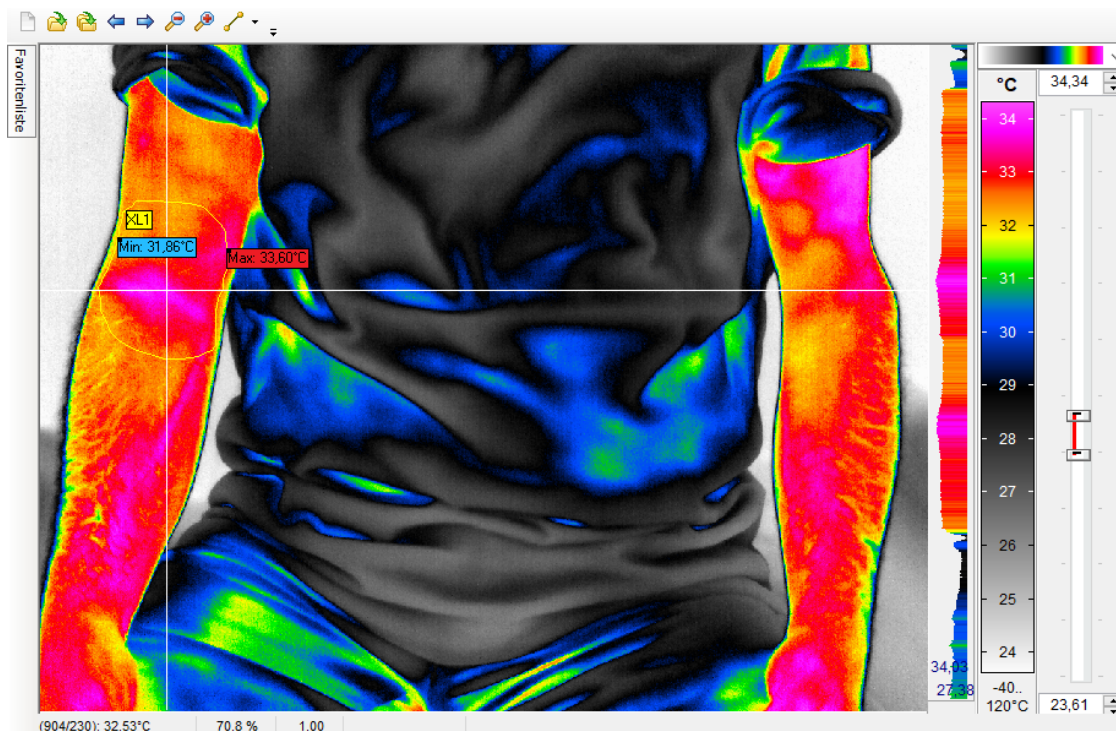
2.5.1.4 Infrarotthermografie

Wärme ist neben Rötung, Schwellung, Schmerz und Funktionsverlust eines der fünf klassischen Entzündungszeichen. Entzündungsprozesse spielen eine zentrale Rolle in den pathophysiologischen Prozessen blutungsbedingter Gelenkschädigungen ¹⁸. Die Infrarotthermografie (IRT) ist ein Verfahren, das eine schnelle, kontaktlose und somit nicht-invasive Messung der Körperoberflächentemperatur ermöglicht. Mit einem Thermografiesystem wird die von der Haut abgestrahlte Wärme (Infrarotstrahlen) detektiert und anschließend über eine Berechnung der emittierten Infrarotstrahlen in einen Temperaturwert umgewandelt ⁷⁴. Das Kamerasystem visualisiert dabei radiometrische Daten über die Erstellung eines Thermogramms des untersuchten Objektes auf der Grundlage des Planck'schen Strahlungsgesetzes ⁷⁵. Durch dieses optische Messverfahren wird eine Beurteilung der aktuellen Entzündungssituation in den Target Joints der Hämophilie-Patienten vor und nach den MLD-Behandlungssequenzen möglich.

Bei den Studienpatienten werden in einem standardisiertem Messverfahren IR-Bildaufnahmen mit einer Wärmebildkamera VarioCAM® HDx bau 625 (Firma InfraTec GmbH, Dresden ⁷⁶) des jeweiligen Target Joints erstellt. Der Spektralbereich betrug 7-14 µm bei einer Temperrauflösung bis 0,03 K. Nach Entkleiden des jeweiligen Extremitätenabschnittes wurde der Proband erst nach 10-minütiger Gewöhnung an die Raumtemperatur (durchschnittlich ca. 22°

Celsius) vermessen. Eine Aufnahmesequenz von der Vorder- und Rückseite des Target Joints erfolgte im Abstand von 50 cm, eine Aufnahme beider Extremitäten im Seitenvergleich wurde im Abstand von 100 cm durchgeführt. Die gesammelten Daten wurden mit dem Softwareprogramm IRBIS 3 plus® importiert und ausgewertet. In der Evaluation der Infrarotdateien wurde die Durchschnittstemperatur eines polygonal definierten Messbereichs (relativ genaue Definition eines zweidimensionalen Messbereichs⁷⁷) vor und nach den Interventions- bzw. Nicht-Interventionsperioden vermessen und dokumentiert.

Abbildung 8: Darstellung der Durchschnittstemperatur eines polygonal definierten Messbereichs am Beispiel Ellenbogen (Irbis 3 plus®, eigenes Fotoarchiv)



2.5.2 Nebenparameter

2.5.2.1 Der Schmerzfragebogen für Erwachsene

Um ein detailliertes Abbild der gegenwärtigen Schmerzsymptomatik bei Hämophilie-Patienten zu erfassen wurde ein Schmerzfragebogen speziell für Erwachsene¹⁰⁵ entwickelt. Der Fragebogen dient dem Untersucher als rein

qualitative Aussage über (Gelenk-) Schmerzen für ein etwaiges therapeutische Handeln oder Einleitung von weiteren diagnostischen Maßnahmen. Die wichtigsten Items des Schmerzfragebogens beinhalteten die Abfrage der Schmerzintensität (NAS 0-10), Schmerzqualität (stechend, brennend, dumpf), Zeitpunkt des Schmerzes (ständig, beim Aufstehen, bei Belastung), Schmerzdauer im Bereich des Target Joints , Ergreifen von Maßnahmen (Faktorenkonzentrat, Schmerzmedikamente, Physiotherapie, Übungen zu Hause, orthopädische Hilfsmittel und Sonstiges) und Beeinträchtigung der Schmerzen im Alltag (Likert-Skala 0-10).

In der vorliegenden Studie wurde der Schmerzfragebogen als zusätzliches Anamnesetool hinzugezogen, um ggf. nach Faktoren, die die Studie beeinflussen könnten (z.B. die übermäßige Einnahme von Schmerzmitteln oder ein Blutungsereignis) zu screenen. Die abgefragten Items wurden statistisch nicht ausgewertet.

2.5.2.2 Hämophilie-Aktivitäten-Liste (HAL)

In einigen klinischen Studien wird die Hämophilie-Aktivitäten-Liste (HAL) ⁶⁹ für die Beurteilung des Aktivitätsniveau eines Hämophilie-Patienten genutzt. Der Fragebogen umfasst die Abfrage subjektiver Einschränkungen des Alltags im vergangenen Monat aufgrund der Hämophilie. In einer Likert-Skala („nicht durchführbar“ über „immer“, „meistens“, „manchmal“, „selten“ oder „nie“) werden vom Patienten Alltagsfunktionen, wie z.B. „Gehen von kurzen und langen Strecken“ oder „Treppen hinauf- oder hinabsteigen“ eingeschätzt, die einer entsprechenden Punktzahl zugeordnet werden. Neben den Einschränkungen auf der Funktionsebene werden neben den Limitierungen auf gesellschaftlicher Partizipationsebene („Sport treiben“, oder „Ausgehen ins Theater/Museum/Kino/Bar“) auch der Gebrauch von Hilfsmitteln („spezielle Anpassungen des Autos“ oder auch die Verwendung von „Gehstützen/Rollator“) aufgelistet. Die Items werden abhängig von der Aussage „immer“ bis „nie“ ordinal-skaliert bepunktet, ein hoher Score (maximale Punktzahl von 252) entspricht dabei einem Patienten mit hohem Aktivitätsniveau, während ein niedriger Score (minimale Punktzahl von 42) für einen schwer betroffenen Patienten mit erheblichen Einbußen im alltäglichen Leben spricht ⁶⁹.

Die HAL diene in dieser Studie als anamnestisches Dokument und zur Einschätzung der körperlichen Beeinträchtigung, um ggf. ein interindividuelles Ungleichgewicht in den Gruppen zu registrieren.

2.6. Auswertung der Daten und Statistik

Die Verwaltung der Studiendaten erfolgte mit der Software Microsoft Excel® Office 365 (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim).

Hauptzielgrößen sind die Veränderung (ausgedrückt als Differenz) der VAS (umgewandelt in die NAS), der ROM, des HJHS-Scores und der Mittelwerte der oberflächlichen Gelenktemperaturen vor und nach den Behandlungsperioden bzw. Nicht-Behandlungsperioden der beiden Gruppen.

Ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen gibt, soll mittels Cross-Over-Analyse (Grizzle-Modell⁷⁸) in BiAS geprüft werden. Falls nicht von Normalverteilungsannahmen ausgegangen werden kann wird der entsprechend nicht-parametrische Ansatz nach Koch⁷⁹ verwendet (s.u.).

Dieser statistische Test wird zweiseitig und zu einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

Für die Fallzahlschätzung wird von einem Signifikanzniveau von 5% ausgegangen und es wird eine Teststärke von 80% angestrebt. Weiterhin wird von einem Unterschied von mindestens 10 ausgegangen, einer Standardabweichung der Differenzen „A-B“ von maximal 15 und einem Korrelationskoeffizienten der Behandlungen von $\rho = 0.5$.

Unter diesen Annahmen sind mindestens 10 Patienten je Interventionsgruppe erforderlich, um die angestrebte Teststärke von 80 % zu erreichen.

Bei einer nicht normalen Verteilung der Messwerte oder bei ordinalskalierten Scores (VAS und HJHS) wird wie folgt vorgegangen:

1. Untersuchung ob Carry-Over-Effekte vorliegen
 - a. Test ob sich 1. Placebo-Effekte und 2. Behandlungseffekte zwischen den beiden Gruppen unterscheiden, hierzu wird der Mann-Whitney-U- Test⁸⁰ angewendet.

2. Falls Carry-Over-Effekte vorliegen:
 - a. Vergleich der 1. Periode als einfacher 2-Gruppen-Vergleich mit dem Mann-Whitney-U-Test.
3. Falls keine Carry-Over-Effekte vorliegen:
 - a. Test, ob sich intraindividuelle Differenzen von 0 unterscheiden (mittels Wilcoxon-Matched-Pairs-Test⁸⁰)

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von Mai 2016 bis August 2018 konnten insgesamt 14 Patienten (14 männliche, 0 weibliche) im Hämophiliezentrum der Goethe-Universitätsklinik Frankfurt a.M. in die Studie eingeschlossen werden. Alle Patienten hatten eine Hämophilie, davon 78,6 % Hämophilie A (100% schwere Hämophilie) und 21,4 % Hämophilie B (66,7 % schwere Hämophilie B, 33,3 % mittelschwere Hämophilie B). Hier ist zu erwähnen, dass alle teilnehmenden Studienpatienten ihre regelmäßige intravenöse Gerinnungsprophylaxe beibehielten.

Das Alter der Patienten in beiden Gruppen reichte von 18 bis 66 Jahre, das durchschnittliche Alter in beiden Gruppen betrug 37,2 Jahre ($\pm 12,5$ Jahre), wobei Gruppe B im Median 6 Jahren älter war. Das Aktivitätsniveau auf Grundlage der Hämophilie-Aktivitäten-Liste (HAL) war annähernd gleich hoch (Gruppe A: im Median 191 Punkte, Gruppe B: im Median 200 Punkte von 252 zu erreichenden Punkten).

Unter den Target Joints war das obere Sprunggelenk (OSG) im Patientenkollektiv mit 64,3 % am meisten vertreten, dann folgte das Ellenbogengelenk mit 21,4 % und schließlich das Kniegelenk mit 14,3 %. Es besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen der Hämophilie-Form, ihrer Krankheitsschwere, dem Alter und der klinischen Symptomatik der Hämophilie-Probanden bezüglich der Schmerzsituation, HJHS und des HAL.

Tabelle 4: Patientenkollektiv

	Gruppe A + B	Gruppe A	Gruppe B
Fallzahl [n]	14	7	7
Alter [Ø Jahre]	37,2	33,3	41,1
Altersunterschied [medianes Alter ±SD]	6±12,5	33±9,17	39±14,03
Hämophilie A [%]	78,6	35,7	42,8
Hämophilie B [%]	21,4	14,3	7,1
OSG [%]	64,3	35,7	28,6
Ellenbogengelenk [%]	21,4	14,3	7,1
Knie [%]	14,3	7,1	7,1
HAL [Pkte. im Median]	195	191	200
HAL [±SD]	± 38,47	± 44,11	± 33,41
Studienabbruch [n]	2	0	2
MLD-Behandlungen von ext. PT-Praxen [n]	3	1	2

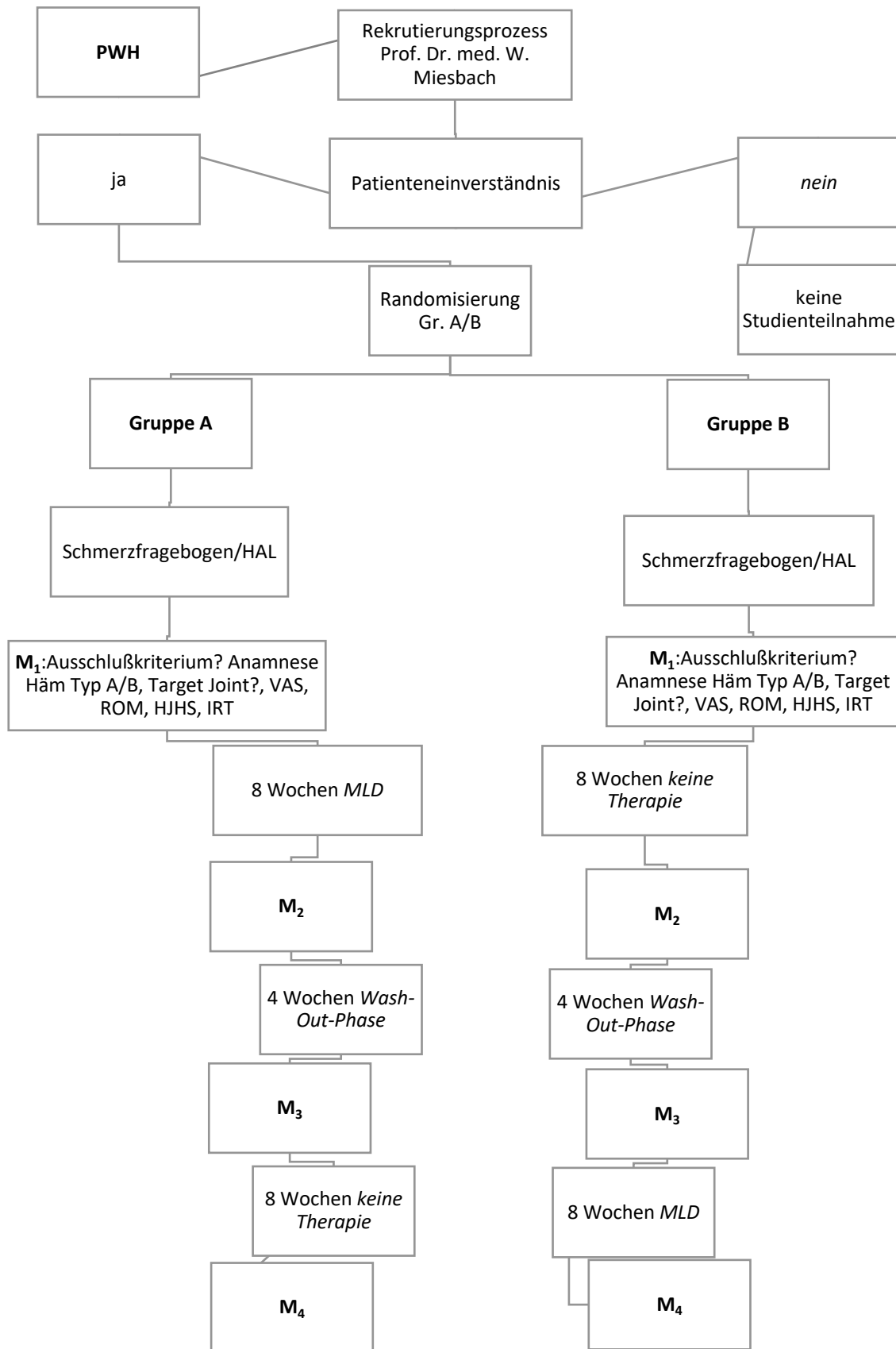
Die Fallzahl von 20 Patienten für ein Signifikanzniveau von 5 % und der angestrebten Teststärke von 80 % konnte nicht erreicht werden, da im geplanten Untersuchungszeitraum (05/2016 bis 08/2018) nur n = 7 in Interventionsgruppe A und B rekrutiert werden konnten.

Die Fallzahl von n=14 erlaubt es in den statistischen Auswertung deskriptive Angaben und Einzelfallanalysen bezogen auf die Behandlungsperiode (X_A und X_B) zu tätigen.

In Gruppe B gab es zwei Studienabbrüche: ein Abbruch wegen einer erfolgten Gelenkblutung (spontane Blutung) und ein Studienabbruch ohne Angabe von Gründen. Die gesammelten Studiendaten der Studienabbrecher konnten bei der Statistikberechnung teilweise berücksichtigt werden.

Die praktische Durchführung der Manuellen Lymphdrainage fand bei elf Patienten im Universitätsklinikum in Frankfurt a.M. statt, drei Patienten wurden in kooperierenden ambulanten Physiotherapie-Praxen behandelt.

Abbildung 9: Studienpathway



3.2 Hauptparameter

3.2.1 Schmerz

Die aktuelle Schmerzsituation wurde an insgesamt vier Messzeitpunkten in Form der VAS und des Schmerzfragebogens abgefragt. Bezogen auf die erreichte Fallzahl ($n_A=7$, $n_B=5$) zeigte die MLD eine signifikante Wirksamkeit auf den Parameter „Schmerz“ ($p < 0,003^*$): eine mittelgradige ($n=2$) bis deutliche ($n=6$) Schmerzreduktion wurde von 66,7 % der Patienten ($n=8$) nach der Behandlungsperiode angegeben, wobei der Schwellenwert bei -2 Pkte. in der VAS lag (siehe Erläuterung). Eine leichte ($n=2$) bis keine ($n=1$) Schmerzreduktion (0-1 in der VAS) werden von 33,3 % der Patienten ($n=3$) nach der Behandlungsperiode berichtet. Es bestanden keine Hinweise auf Carry-Over-Effekte ($p = 1,0$ bzw. $p > 0,05$).

In der Gruppenauswertung reduzierte sich im Median die Schmerzsituation um 2,5 Pkte., wobei Gruppe A (-3 Pkte.) im Vergleich etwas mehr profitierte als Gruppe B (0 Pkte.). In der Nicht-Behandlungsperiode der Gruppe B zeigt sich die Tendenz einer leichten Schmerzzunahme (VAS +1 im Median).

Die MLD-Behandlung deutet auf einen signifikanten Effekt auf das subjektive Schmerzempfinden bei Patienten mit hämophiler Arthropathie hin.

Tabelle 5: Visuelle Analogskala (VAS)

	Gruppe A + B	Gruppe A	Gruppe B
Δ VAS (median) (X_A bzw. X_B)	-2,5	-3	0
Δ VAS (median) (Y_A bzw. Y_B)	+1	+2	-0,5

Erläuterung:

X_A : Behandlungsperiode für Gruppe A, X_B : Behandlungsperiode für Gruppe B;

Y_A : Nicht-Behandlungsperiode für Gruppe A, Y_B : Nicht-Behandlungsperiode für Gruppe B

ein negatives Vorzeichen in der NAS bedeutet Schmerzreduktion
deutliche Schmerzreduktion ab -3, leichte Schmerzreduktion = -2,
kaum Schmerzreduktion = -1, keine Schmerzreduktion = 0

* Cross-Over-Berechnung via nichtparametrischer Analyse nach Koch ⁷⁹

3.2.2 Gelenkbeweglichkeit

Die Differenzen für die jeweiligen Gelenkrichtungen Extension bzw. Flexion wurden dokumentiert und in der Gesamtwertung in der nicht-parametrischen Analyse nach Koch ⁷⁹ errechnet.

In der Auswertung aller Target Joints ließen sich geringfügige eine Änderungen für die Extension ($p=0,202$) und die Flexion ein ($p=0,010$) beobachten. Carry-Over-Effekte konnten mit einem $p=0,073$ bezüglich der Extension und mit einem $p=1,0$ für die Flexionsbewegung ausgenommen werden. Die Änderungen der ROM der Target Joints wurden anschließend einzeln ausgewertet.

Betrachtet man die einzelnen Target Joints im Behandlungszeitraum erreicht das OSG eine mediane Änderung um $1,88^\circ$ in die Extensionsrichtung, während sich die Flexion um $3,83^\circ$ steigerte. Das Knie änderte sich um $0,35^\circ$ in die Extension, die Flexion vergrößerte sich um $4,25^\circ$ im Behandlungszeitraum. Das Ellenbogengelenk modifizierte sich geringfügig um $0,73^\circ$ in die Extension sowie um $0,25^\circ$ in die Flexion.

In der Gesamtauswertung der einzelnen Target Joints gab es keine klinisch relevanten Änderungen der Gelenkbeweglichkeit. Dabei wurde nach Soucie et al. eine Änderung von 5° als klinisch bedeutsam festgelegt ⁸¹.

Bezogen auf die Behandlungsperiode konnte bei $41,6\%$ ($n = 5$) der Patienten eine Änderung der Gelenkbeweglichkeit $\geq 5^\circ$ (klinische Relevanz) gemessen werden.

Tabelle 6: Range of Motion (ROM)

	OSG	Knie	Ellenbogen
Δ ROM Ext (median) ($X_A/Y_A + X_B/Y_B$)	$0,58^\circ$	$3,43^\circ$	$0,05^\circ$
Δ ROM Flex (median) ($X_A/Y_A + X_B/Y_B$)	$0,7^\circ$	$2,36^\circ$	$0,98^\circ$
Δ ROM Ext (median) (X_A bzw. X_B)	$1,88^\circ$	$0,35^\circ$	$0,73^\circ$
Δ ROM Flex (median) (X_A bzw. X_B)	$3,83^\circ$	$4,25^\circ$	$0,25^\circ$
5°-Threshold [n] (X_A bzw. X_B)	3	1	1

Erläuterung:

X_A : Behandlungsperiode für Gruppe A, X_B : Behandlungsperiode für Gruppe B;

Y_A : Nicht-Behandlungsperiode für Gruppe A, Y_B : Nicht-Behandlungsperiode für Gruppe B

ein negatives Vorzeichen in der ROM bedeutet Bewegungsverlust

Threshold: Schwellenwert für klinische Relevanz bezüglich der Gelenkbeweglichkeit

* Cross-Over-Berechnung via nichtparametrischer Analyse nach Koch ⁷⁹

3.2.3 Hemophilia Health Joint Score

Im HJHS (Version 2.1) ließen sich folgende Ergebnisse festhalten: In der Cross-Over Analyse errechnete sich ein $p=0,017$ bezüglich des Haupteffektes der MLD, Nacheffekte konnten mit einem $p=0,639$ ausgeschlossen werden. Bei einem maximal möglichen Score von 42 Punkten ermittelte man für den gesamten Zeitraum eine Reduktion für beide Gruppen um insgesamt -1,25 Pkte. im Median, wobei Gruppe A mit -1,5 Pkte. gegenüber Gruppe B mit -1 Pkt. abschnitt.

In der Behandlungsperiode reduzierte sich der Score des HJHS in beiden Gruppen um jeweils -3 Pkte.

In der intraindividuellen Auswertung wurde bei 58,3 % ($n=7$) der Patienten eine Reduktion zwischen -3 und -6 Pkte. gemessen, während man bei 8,3% ($n=1$) der Patienten eine Zunahme des Scores (um 3 Pkte.) im Behandlungszeitraum feststellte. Hier kann man auf einen positiven Effekt der MLD auf den Gesamtscore des HJHS schließen.

Bezüglich des Scores im Item „Gelenkschmerzen“ konnte postinterventionell eine Reduktion von mindestens -1 Pkt. (max. -2 Pkte.) bei 58,3% der Patienten ($n=7$) verzeichnet werden, was wiederum ein Hinweis auf einen schmerzlindernden Effekt der MLD hindeutet.

Tabelle 7: Hemophilia Joint Health Score (HJHS)

	Gruppe A + B ($n= 12$)	Gruppe A ($n=7$)	Gruppe B ($n=5$)
Δ HJHS (median) ($X_A/Y_A + X_B/Y_B$) [Pkte.]	-1,25	-1,5	-1
Δ HJHS (median) ($X_A + X_B$) [Pkte.]	-3	-3	-3
Durchschnitt \pm SD [Pkte.] HJHS [M1-baseline/M3-baseline]	11,76 \pm 10,96	12,71 \pm 6,98	10,8 \pm 7,54
Durchschnitt \pm SD [Pkte.] HJHS [M2-endpunkt/M4-endpunkt]	9,32 \pm 8,54	10,4 \pm 5,7	8,2 \pm 6,67
Reduktion des Gesamtscores um mind. - 3 Pkte. ($X_A + X_B$) [n]	7	4	3

Zunahme des Gesamtscores um mind. 3 Pkte. ($X_A + X_B$) [n]	1	1	0
Reduktion des Scores „Gelenkschmerzen“ um mind. 1 Pkt. ($X_A + X_B$) [n]	7	5	2

Erläuterung:

X_A : Behandlungsperiode für Gruppe A, X_B : Behandlungsperiode für Gruppe B;

Y_A : Nicht-Behandlungsperiode für Gruppe A, Y_B : Nicht-Behandlungsperiode für Gruppe B

ein negatives Vorzeichen im HJHS bedeutet eine Reduktion des Gesamtscores

* Cross-Over-Berechnung via nichtparametrischer Analyse nach Koch ⁷⁹

3.2.4 Infrarotthermografie

In der Ergebnisauswertung der Infrarotwerte wurde ein nicht signifikanter Wert von $p=0,639$ bezogen auf den Haupteffekt der Intervention errechnet. Mit einem $p=0,268$ konnten Überhangeffekte ausgeschlossen werden.

In der Gesamtauswertung zeigte sich eine durchschnittliche Veränderung der Oberflächentemperatur des betroffenen Gelenks von $0,38^\circ\text{C}$, wobei eine leichte Temperaturerhöhung jeweils von $0,63^\circ\text{C}$ in Gruppe A und $0,13^\circ\text{C}$ in Gruppe B gemessen wurde.

Betrachtet man die Durchschnittstemperatur der Target Joints in der Behandlungsperiode ($X_A + X_B$) zeigte sich eine durchschnittliche Temperaturveränderung in beiden Gruppen um $0,35^\circ\text{C}$, in Gruppe A um $0,54^\circ\text{C}$, in Gruppe B um $0,09^\circ\text{C}$.

Es wurden postinterventionell Temperaturzunahmen von $0,87^\circ\text{C}$ als auch Temperaturabnahmen von $-0,82^\circ\text{C}$ im Durchschnitt gemessen.

Als Referenz wurde nach der Arbeitsgruppe Hildebrandt eine klinisch relevante Änderung der Oberflächentemperatur mit einem Schwellenwert von $0,7^\circ\text{C}$ festgesetzt ⁸².

Dieser Schwellenwert wurde in der Gesamtperiode von $n=7$ überschritten. Insgesamt trat eine durchschnittliche Temperaturänderung von $0,35^\circ\text{C}$ auf. Bei $n=8$ trat eine Zunahme, bei $n=4$ ein Rückgang der Temperatur auf.

Die teils inhomogenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die MLD am ehesten eine Erhöhung der Oberflächentemperatur vor allem nach einer MLD-Behandlung erzielt.

Tabelle 8: Infrarotthermographie (IRT)

	Gruppe A + B (n= 12)	Gruppe A (n=7)	Gruppe B (n=5)
Δ Temp (Ø) (X _A /Y _A +X _B /Y _B) [Celsius]	0,38°	0,63°	0,13°
Δ Temp (Ø) (X _A +X _B) [Celsius]	0,35°	0,54°	0,09°
Δ Temp.zunahme (Ø) (X _A +X _B) [Celsius]	0,87°	1,15 °	0,59°
Δ Temp.abnahme (Ø) (X _A +X _B) [Celsius]	-0,82°	-0,99 °	-0,65°
0,7°Celsius Treshold (X _A /Y _A +X _B /Y _B) [n]	7	5	2

Erläuterung:

X_A: Behandlungsperiode für Gruppe A, X_B: Behandlungsperiode für Gruppe B;

Y_A: Nicht-Behandlungsperiode für Gruppe A, Y_B: Nicht-Behandlungsperiode für Gruppe B

* Cross-Over-Berechnung via nichtparametrischer Analyse nach Koch ⁷⁹

4. Diskussion

4.1 Übersicht

Die langfristige Behandlung von Patienten mit hämophiler Arthropathie (HA) ist gegenwärtig eine Herausforderung. Durch die konsequente intravenöse Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren können schwere Verlaufsformen der HA vermieden werden. Dazu gehört eine Diagnostik, die im frühkindlichen Alter beginnt ⁸³, eine moderne individuell errechnete (app-basierte) Dosierung der benötigten Gerinnungsfaktoren ⁸⁴ und bei Blutungsgeschehen eine begleitende Physiotherapie, die allen voran durch eine frühfunktionelle Beübung des betroffenen Abschnitts einer Muskelfibrosierung und Gelenkversteifung entgegenwirken ⁸⁵. Leitsymptome bei Patienten mit einer HA sind insbesondere Schmerzen bei längeren Belastungen, eine eingeschränkte Beweglichkeit durch die synoviale Hypertrophie und chronische Schwellungszustände des Kapsel-Band-Apparates ¹⁰. Ziel sämtlicher therapeutischer Maßnahmen, ist es die Lebensqualität der betroffenen Patienten weitestgehend zu verbessern, sodass chronische Blutungsereignisse reduziert werden. Die Arbeitsgruppe um Cuesta-

Barriuso et al. untersuchten in einigen klinischen Studien den positiven Effekt von Manueller Therapie am oberen Sprunggelenk und am Ellenbogen bei Patienten mit schwerer Hämophilie ^{53, 54}. Die Etablierung eines Heimtrainingsprogramm unter physiotherapeutischer Anleitung wurde von Wagner et al. als wichtiges Tool in der Nachbehandlung von Blutungen festgelegt ⁴⁹.

Da eine Wirksamkeit der Manuellen Lymphdrainage bei Patienten mit hämophiler Arthropathie noch nicht untersucht wurde, soll diese Pilotstudie als Grundlage für eine weitere evidenzbasierte Therapiemethode dienen.

4.2 Patientenkollektiv und Methodik

Die Studie wurde mit elf Patienten am Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums Frankfurt a.M. und mit drei Patienten in kooperierenden Physiotherapiepraxen durchgeführt. Die Patienten im Alter zwischen 18 und 66 Jahren wurden mit einer diagnostizierten Hämophilie A bzw. Hämophilie B und einem Zielgelenk in die Studie eingeschlossen. Das relative breite Altersspektrum mit größtenteils schwerer Verlaufsform (100% schwere Hämophilie A, 66,7 % schwere Hämophilie B und 33,3 % mittelschwere Hämophilie B) bot eine ausreichende Streuung und spiegelt das heterogene Patientenkollektiv einer Hämophilie-Ambulanz wider.

Eine dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz und eine Operation, die vor weniger als 6 Wochen durchgeführt wurde, galten als Ausschlusskriterien. Durch eine Manuelle Lymphdrainage wird das Volumen des Rechtsherzsystems erhöht und unterliegt nachgewiesen einer venösen Mehrbelastung ⁵⁶. Eine kürzlich durchgeführte Operation hätte zu falschen Messwerten in einigen Parametern (insbesondere VAS) führen können. Kürzlich erfolgte Gelenkblutungen im Studienverlauf galten ebenfalls als Ausschlusskriterium, da man in dieser Studie den MLD-Effekt bei chronischen Blutungsereignissen belegen wollte.

Die Entscheidung zur randomisiert-kontrollierten Crossover-Studie hing mit einer eher niedrig zu erwartenden Studienteilnehmerzahl zusammen. Die Hämophilie A zählt mit der Inzidenz von 1:10.000 Geburten und die Hämophilie B mit 1:30.000 bis 50.000 Geburten zu den seltenen Krankheiten ^{5,8}, sodass in der Vorplanung der Studie eine Rekrutierung von über 100 Patienten pro Studienarm (Klassische RCT mit Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe) im Rahmen einer

monozentrisch angelegten Studie für kaum durchführbar eingeschätzt wurde. Vielmehr sollte diese Pilotstudie als Grundlage für weitere (multizentrisch angelegte) Studien dienen.

Der geplante Rekrutierungszeitraum zwischen 05/2016 und 08/2018 gestaltete sich teilweise schwierig. Die Fallzahl von 20 Patienten für eine entsprechende valide Signifikanz wurde gewählt, da diese Zahl für die Erfassung eines klinischen relevanten Unterschieds laut biostatistischen Aspekten ausreichend sei. Aktuelle Crossover-Studien von Shah et al. und Ettingshausen et al. stützen diese Aussage^{86, 87} und spielen vor allem im pharmazeutischem Bereich der Gerinnungsprophylaxe eine wichtige Rolle. Diese Studien rekrutierten zwischen 15-20 Patienten. In der vorliegenden Studie konnten nur 14 Patienten in die Studie inkludiert werden, sodass der Datenerhebungszeitraum nicht noch weiter ausgeweitet werden musste. Gründe hierfür könnten die örtliche Lage zwischen Wohnort des Patienten und der Universitätsklinik Frankfurt a.M. sein. Da das Hämophiliezentrum durch die zentrale Lage im Rhein-Main-Gebiet ein großes Einzugsgebiet besitzt, mussten Patienten teilweise lange Anfahrtswege für die Behandlungstermine in Kauf nehmen. Dieses Problem wurde dadurch gelöst, dass diese Patienten durch kooperierende ambulante Physiotherapiepraxen mit zertifizierten MLD-Therapeuten in Wohnortnähe des Patienten behandelt wurden. Da die theoretischen und praktischen Inhalte der MLD-Kurse im Weiterbildungscurriculum des Gesetzlichen Krankversicherung-Spitzenverbandes (GKV) dokumentiert sind⁸⁸, konnte man davon ausgehen, dass zertifizierte Lymphtherapeuten grundsätzlich mit ähnlichen Griffen und mit einem klassischen Behandlungsaufbau therapieren.

Der Studienzeitraum von insgesamt 20 Wochen erforderte für Patienten eine entsprechend zeitliche Investition, die im Rahmen der Rekrutierung oft mit einer Absage an die Studienteilnahme aufgrund von Zeitmangel angegeben wurde. In einem alternativen Studiendesign, z.B. dem klassischen Parallelgruppenversuch wäre der zeitliche Aufwand sicherlich niedriger gewesen, ist jedoch wie oben erwähnt aufgrund der höher benötigten Fallzahl nicht in Frage gekommen.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Es wurden lediglich Fahrtkosten und Parkgebühren erstattet, ohne eine zusätzliche Aufwandsentschädigung. Extern behandelte Patienten erhielten ein ambulantes Rezept für Manuelle

Lymphdrainage zur Vorlage beim behandelnden Physiotherapeuten. Keine der Studienteilnehmer beklagte eine fehlende Aufwandsentschädigung, vielmehr profitierten die Patienten laut deren Aussage von einer zusätzlichen physiotherapeutischen Behandlung und investierten dafür gerne einen Teil ihrer Zeit.

Der Behandlungszeitraum von acht Wochen wurde so gewählt, dass es ungefähr einer Erstverordnung und zweimalig ausgestellten Folgeverordnung eines ambulanten MLD-Rezeptes mit dem Indikationsschlüssel LYa (Lymphabflussstörung mit Schädigung der Lymphgefäße, Lymphknoten und Kapillaren, MLD-30 Minuten mit maximal 6 Behandlungen pro Heilmittelverordnung) entspricht⁸⁹, also insgesamt 18 MLD-Behandlungen. Diese Behandlungsmenge spiegelt somit ein reales Abbild eines ambulanten Settings des niedergelassenen Hämostaseologen oder Hausarztes wider. Bezüglich der Studie erfolgte der Endpunkt nach 16 Behandlungen, damit alle Patienten, auch diejenigen, die im Universitätsklinikum Frankfurt a.M. behandelt wurden, dieselbe Anzahl der MLD-Behandlungen bekamen. Dieser Zeitraum erwies sich als ausreichend für die Beobachtung einer Wirksamkeit der MLD-Therapie.

Eine der untersuchten Hauptparameter war die aktuelle Schmerzsituation des Target Joints über die Visuelle Analogskala (VAS). Diese Messmethode gilt in vielen Studien als erprobtes Werkzeug zur Erhebung des subjektiven Schmerzempfindens im Allgemeinen oder auf ein bestimmten Körperabschnitt bezogen^{14, 39, 40, 45, 85, 102, 103}. Eine aktuelle Studie der US-amerikanischen Arbeitsgruppe Kempton et al. markiert den Parameter „Schmerz“ als wichtige Vorhersagevariable für die Schwere einer Hämophilie, einem ungünstigen Gelenkstatus und einer Einschränkung der Lebensqualität⁹⁰. Ein Vorteil dieser etablierten Messmethode ist die einfache und schnelle Durchführung. Anhand der doppelseitigen Skalierung von VAS und NAS (durch Umdrehen des Verschiebetoole) lässt sich direkt ein verwertbares Messergebnis dokumentieren. Kognitive Beeinträchtigungen und motorische Defizite um die Skala zu verschieben können das Messergebnis verfälschen^{31, 55}. Es handelt sich um ein eindimensionales Messinstrument, da es lediglich die Quantität der Schmerzstärke und nicht die Qualität eines Schmerzes charakterisiert (z.B.

„ziehende“, „pochende“, „dumpfe“ oder „helle“ Schmerzqualitäten). Um ein genaueres Schmerzverständnis des Patienten abzubilden, wurde zusätzlich der Schmerzfragebogen für Erwachsene¹⁰⁵ herangezogen, der jedoch in der statistischen Auswertung dieser klinischen Studie keine Rolle spielte.

Die Beweglichkeit eines Gelenkes (ROM) wird über einen Winkelmesser (Goniometer) erfasst und gilt in vielen Hämophilie-Studien als wichtiger Parameter in der Beurteilung des Gelenkstatus bei Hämophilie-Patienten^{17, 31, 45, 53, 55, 108}. Die Gelenkmessung wurde von geschulten Physiotherapeuten durchgeführt und ist somit von relativ hoher externer Validität gekennzeichnet. In der Erfahrung der praktischen Durchführung zeigen sich jedoch stets leichte Abweichung, sodass eine Messungsgenauigkeit von ca. 1,5° - 2,5° vorhanden sein kann. Um dieser Messungsgenauigkeit entgegenzuwirken, wurde ein digitales Goniometer verwendet, welches Winkeländerungen auf ein Zehntel genau abmessen konnte. Die gemessenen Gradzahlen wurden mit normativ erfassten Messtabellen verglichen, um die Funktionalität eines Target Joints einzuschätzen^{90, 106}. Alle Studienteilnehmer konnten sämtliche Bewegungsaufträge, die eine aktive Gelenkmessung erfordert, durchführen.

Der Hemophilia Health Joint Score (HJHS) zählt aus der Reihe von sämtlichen hämophilie-spezifischen Messmethoden zu den etablierten Diagnosetools vor allem in der Nutzung von klinischen Studien^{17, 71-73, 90}, wie Gouw et al. es in der Metanalyse beschrieb⁶⁸. Ein Vorteil dieses Messverfahrens ist die relative Reproduzierbarkeit der Messergebnisse, um den jeweiligen Gelenkstatus zu beurteilen, wenngleich durch die strenge Ordinalskalierung untersucherabhängige Messungsgenauigkeiten auftreten können. Ribeiro et al. schlagen für die Zukunft eine gewichtete Punktbewertung vor, d.h. jedes Item im HJHS wird in eine neue Rangfolge geordnet⁷². Die Rangfolge der Items wird vom Patienten individuell vorgegeben, um ein bestmögliches Abbild seines klinischen Gelenkstatus zu dokumentieren. Beispielsweise wird der Verlust der Gelenkbeweglichkeit höher bewertet als eine Muskelatrophie. Im klassischen HJHS werden beide Items gleich bewertet, während in einer gewichteten Punktbewertung dem Bewegungsverlust eine höhere klinische Verwertbarkeit des Scores zugewiesen werden kann. Somit wäre eine genauere Aussagekraft für die Einschätzung des betroffenen Gelenks möglich¹⁰⁷. Gemäß dem

Studienprotokoll wurde der Score des HJHS an vier Zeitpunkten erfasst. Hier ist zu erwähnen, dass eine maximale Punktzahl von 42 erreicht werden konnte, da der Schwerpunkt auf ein Target Joint gelegt wurde.

In der vorliegenden Studie weist der erhobene HJHS-Score eine hohe interne Validität auf, da er ausschließlich von einem Expertentherapeuten durchgeführt wurde.

Um den chronischen Entzündungsprozess eines hämarthrotischen Gelenks auszumessen, wurde in dieser Studie die Infrarotthermografie (IRT) genutzt. Es gibt nicht viele klinische Studien im Hämophiliebereich, die diese Messmethode für eine Stoffwechselaktivität im Gelenkbereich nutzen. Die Arbeitsgruppe um Seuser et al. nutzte die Infrarotmessung, um bei Kindern, die keine klinischen Symptome einer Gelenkblutung zeigten, sogenannte „stumme Blutungen“ in Körperabschnitten aufzudecken. Im Rahmen einer solchen Frühdetektion wurden erhöhte Oberflächentemperaturen mit entzündlichen Vorgängen im Rahmen von Minimalblutungen assoziiert, sodass entsprechende therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden konnten⁷⁷. In der vorliegenden Studie wurde die IRT zur Dokumentation von Änderungen der Oberflächentemperatur von Target Joints genutzt. Bei chronischen Blutungsereignissen nimmt man an, dass das betroffene Gelenk einem dauerhaften Reizzustand unterliegt, den man in einer Infrarotaufnahme in sogenannten „Hotspots“ aufdecken kann^{74, 77, 82}. Temperaturdifferenzen ab einem Schwellenwert von 0,7° C galten als auffällig⁸². Im Gegensatz zur Arbeitsgruppe Seuser et al. wurde jedoch die Oberflächentemperatur des Target Joints in den Einzelmessungen selbst (und nicht im Seitenvergleich) als Referenzwert für die sekundären Endpunkte genutzt. Bei der Extremitätenaufnahme des Infrarotbildes im Seitenvergleich konnte gemäß des Messprotokolls ein fixes Kamerastativ im Abstand von 100 cm genutzt werden. Bei der Nahaufnahme des Target Joints wurde das Bild „aus der freien Hand“ durchgeführt. Dies könnte zu Präzisionsfehler geführt haben, zum einen durch die nicht genaue Einhaltung des 50 cm Abstands und zum anderen durch einen ungenauen Aufnahmewinkel bei der Freihandaufnahme. Eine weitere Erschwernis kam in der Auswertung der Infrarotdateien hinzu; der polygonal definierte Messbereich⁷⁷, wie er auch in der Studie von Seuser et al. benutzt wurde, musste in der IR-Software IRBIS 3 © per Mausklick im Bild selbst

hinzugefügt werden. Eine Automation verknüpfte die Bildpunkte miteinander, sodass ein zweidimensional-definierter Messbereich entstand. Die Software errechnete für jeden Bildpunkt aus dieser Fläche eine Durchschnittstemperatur aus, die mit den darauffolgenden IR-Aufnahmen verglichen wurden. In der Definition der Messbereiche stellte sich heraus, dass die einzelnen Bilder nicht immer genau im Aufnahmewinkel standen, sodass es hier zu kleineren Abweichungen der Temperaturdifferenzen kommen könnte.

In der statistischen Auswertung wurden die Behandlungsgruppen mittels Cross-Over-Analyse nach dem Grizzle Modell ⁷⁸ geprüft. Das nicht-parametrische Verfahren nach Koch ⁷⁹ wurde bei nicht normverteilter Daten genutzt. Aktuelle klinische Cross-Over-Studien nutzen ein ähnliches Berechnungsverfahren ^{86, 87, 103, 104}.

4.3 Ergebnisse

In der vorliegenden randomisiert-kontrollierten Cross-Over-Pilotstudie wurde bei insgesamt 14 männlichen Hämophilie-Patienten die Wirksamkeit einer Manuellen Lymphdrainage untersucht. Es gibt bislang keine klinische Studie, die einen Effekt einer MLD bei Patienten mit einer hämophilen Arthropathie belegt. Unter den untersuchten Hauptparametern zeigte der „Schmerz“ bezogen auf die erreichte Fallzahl die größte Signifikanz ($p < 0,003$). Etwa 2/3 der untersuchten Patienten (66,7%) gaben eine relevante Schmerzreduktion um mindestens 2 Punkte in der VAS an. Klinische Studien aus dem chirurgischen (Implantation von Endoprothesen) und dem onkologischen Bereich (Entfernung von Brusttumoren) bestätigten ebenfalls eine signifikante Schmerzlinderung bei Patienten nach MLD-Behandlungen ^{61, 62, 64-67, 102}. In der vorliegenden Studie behielten alle Patienten während der Studienphase ihre intravenöse Gerinnungsprophylaxe. Dies ist essenziell im Rahmen der Gerinnungstherapie der Hämophiliepatienten. Da die intravenöse Substitution der Gerinnungsfaktoren auch einen schmerzlindernden Effekt haben ^{34, 35}, ist es möglich, dass diese zu den Messzeitpunkten bezüglich des Schmerzparameters eine Rolle gespielt haben könnten. Da jedoch in der intraindividuellen Betrachtung, vor allem in der Nicht-Behandlungsperiode ($Y_A + Y_B$), auffällt, dass es bei keinem Patienten zwischen den Messzeitpunkten zu einer relevanten Schmerzreduktion kam, konnte man

die Gerinnungsprophylaxe als zusätzlichen Confounder vernachlässigen. Ein temporäres Absetzen der Gerinnungsprophylaxe wäre mit einem erheblichen Risiko für eine mögliche Blutung verbunden gewesen und ethisch nicht zulässig gewesen.

In der postinterventionellen Einzelfallanalyse ließ sich beobachten, dass Patienten (n=4, 100 % schwere Hämophilie) mit einer hohen Baseline auf der VAS ≥ 5 Punkte (also einem über mittelstarken Schmerzbereich hinaus) am meisten von einer Schmerzreduktion profitierten, nämlich zwischen 2 und 4 Punkte weniger auf der VAS. Patienten mit höheren VAS-Werten profitierten also mehr von einer MLD-Behandlung als Patienten mit entsprechend niedrigeren VAS-Werten bezogen auf die Target Joints.

Diese Feststellung wurde bislang in keiner klinischen Studie mit MLD dokumentiert. In der Nicht-Behandlungsperiode ließ sich im Median eine leichte Zunahme der VAS vermerken. Daraus lässt sich indirekt ein postinterventioneller, schmerzreduzierender Effekt der MLD ableiten, der vor allem in klinischen Studien nach Implantation einer Knieprothese von der Arbeitsgruppe Pichonnaz et al. nachgewiesen wurde ⁶⁶. Er betonte ebenfalls den zeitnahen schmerzlindernden Effekt unmittelbar nach MLD-Behandlungen. In einem Review von Huse et al. wurde auf die Stimulierung von in der Haut sitzenden Mechanorezeptoren hingewiesen, die mit ihren schnell leitenden A-delta-Fasern über Interneurone auf Rückenmarksebene einen inhibierenden Einfluss über aktivierte Interneurone auf die langsamer leitenden C-Schmerzfasern haben ^{32, 102}. Überdies spielt die Herabsetzung des Sympathikotonus, vor allem in der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzzuständen durch Lymphödeme ⁹¹ sowie Migräne ⁹² eine wichtige Rolle. Die MLD führt zu einer Dämpfung des Sympathikotonus: die flächige, gleichmäßig-rhythmische kreisende Hautbehandlung bewirkt beim Patienten einen schmerzlindernden und beruhigenden Effekt ^{98, 102}. Durch die Sympathikolyse werden zusätzlich parasymphatisch innervierte Glattmuskelzellen der Lymphkollektoren aktiviert, die durch eine Erhöhung der Kontraktionsfrequenz eine Beschleunigung des Lymphzeitvolumens herbeiführen ^{56, 57}. Die manuelle Hautverschiebung nach proximal mobilisiert die Gewebsflüssigkeit des betroffenen Segments in den nächsten Körperabschnitt, sodass dies wiederum eine lokale Volumenreduktion

hervorrufen⁵⁶. Ezzo et al. beschreibt eine signifikante Volumen- und Schmerzreduktion im oberen Rumpf und Armbereich bei Patienten, die nach einer Brustkrebs-Operation mit MLD behandelt wurden⁶³. Diese verminderte Hautspannung empfinden Patienten als „entlastend“, da vermutlich weniger Schmerzrezeptoren gereizt werden. Diese physiologischen Faktoren einer MLD könnten bezüglich der Schmerzlinderung durchaus eine wichtige Rolle spielen. Die MLD hatte einen geringfügigen Einfluss auf die Gelenkbeweglichkeit (ROM) der Target Joints. Eine Änderung der beiden Bewegungsrichtungen Flexion ($p=0,010$) /Extension ($p=0,202$) ergab nicht signifikante Werte. Eine klinische Relevanz für eine Änderung der Gelenkbeweglichkeit wurde nach Soucie et al. bei 5° festgelegt⁸¹. Dies wurde lediglich in der Einzelfallanalyse in der Behandlungsperiode bei 41,6% der Patienten beobachtet. In der Auswertung der Gesamtperiode konnte keine klinisch relevante Änderung der ROM festgestellt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Oliveira et al. in ihren postoperativen Beobachtungen bei chirurgischen Eingriffen nach Mamma-Karzinom⁶². Die Interventionsgruppe mit MLD zeigte zwei Monate postoperativ eine durchschnittliche Flexion im Schultergelenk von 148° gegenüber 152° in der Kontrollgruppe. Ähnliche Werte zeigte die MLD-Gruppe bezüglich der Schulterabduktion mit 144° gegenüber der Kontrollgruppe mit 146° im Durchschnitt. Eine Überschreitung eines klinisch relevanten Wertes wurde durch MLD-Behandlungen nicht beobachtet. Ebert et al stellte fest, dass MLD bei Patienten mit einer implantierten Kniegelenksendoprothese vor allem in der frühen postoperativen Phase (bis zu 6 Wochen) einen Vorteil bezüglich der aktiven Kniegelenksflexion ($10,1^\circ$, $p=0,040$) haben, jedoch eine verminderte Knieextensionsfähigkeit ($3,84^\circ$, $p=0,162$) im Vergleich zur Kontrollgruppe aufzeigten^{49, 65}. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns der oben genannten Studienarbeiten konnte man nur ansatzweise Parallelen zu den ROM-Daten des Kniegelenks der hier vorliegenden Cross-Over-Studie ziehen: Änderung der Kniegelenksflexion von $4,25^\circ$ (median), $p=0,023$ und eine Änderung der Kniegelenksexension von $0,35^\circ$ (median), $p=0,341$. Erwähnenswert ist die relative Änderung der Flexion im Kniegelenk im Vergleich zu den anderen Target Joints. Hier könnte die oben genannte Volumenreduktion durch MLD wiederum eine Rolle spielen: das Kniegelenk hat im Vergleich zum

oberen Sprunggelenk ⁹³ (21 ml) und Ellenbogen ⁹⁴ (23 ml) das größte durchschnittliche Kapselvolumen von 131 ml ⁹⁵. Eine Änderung der ROM könnte mit dem Volumen einer Gelenkkapsel assoziiert sein: je größer das Volumen einer Gelenkkapsel ist, desto mehr Volumen könnte durch eine MLD-Behandlung mobilisiert werden. Je größer die Volumenreduktion der Gelenkkapsel ist, desto beweglicher ist das Gelenk. Diese Annahme kann im Rahmen der gesammelten ROM-Werte gestellt und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Im Hinblick der vorhandenen Studien ^{62-66, 102} und den hier gemessenen Daten der MLD-Studie kann ein rechnerischer Effekt der MLD auf die ROM diskutiert werden. Eine objektiv klinisch relevante Änderung der Gelenkbeweglichkeit von mindestens 5° wie sie nach Soucie et al. empfohlen wird ⁸¹, wurde in der Gesamtauswertung nicht gemessen, sodass die MLD keine signifikante Wirksamkeit auf den Parameter ROM aufzeigt.

Der Hemophilia Health Joint Score (HJHS, Version 2.1) zeigte in der Gesamtauswertung der Perioden eine mediane Reduktion um 1,25 Punkte, $p=0,017$. Um einen annähernden Vergleich zu anderen Studienergebnissen zu ziehen wurde bezogen auf die Behandlungsperiode eine mediane Reduktion des Scores um 3 Punkte und ein Durchschnittsscore von 2,5 Punkte ($11,8 \pm 11,0$ auf $9,3 \pm 8,5$, maximale Punktzahl 42) dokumentiert. In einer aktuellen Studie von Lobet et al. wurde durch physiotherapeutische Maßnahmen (aktives Übungsprogramm, nicht MLD) eine Reduktion des HJHS von $23,6 \pm 14,2$ auf $20,4 \pm 13$ (maximale Punktzahl 124), also 3,2 Punkte erzielt ⁹⁶. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Arbeitsgruppe Donoso-Úbeda, die den Effekt der Manuellen Therapie am oberen Sprunggelenk bei Patienten mit hämophiler Arthropathie untersuchten ⁹⁷. Hier wurde eine durchschnittliche Reduktion des HJHS um 1,74 Punkte im Vergleich zur Kontrollgruppe (Reduktion von 0,43 Punkte) verzeichnet. Die Daten weisen darauf hin, dass jegliche therapeutische und vor allem aktive Maßnahmen einen positiven Einfluss auf den Gelenkstatus haben. Insbesondere ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining bei übergewichtigen Hämophilie-Patienten bewies ein positives Outcome auf den Gelenkstatus im HJHS ($p < 0,001$), wie von einer aktuellen Studie von Parhampour et al. vorgestellt ⁹⁸. Keine der erwähnten Studien lässt einen genauen Blick auf die Items des HJHS gewähren. In der Einzelfallanalyse der vorliegenden Studiendaten des HJHS im

Item „Gelenkschmerzen“ fiel auf, dass bei 58,3% (n=7) der Patienten der Score in der Behandlungsperiode um mindestens 1 Punkt (maximal 2 Punkte) gefallen ist, was wiederum auf den schmerzlindernden Effekt der MLD hinweisend ist. Im Item „Schwellung“ und „Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit“ ließen sich weder relevante Änderung in der Umfangsmessung ($\leq 0,5$ cm) noch in einer klinisch relevanten Änderung⁸¹ der ROM ($> 5^\circ$) verzeichnen. Angesichts der sich teilweise deckenden Ergebnisse des HJHS von verschiedenen Autoren kann ein positiver Effekt auf den Gelenkstatus durch therapeutische Maßnahmen sowie Eigenaktivität angenommen werden. Hierbei kann wiederum ein am ehesten schmerzlindernder, und weniger ein bewegungserweiternder Effekt der MLD zugesprochen werden.

Die Infrarotthermografie (IRT) lieferte hinsichtlich der Gesamtperiode eine durchschnittliche Temperaturänderung von $+0,38^\circ\text{C}$ mit einem nicht-signifikanten $p=0,639$. Um Tendenzen und vergleichende Aussagen treffen zu können wird die Behandlungsperiode betrachtet, die eine durchschnittliche Temperaturänderung von $+0,35^\circ\text{C}$ in beiden Interventionsgruppen aufweist. Dabei wurde bei 66,7% der Patienten eine durchschnittliche Temperaturzunahme um $+0,87^\circ\text{C}$ und bei 33,3% der Patienten ein durchschnittlicher Temperaturrückgang von $-0,82^\circ\text{C}$ verzeichnet. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die MLD eine dezente Erhöhung der gemessenen Oberflächentemperatur bewirkt. Vergleichbare Ergebnisse aus anderen klinischen Studien werden von der Arbeitsgruppe um Sefton et al. postuliert: nach Durchführung von therapeutischen Massagetechniken im Nackenbereich wird eine erhöhte Durchblutungsrate in peripher gelegenen Körperregionen über die IRT gemessen⁹⁹. Im Gegensatz dazu hat die MLD jedoch nicht das Ziel in einem Körperabschnitt eine lokale Mehrdurchblutung hervorzurufen, wie es bei der klassischen Massage der Fall ist. In einer klinischen Studie von Yang et al. wurde die lokale Temperaturänderung durch Applikation eines Kinesio-Tapes im Lumbalbereich untersucht¹⁰⁰. Eine leichte lokale Temperaturerhöhung nach Abziehen des Kinesio-Tapes wurde via IRT gemessen. Die Temperatur erreichte jedoch nach 15 Minuten ihren Ausgangswert, sodass dem Kinesio-Tape keinen langfristigen Effekt für eine lokale Mehrdurchblutung zuzuschreiben sei.

In den Vorüberlegungen der MLD-Studie war unter anderem der beschleunigte Abtransport von Schmerz- und Entzündungsmediatoren (IL-6 und TNF-a^{18, 22}) in Target Joints, sodass das Fortschreiten einer hämophilen Arthropathie verlangsamt wird. Eine aktuelle Arbeit von Mudra et al. zeigt eine Assoziation von serologischen TNF-alpha-Erhöhen bei Patienten mit akuter Gichtsymptomatik und einer signifikant erhöhten Temperatur in der IRT¹⁰¹. Dieser Zusammenhang könnte auf Hämophilie-Patienten übertragen werden, die mit jeder Gelenkblutung einen lokalen Entzündungsprozess über die entsprechenden IL-6 und TNF-a^{18, 22} bewirken. Da die MLD-Studie für chronische Blutungszustände und weniger für akute Gelenkblutungen konzipiert wurde, sind die gemessenen Temperaturwerte weniger drastisch im Vergleich zu den Daten von Mudra et al. Die Temperaturunterschiede der Thermogramme erstreckten sich bis zu 4.30 ± 0.13 ° C im Vergleich zur Kontrollgruppe¹⁰¹. Um diese serologisch-biochemischen Vorgänge im Rahmen einer Entzündung auf Hämophilie-Patienten mit chronischen Blutungsereignissen übertragen zu können, sollten diese Erkenntnisse in weiteren Studien mittels IRT vertieft werden. Dennoch lässt sich vermuten, dass der lokale Stoffwechsel des behandelten Kapsel-Band-Apparates nach MLD-Behandlungen leicht gesteigert werden konnte.

4.4 Stärken und Limitationen

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig eine Wirksamkeit der Manuellen Lymphdrainage bei Patienten mit einer hämophilen Arthropathie untersucht. Eine Stärke der Studie ist sicherlich, dass die Cross-Over-Analyse eine Einzelfallbeobachtung erlaubt und man einen unmittelbaren Effekt einer Therapiemethode messen kann. Da jeder Proband als eigene Kontrolle diente, konnten bei der intraindividuellen Datenauswertung MLD-Effekte insbesondere nach einer Behandlungsperiode beobachtet werden. Auf diese Weise ließen sich deskriptive Trends und Tendenzen bezüglich des Therapieeffekts aufzeigen. Da in der vorliegenden Pilotstudie nur chronische Verläufe einer hämophilen Arthropathie und keine akuten Gelenkeinblutungen (Ausschlusskriterium) mit MLD behandelt wurden, konnten spontane Heilungsverläufe durch zusätzliche (schmerzlindernde) Faktorengaben abgegrenzt werden, die einen Einfluss auf

die Schmerzskala gehabt hätten. Ein limitierender Faktor könnte ein Placebo-Effekt auf das subjektive Schmerzempfinden durch die körperliche Zuwendung des behandelnden Therapeuten im Rahmen der MLD sein. Es ist nicht auszuschließen, dass sich eine Therapietechnik, allein durch den taktilen Patienten-Behandler-Kontakt, positiv auf die Schmerzsituation auswirken könnte. Viele therapeutische Anwendungen, wie z.B. physiotherapeutische Übungen und die Manuelle Therapie, haben allein durch den Hautkontakt einen positiven Einfluss auf das individuelle Schmerzempfinden bei Patienten mit HWS-Beschwerden¹¹⁰.

Eine weitere Limitation dieser Studie liegt durch das Verfehlen der angestrebten Teststärke von 80 %, mit sieben anstatt den geplanten zehn Teilnehmern pro Studiengruppe zugrunde. Das Studiendesign der randomisierten-kontrollierten Cross-Over-Studie bot sich in der Vorplanung als entsprechende Alternative zur klassischen RCT-Studie bei niedriger Fallzahl von Patienten an. Durch die monozentrisch angelegte Studie und das Eingrenzen des Datenerhebungszeitraums aufgrund noch fehlender Studienteilnehmer, musste die Fallzahl auf ein Mindestmaß reduziert werden, sodass jeweils noch verwertbare Ergebnisse gesammelt werden konnten. Eine klassische randomisierte Kontrollstudie mit Interventionsgruppe und Kontrollgruppe wäre offenkundig der Goldstandard für eine Untersuchung einer klinischen therapeutischen Wirksamkeit gewesen. Durch ein multizentrisches Studienformat wäre sicherlich eine größere Fallzahl durch Hinzuziehung weiterer Institutionen zustande gekommen.

In der Studie wurden insgesamt drei Zielgelenke (Knie, oberes Sprunggelenk und Ellenbogen) mit MLD behandelt. Aufgrund des unterschiedlichen betroffenen Gelenkstatus und klinischen Befundes zeigten sich teilweise unterschiedliche Outcome-Ergebnisse der Patienten bezüglich der gemessenen Parameter. Hierbei wäre eine Einteilung der Zielgelenke möglicherweise sinnvoll gewesen. Cuesta-Barriuso et al. untersuchte jeweils in seiner klinischen Studie den Effekt der Manualtherapie am oberen Sprunggelenk und die Physiotherapie am Ellenbogengelenk^{53, 54}.

Die Auswertung der Infrarotdateien zeigte teils unterschiedliche und inkonsistente Ergebnisse in beiden Studiengruppen. Ungenauigkeiten während

der IR-Aufnahme durch die Freihand-Aufnahme und auch die manuelle Verknüpfung des polygonalen Messbereichs könnten eine Rolle gespielt haben. Ein Kamerastativ und fest definierte Bodenmarkierungen⁷⁷ für die Positionierung des Patienten wären eine adäquate Lösung gewesen. In diesem Kontext könnten weitere Zusammenhänge Hinweise geben, warum es zu postinterventionellen Veränderungen der Oberflächentemperatur kam. Durch die Untersuchung zusätzlicher objektiver Laborparameter, wie z.B. das Akute-Phase-Protein CRP (C-reaktives Protein¹⁰⁹) hätte man möglicherweise eine Kausalität zu einer lokalen Stoffwechselanregung durch MLD aufzeigen können.

4.5 Schlussfolgerungen

Die durchgeführte Pilotstudie im Frankfurter Hämophiliezentrum konnte zeigen, dass die Manuelle Lymphdrainage bei Patienten mit einer hämophilen Arthropathie vor allem einen schmerzlindernden Effekt hat. Die signifikanten Ergebnisse der VAS-Dokumentation und des HJHS-Scores belegen und unterstreichen eine schmerzlindernde Wirksamkeit dieser Therapiemethode. Insbesondere profitierten Patienten mit hoher Schmerzintensität im betroffenen Gelenk von einer Reduktion ihres subjektiven Schmerzempfindens. Sowohl der Einfluss der Mechanorezeptoren in der Haut als auch die durch die sanfte Hautverschiebetechnik bedingte Sympathikolyse, könnten eine wichtige analgesierende Rolle spielen. Die Reduktion des Gewebavolumens durch die erhöhte Lymphangiomotorik könnte den schmerzlindernden Effekt ergänzt haben.

Eine Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit konnte durch die MLD nicht erzielt werden. Durch die behutsame Gewebsmobilisation können kontrakte Kapsel-Band-Strukturen nicht effektiv gedehnt werden, um eine klinisch relevante Erweiterung des Bewegungsausmaßes zu erzielen.

Die Ergebnisse der Infrarotthermografie weisen am ehesten auf eine Anregung (Zunahme der Oberflächentemperatur) des kapsulären Stoffwechsels durch MLD hin. Die inhomogenen Veränderungen der Oberflächentemperatur können nicht demonstrieren, dass sich der chronische Reizzustands (Reduktion der Oberflächentemperatur) durch die Anwendung von MLD verbessert.

4.6 Ausblick

Die Frage nach der Wirksamkeit der MLD bei Patienten mit einer hämophilen Arthropathie konnte in der vorliegenden Studie teilweise beantwortet werden. Das Studiendesign der randomisierten Cross-Over-Analyse konnte bezogen auf die Fallzahl eine Signifikanz bezüglich eines schmerzlindernden Effekts aufzeigen. Zur Bestätigung dieses Ergebnisses sind weitere prospektive, randomisierte Kontrollstudien mit einer erhöhten Patientenzahl durch Hinzuziehung weiterer Institutionen (multizentrische Studie) notwendig.

Durch die Erweiterung des Patientenkollektivs wäre sicherlich die Frage interessant, ob die MLD auch einen Effekt bei Akutblutungen wirksam ist. Bei massiven Gelenkeinblutungen könnte neben der sofortigen Faktorenzugabe, die MLD eine zusätzliche Rolle spielen, um eine effiziente Reduktion des Kapselvolumens und einen schnelleren Abtransport des intrakapsulär eingelagerten Hämosiderins¹⁵ zu leisten.

Da sich viele Gelenkblutungen in jungen Patientenjahren ereignen können^{12,14}, wäre sicherlich eine klinische Langzeitstudie mit Kindern sinnvoll, um chronische Gelenkeinblutungen bis zum adulten Alter langfristig positiv mit MLD zu beeinflussen. Auf diese Weise könnte die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie im Erwachsenenalter entscheidend verlangsamt werden.

Im Hinblick auf den primär schmerzlindernden Effekt der MLD bei chronischen Gelenkblutungen könnte diese Methode als Erweiterung des konservativen Therapiekatalogs im klinischen Alltag genutzt werden. Patienten mit einer hämophilen Arthropathie und sukzessiven funktionellen Einschränkungen des Zielgelenks werden im ambulanten Rahmen mit Physiotherapie/Manuelle Therapie versorgt. Als Ergänzung dieser Heilmittel könnte die Manuelle Lymphdrainage vornehmlich bei Patienten mit länger bestehenden Schmerzzuständen ambulant verordnet werden.

5. Zusammenfassungen

5.1 Deutsche Zusammenfassung

In der vorliegenden randomisiert-kontrollierten Cross-Over-Studie wurde erstmals die Wirksamkeit einer Manuellen Lymphdrainage (MLD) bei 14 männlichen Hämophilie A/B-Patienten (Durchschnittsalter 37,2 Jahre) untersucht.

Die Patienten erhielten im achtwöchigen Behandlungszeitraum zweimal pro Woche eine 30-minütige Lymphdrainagebehandlung (Periode 1). Nach vierwöchiger Wash-Out-Phase folgte ein weiterer achtwöchiger Nicht-Behandlungszeitraum (Periode 2). Je nach Gruppenzuweisung starteten die Patienten mit Periode 1/Wash-Out/Periode 2 oder in umgekehrter Reihenfolge Periode 2/Wash-Out/Periode 1.

Folgende Untersuchungsparameter wurden an vier zeitlichen Messpunkten erhoben: Schmerz (VAS), Gelenkbeweglichkeit (ROM), Hemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS) und Oberflächentemperatur (Infrarotthermografie).

In der Cross-Over-Analyse zeigte der Parameter „Schmerz“ eine signifikante Wirksamkeit der MLD ($p=0,003$): 66,7% der Patienten gaben eine deutliche Schmerzreduktion an, 33,3% der Patienten gaben eine leichte Schmerzreduktion an. Im HJHS reduzierte sich im Median die Punktzahl um 2,8 Punkte ($p=0,017$). Insbesondere im Item „Gelenkschmerzen“ zeigte sich eine Reduktion des Scores um mindestens einen Punktwert bei 58,3 % der Patienten. Der erhobene HJHS-Score weist eine hohe interne Validität auf, da der Test ausschließlich von einem Expertentherapeuten durchgeführt wurde.

Die MLD hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Gelenkbeweglichkeit bei Extensions-/Flexionsbewegungen ($p=0,3025/p=0,1082$).

Die Infrarotthermografie (IRT) zeigte durchschnittliche Änderungen der Oberflächentemperatur eines Zielgelenks um insgesamt $+0,38^{\circ}\text{C}$ ($p=0,639$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MLD einen signifikanten schmerzlindernden Effekt bei Patienten mit hämophiler Arthropathie besitzt. Dies geht mit einem insgesamt verbesserten HJHS-Score einher. Im Kontext der Gelenkbeweglichkeit zeigte die MLD keine klinisch relevante Verbesserung des artikulären Bewegungsausmaßes. Die veränderte Oberflächentemperatur im

Bereich der behandelten Target Joints lässt am ehesten eine lokale Stoffwechsellanregung durch MLD vermuten. Ein Placebo-Effekt kann nicht ausgeschlossen werden, da durch die körperliche Zuwendung im Rahmen der MLD eine positive Auswirkung auf das subjektive Schmerzempfinden eine Rolle spielen könnte.

Für eine weitere Objektivierung und eine Empfehlung für eine klinische Anwendung der MLD bei Patienten mit hämophiler Arthropathie sind multizentrische, randomisierte Kontrollstudien mit höheren Fallzahlen erforderlich.

5.2 English Summary

In the present randomized-controlled cross-over study, the effectiveness of manual lymphatic drainage (MLD) in 14 male hemophilia A/B patients (average age 37.2 years) was examined for the first time.

The patients received a 30-minute lymphatic drainage treatment twice a week during the eight-week treatment period (period 1). A four-week wash-out phase was followed by another eight-week non-treatment period (period 2). Depending on the group assignment, the patients started with period 1/wash-out/period 2 or in reverse order period 2/wash-out/period 1.

The following examination parameters were recorded at four time points: pain (VAS), joint mobility (ROM), Hemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS) and surface temperature (infrared thermography).

In the cross-over analysis, the parameter "pain" showed a significant effectiveness of MLD ($p=0.003$): 66.7% of the patients reported a significant pain reduction, 33.3% of the patients reported a slight pain reduction. In the HJHS the median score was reduced by 2.8 points ($p=0.017$). The item "joint pain" was reduced by at least one point in 58.3% of the patients. The collected HJHS score has a high internal validity because the test was only carried out by an expert therapist.

MLD had no clinically relevant influence on joint mobility during extension/flexion movements ($p=0.3025/p=0.1082$).

Infrared thermography (IRT) showed mean changes in surface temperature of a target joint totaling $+0.38^{\circ}\text{C}$ ($p=0.639$).

In conclusion, MLD has a significant analgesic effect in patients with hemophilic arthropathy. This is accompanied by an overall improved HJHS score. In context of joint mobility, MLD did not show any clinically relevant improvement in range of motion. The changed surface temperature around the treated target joints most likely suggests a local metabolic stimulation by MLD. A placebo effect cannot be ruled out since the physical attention in context of MLD could have a positive effect on the subjective perception of pain.

For further objectification and recommendation for clinical application of MLD in patients with hemophilic arthropathy, multicenter, randomized control studies with higher case numbers are necessary.

6. Literaturverzeichnis

1. Bakeer N. A new wave in the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2017;23:491–493.
2. Pezeshkpoor B, Rost S, Oldenburg J, El-Maarri O. Identification of a third rearrangement at Xq28 that causes severe hemophilia A as a result of homologous recombination between inverted repeats. *Thromb Haemost*. 2012;10:1600–1608.
3. Weller P. Zur Verbreitung und Genetik erblicher Hämophilien. *Gesamte Innere Medizin*. 1967;22:77–79.
4. Mannucci Pier M., Tuddenham Edward G.D. The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy. *N Engl J Med*. 2001:1773–1779.
5. Keipert C, Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, van den Berg HM, Hilger A. The growing number of hemophilia registries: Quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97:492–501.
6. Benson G, Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Ljung R, Morfini M, Šalek SZ. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus*. 2018;16:535–544.
7. Zanolini D, Merlin S, Feola M, Ranaldo G, Amoruso A, Gaidano G, Zaffaroni M, Ferrero A, Brunelleschi S, Valente G, Gupta S, Prat M, Follenzi A. Extrahepatic sources of factor VIII potentially contribute to the coagulation cascade correcting the bleeding phenotype of mice with hemophilia A. *Haematologica*. 2015;100:881–892
8. Revel-Vilk S, Richter C, Ben-Ami T, Yacobovich J, Aviner S, Ben-Barak A, Kuperman AA, Ben-Barak S, Kaplinsky C, Miskin H, Tamary H, Kenet G. Quantitation of bleeding symptoms in a national registry of patients with inherited platelet disorders. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:59–62.
9. Makris M, Oldenburg J, Mauser-Bunschoten EP, Peerlinck K, Castaman G, Fijnvandraat K. The definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. *Thromb Haemost*. 2018; 16:2530–2533.
10. Nacca CR, Harris AP, Tuttle JR. Hemophilic Arthropathy. *Orthopedics*. 2017;40:e940-e946.
11. Wyseure T, Mosnier LO, Drygalski A von. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol*. 2016;53:10–19.
12. Auerswald, Günter; Caster, Christine; Giersdorf, Gabriele; Goreta, Nedeljko; Grundler, Stefan; *Physiotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie: Ein Ratgeber*. Thieme, Stuttgart 2014. ISBN 3131777818;3:20-21
13. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, Wilkinson L. The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia. *Health Econ Rev*. 2018;8:1.
14. Goto M, Takedani H, Nitta O, Kawama K. Joint Function and Arthropathy Severity in Patients with Hemophilia. *Jpn Phys Ther Assoc*. 2015;18:15–22
15. Manetti M, Linari S, Romano E, Rosa I, Carulli C, Innocenti M, Matucci-Cerinic M, Ibba-Manneschi L, Castaman G, Melchiorre D. TNF- α /TNF-R System May Represent a Crucial Mediator of Proliferative Synovitis in Hemophilia A. *Clin Med*. 2019;8:524–532.

16. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, Verkooijen HM, Fischer K. Scoring haemophilic arthropathy on X-rays: improving inter- and intra-observer reliability and agreement using a consensus atlas. *European Radiology*. 2016;26:1963–1970.
17. Wang M, Batt K, Kessler C, Neff A, Iyer NN, Cooper DL, Kempton CL. Internal consistency and item-total correlation of patient-reported outcome instruments and hemophilia joint health score v2.1 in US adult people with hemophilia: results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1831–1839.
18. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *Clin Med*. 2017; 6:780–793.
19. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;3:117–121.
20. Wen F-Q, Jabbar AA, Chen Y-X, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood*. 2002;100:912–916.
21. Roosendaal G., Vianen E., van den Berg H.M., Lafeber F.P., Bijlsma J.W. Cartilage damage as a result of haemarthrosis in a human in vitro model. *Rheumatology*. 1997;24:1350–1354
22. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, Fabiyi OT, DiMichele D, Lyden D. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood*. 2011;117:2484–2493.
23. Toenges R, Wittenbrink A, Miesbach W. Biomarkers and immunological parameters in haemophilia and rheumatoid arthritis patients: a comparative multiplexing laboratory study. *Haemophilia*. 2021 Jan;27(1):e119-e126
24. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological evaluation of hemophilic arthropathy. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:43–48.
25. Ozülker T, Ozülker F, Derin E, Altun M, Aydoğan G, Türkkan E, Adaş M, Tonbul M, Ozpaçacı T, Sezgin F, Değirmenci H. The efficacy of magnetic resonance imaging and x-ray in the evaluation of response to radiosynovectomy in patients with hemophilic arthropathy. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2011;20:38–44.
26. Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, Ardicoglu O. Power Doppler assessment of overall disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ultrasound JCU*. 2006;34(1):5–11
27. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2005;31(4):699–714
28. Pulles AE, Mastbergen SC, Schutgens REG, Lafeber FPJG, van Vulpen LFD. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacol Res*. 2017;115:192–199.
29. Chung S-W, Seo Y-J, You CW, Chun T-J, Jung K-J, Kim J-H. A Combined Ultrasonographic and Conventional Radiographic Assessment of Hemophilic Arthropathy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33:380–388.
30. Compendium of Assessment Tools:
https://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/#functional_and_physical_tools1a42-60ce78a1-2573f205-9a34
31. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, Kleijn P de, Hilliard P, Peters M, Blanchette V, Fischer K. Measurement of joint health in persons with

- haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25:e1-e10.
32. Duan B, Cheng L, Ma Q. Spinal Circuits Transmitting Mechanical Pain and Itch. *Neuroscience Bulletin*. 2018;34:186–193.
 33. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *Blood Med*. 2014;5:207–218.
 34. Fuerlinger M, Patrone L, Ewenstein B, Abbuehl B. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126:1078–1085.
 35. Acharya SS. Advances in hemophilia and the role of current and emerging prophylaxis. *Manage Care*. 2016;22:s116-25.
 36. Sabet, Amir; Strauss, Andreas Christian; Schmolders. Radiosynoviorthesis in hemophilic arthropathy: pathologic blood pool imaging on pre-therapeutic bone scintigraphy is not a predictor of treatment success therapeutic bone scintigraphy is not a predictor of treatment success. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:461–467
 37. Van, Vulpen LFD; Thomas, S.; Keny, S. A.; Mohanty, S. S. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2021;27(Suppl 3):96-102.
 38. Rodríguez-Merchán, E. C. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT open reviews*. 2019;10:4(5):165-173
 39. Solimeno, L.; Goddard, N.; Pasta, G.; Mohanty, S.; Mortazavi, S.; Pacheco, L.; Sohail, T.; Luck, J., Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):115-120
 40. Wallny, T.; Saker, A.; Hofmann, P.; Brackmann, H. H.; Nicolay, C.; Kraft, C. N. Long-term follow-up after osteotomy for haemophilic arthropathy of the knee. *Hemophilia*. 2003;9:69–75
 41. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:493–508.
 42. George LA. Hemophilia gene therapy comes of age. *American Society Hematology Education Program*. 2017;2:587–594.
 43. Valdmanis PN, Kay MA. Future of rAAV Gene Therapy: Platform for RNAi, Gene Editing, and Beyond. *Hum Gene Ther*. 2017;28:361–372.
 44. Machin N, Ragni MV, Smith KJ. Gene therapy in hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *Blood Adv*. 2018;2:1792–1798.
 45. Zourikian N, Forsyth AL. Physiotherapy evaluation and intervention in the acute hemarthrosis: challenging the paradigm. *Current and Future Issues in Hemophilia Care*. 2011;3:156–161.
 46. Hoffman M. Animal models of bleeding and tissue repair. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):62–67.
 47. Sorensen B, Benson GM, Bladen M, et al. Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world. *Haemophilia*. 2012;18(4):598–606
 48. Limbird, Thomas J.; Dennis, Steven C. Synovectomy and continuous passive motion (CPM) in hemophilic patients, *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 1987;2:74-77
 49. Wagner B, Seuser A, Krüger S, Herzig ML, Hilberg T, Ay C, Hasenöhrl T, Crevenna R. Establishing an online physical exercise program for people with hemophilia. *Klinisches Wochenschriften*. 2019;131:558–566.

50. Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Safety and effectiveness of fascial therapy in adult patients with hemophilic arthropathy. A pilot study. *Physiother Theory Pract.* 2018;34:757–764.
51. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise program in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia.* 2010;16(5):136–145.
52. Hilberg T. Programmed Sports Therapy (PST) in People with Haemophilia (PwH) "Sports Therapy Model for Rare Diseases". *Rare Diseases.* 2018;13:38-44.
53. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina J-A. Manual therapy in the treatment of ankle hemophilic arthropathy. A randomized pilot study. *Physiother Theory Pract.* 2014;30:534–539.
54. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina J-A. Manual and educational therapy in the treatment of hemophilic arthropathy of the elbow: a randomized pilot study. *Rare Diseases.* 2018;13:151-159.
55. Monahan PE, Doria AS, Ljung R, Jiménez-Yuste V. Optimizing joint function: new knowledge and novel tools and treatments. *Haemophilia.* 2012;18(Suppl 5):17–26.
56. Földi M, ed. Lehrbuch der Lymphologie: Für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten, 6th ed. München: Elsevier Urban & Fischer. 2005. ISBN 343745322;17: 549-568
57. Bringezu G, Schreiner O. Lehrbuch der Entstauungstherapie Bd. 1: Grundlagen, Beschreibung und Bewertung der Verfahren. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg. 2006. ISBN 9783540256182:4.1;87-88
58. Földi M, Strößenreuther R. Grundlagen der manuellen Lymphdrainage. Urban & Fischer, München 2003. ISBN 3437453629;1:1-14
59. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL. Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Compr Physiol.* 2018;9:207–299.
60. Weissleder H, Baumeister RGH, ed. Erkrankungen des Lymphgefäßsystems, 3rd ed. Köln: Viavital-Verl. 2000. ISBN 393437123X:1;15-23
61. Martín ML, Hernández MA, Avendaño C, Rodríguez F, Martínez H. Manual lymphatic drainage therapy in patients with breast cancer related lymphoedema. *BMC Cancer.* 2011;11:94-101.
62. Oliveira MMF de, Gurgel MSC, Amorim BJ, Ramos CD, Derchain S, Furlan-Santos N, Dos Santos CC, Sarian LO. Long term effects of manual lymphatic drainage and active exercises on physical morbidities, lymphoscintigraphy parameters and lymphedema formation in patients operated due to breast cancer: A clinical trial. *PLoS ONE.* 2018;13:e0189176.
63. Ezzo, Jeanette; Manheimer, Eric; McNeely, Margaret L.; Howell, Doris M.; Weiss, Robert; Johansson, Karin I.; Bao, Ting; Bily, Linda; Tuppo, Catherine M.; Williams, Anne F.; Karadibak, Didem. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;5:34-75
64. Hamner, John B.; Fleming, Martin D. Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer. *Annals of surgical oncology.* 2007;14(6):1904–1908

65. Ebert JR, Joss B, Jardine B, Wood DJ. Randomized trial investigating the efficacy of manual lymphatic drainage to improve early outcome after total knee arthroplasty. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94:2103–2111
66. Pichonnaz, Claude; Bassin, Jean-Philippe; Lécureux, Estelle; Christe, Guillaume; Currat, Damien; Aminian, Kamiar; Jolles, Brigitte M. Effect of Manual Lymphatic Drainage After Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 2016;97(5):674–682
67. Crisóstomo RSS, Candeias MS, Armada-da-Silva PAS. Venous flow during manual lymphatic drainage applied to different regions of the lower extremity in people with and without chronic venous insufficiency: a cross-sectional study. *Physiotherapy.* 2017;103:81–89.
68. Finnane A, Janda M, Hayes SC. Review of the evidence of lymphedema treatment effect. *Phys Med Rehabil.* 2015;94:483–498.
69. Van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, De Kleijn P, Van den Berg HM, Helders PJM, Van Meeteren NLU. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List (HAL). *Haemophilia.* 2006;12:36-46
70. Wellek, Stefan; Blettner, Maria. On the proper use of the crossover design in clinical trials. *Deutsches Ärzteblatt international.* 2012;15:276–281
71. Feldman BM, Funk S, Hilliard P, Van Der Net J, Zourikian J, Berstrom B-J, Engelbert RHH, Abad A, Petrini P, Manco-Johnson M, and the International Prophylaxis Study Group
72. Ribeiro T, Abad A, Feldman BM. Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019; 3:405–411.
73. Wang M, Batt K, Kessler C, Neff A, Iyer NN, Cooper DL, Kempton CL. Internal consistency and item-total correlation of patient-reported outcome instruments and hemophilia joint health score v2.1 in US adult people with hemophilia: results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient Prefer Adherence.* 2017; 11:1831–1839.
74. Tattersall GJ. Infrared thermography: A non-invasive window into thermal physiology. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2016;202:78–98.
75. Faksimile aus den Verhandlungen der Deutschen Physikalischen Gesellschaft (1900) S. 237: Zur Theorie des Gesetzes der Energieverteilung im Normalspectrum; von M. Planck. *Phys. Bl.* 1948;4:146–151.
76. Lizenzierung und freundliche Unterstützung durch die Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Goethe-Universitätsklinik Frankfurt a.M.
77. Seuser A, Kurnik K, Mahlein A-K. Infrared Thermography as a Non-Invasive Tool to Explore Differences in the Musculoskeletal System of Children with Hemophilia Compared to an Age-Matched Healthy Group. *Sensors.* 2018;18:236-245.
78. Grizzle JE. The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics.* 1965;21:467-480
79. G.G.Koch The use of nonparametric methods in the statistical analysis of the two-period change-over design. *Biometrics* 1978;28:577-594
80. Frank Wilcoxon: Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin.* 1945;1:80–83

81. Soucie JM, Wang C, Forsyth A, Funk S, Denny M, Roach KE, et al. Range of motion measurements: reference values and a database for comparison studies. *Haemophilia*. 2011;17(3):500–7
82. Hildebrandt C, Raschner C, and Ammer K. An overview of recent application of medical Infrared thermography in sports medicine in Austria. *Sensors (Basel)*. 2010;10(5):4700-15.
83. Carcao, Manuel D. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012;7:727–734
84. Hart, Daniel P.; Kessler, Craig M.; Aledort, Lou. Re-personalization and stratification of hemophilia care in an evolving treatment landscape. *Hematology*. 2019; 1:737–741
85. Guodemar-Pérez, Jesús; Ruiz-López, Montserrat; Rodríguez-López, Elena; García-Fernández, Pablo; Hervás-Pérez, Juan Pablo. Physiotherapy Treatments in Musculoskeletal Pathologies Associated with Haemophilia. *Hämostaseologie*. 2018;3:141–149
86. Shah, A.; Solms, A.; Wiegmann, S.; Ahsman, M.; Berntorp, E.; Tiede, A.; Iorio, A.; Mancuso, M. E.; Zhivkov, T.; Lissitchkov, T. Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Ann Hematol*. 2019;98(9):2035-2044
87. Escuriola Ettingshausen, Carmen; Hegemann, Inga; Simpson, Mindy L.; Cuker, Adam. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2019;32:268–276
88. www.gkv-spitzenverband.de/media/heilmittel/125_Anlage_3_212 Anlage 3 vom 17.01.2005 zu den Rahmenempfehlungen nach § 125 Abs. 1 SGB V vom 01.08.2001;1:4-12
89. www.g-ba/downloads/HeilM-RL_2020-07-01_Heilmittelkatalog, Zweiter Teil, Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen nach § 92 Absatz 6 Satz 1 Nummer 2 SGB V; Kapitel I A 3 Erkrankungen der inneren Organe: Seite 20
90. Kempton, Christine L., Buckner, Tyler W., Fridman, Moshe, Iyer, Neeraj N., Cooper, David L. Factors associated with pain severity, pain interference, and perception of functional abilities independent of joint status in US adults with hemophilia: Multivariable analysis of the Pain, Functional Impairment, and Quality of Life (P-FiQ) study. *European journal of haematology*. 2018;100(Suppl 1):25-33
91. Seffers-Hartogh. Evidenz der 2-Phasentheorie der KPE, *Orthopädie Technik*. 2009:55-59
92. Krahl. Effektivität der Physiotherapie bei Migränepatienten. *physioscience*. 2005;2(2):52-57
93. Draeger, Reid W.; Singh, Bikramjit; Parekh, Selene G. Quantifying normal ankle joint volume: An anatomic study. *Indian journal of orthopaedics*. 2009;43(1):72–75
94. Van den Broek, Mathias, van Riet, Roger. Intra-articular capacity of the elbow joint. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*. 2017;30(6):795–798
95. Matziolis, Georg; Roehner, Eric; Windisch, Christoph; Wagner, Andreas. The volume of the human knee joint. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2015;135(10):1401–1403

96. Lobet, Sébastien; Meité, N'Dogomo; Koninckx, Marie-Inès; van Overstraeten, Antoine; Kamagate, Amed Mama; Hermans, Cédric; Lambert, Catherine. Implementation and assessment of a self- and community-based rehabilitation programme in patients with haemophilia from Côte d'Ivoire. *Haemophilia*. 2019;25(5):859–866
97. Donoso-Úbeda, Elena; Meroño-Gallut, Javier; López-Pina, José Antonio; Cuesta-Barriuso, Rubén. Effect of manual therapy in patients with hemophilia and ankle arthropathy: a randomized clinical trial. *Clinical rehabilitation*. 2020;34(1):111–119
98. Parhampour, Behrouz; Dadgoo, Mehdi; Vasaghi-Gharamaleki, Behnoosh; Torkaman, Giti; Ravanbod, Roya; Mirzaii-Dizgah, Iraj; Reza Baghaipour, Mohammad; Saneii, Seyed Hassan. The effects of six-week resistance, aerobic and combined exercises on the pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in overweight patients with moderate haemophilia A: A randomized controlled trial. *Haemophilia*. 2019;25(4):257-266
99. Sefton, JoEllen M.; Yarar, Ceren; Berry, Jack W.; Pascoe, David D. Therapeutic massage of the neck and shoulders produces changes in peripheral blood flow when assessed with dynamic infrared thermography. *Journal of alternative and complementary medicine*. 2010;16(7):723–732
100. Yang, Jae-Man; Lee, Jung-Hoon. Is Kinesio Taping to Generate Skin Convolutions Effective for Increasing Local Blood Circulation? *International medical journal of experimental and clinical research*. 2018;24:288-293
101. Mudra, U., Andreychyn, S., Hanberher, I., Korylchuk, N. Indicators of gout interlaykins and thermography of joints on the background of enterosorbition therapy. *Georgian medical news*. 2020;303:97–102
102. Huse, Katja. Manuelle Lymphdrainage in der Schmerztherapie – ein Peer Review. *Physikalische Therapie*. 2011;5:192-196
103. Campanella, Vincenzo; Libonati, Antonio; Nardi, Roberto; Angotti, Vincenzo; Gallusi, Gianni; Montemurro, Edoardo; D'Amario, Maurizio; Marzo, Giuseppe. Single tooth anesthesia versus conventional anesthesia: a cross-over study. *Clinical oral investigations*. 2018;22(9):3205–3213
104. Holden, Sinéad; Lyng, Kristian; Graven-Nielsen, Thomas; Riel, Henrik; Olesen, Jens Lykkegaard; Larsen, Lars Henrik; Rathleff, Michael Skovdal. Isometric exercise and pain in patellar tendinopathy: A randomized crossover trial. *Journal of science and medicine in sport*. 2020;23(3):208–214
105. Freundliche Unterstützung der Fa. Bayer Health GmbH, Modifiziert nach Wallny, Holstein, Königs, Mahnel, Krause, *Haemophilia*. 2001;7:453-458
106. J M Soucie, C Wang, A Forsyth, S Funk, M Denny, K E Roach, D Boone. Range of motion measurements: reference values and a database for comparison studies. *Br J Haematol*. 2013;161:424-433
107. Ribeiro, Tiago; Abad, Audrey; Feldman, Brian M. Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2019;3:405-411
108. Gupta, Sweta; Siddiqi, Azfar-E-Alam; Soucie, J. Michael; Manco-Johnson, Marilyn; Kulkarni, Roshni; Lane, Heidi; Ingram-Rich, Robina; Gill, Joan C. The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia. *British journal of haematology*. 2013; 3:424–433

109. Pathak, Asmita; Agrawal, Alok. Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers in immunology*. 2019;10:943-948
110. Bernal-Utrera, Carlos; Gonzalez-Gerez, Juan Jose; Anarte-Lazo, Ernesto; Rodriguez-Blanco, Cleofas. Manual therapy versus therapeutic exercise in non-specific chronic neck pain: a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21:682-685

7. Anhang

Patienteninformationen und Einwilligungserklärung

Die Wirksamkeit der Manuellen Lymphdrainage bei Patienten mit hämophiler Arthropathie (HA)

Sehr geehrte Frau/Herr _____

bei Ihnen besteht eine gesicherte Hämophilie A/B mit Gelenkeinblutungen. Nach Meinung Ihres Arztes sind Sie geeignet, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Zweck der Studie

Das Ziel der Studie ist es, herauszufinden, ob die Manuelle Lymphdrainage, welche eine anerkannte physiotherapeutische Maßnahme ist, einen positiven Effekt auf chronische Gelenkeinblutungen hat. Es wird geprüft, ob sich durch die Behandlung die Beweglichkeit des betroffenen Gelenks verändert und ob generell die Schmerzsituation im Alltag beeinflusst wird.

Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Ablauf der Studie

An dieser Studie werden ungefähr 20 Männer und Frauen teilnehmen. Vor Aufnahme in diese Studie wird das betroffene Gelenk in seiner Beweglichkeit ausgemessen und die Gelenkkapsel untersucht. Anschließend wird eine Wärmebildaufnahme des betroffenen Gelenks angefertigt, um so den Reizzustand festzustellen.

Desweiteren füllen Sie verschiedene Fragebögen aus, die beispielsweise Fragen über Ihre Alltagsaktivitäten (Hämophilie-Aktivitäten-Liste) und Ihre aktuelle Schmerzsituation (HA-Schmerzfragebogen) beinhalten.

Nach Überprüfung sämtlicher Daten und Einschlusskriterien werden Sie in einer *ersten* Periode *zweimal* wöchentlich über einen Zeitraum von 8 Wochen mit der Manuellen Lymphdrainage behandelt. Eine Behandlung dauert jeweils ca. 30 Minuten.

Wenn die erste Periode vorbei ist, wird das betroffene Gelenk erneut vermessen und aufgenommen, die Fragebögen werden ausgefüllt. Nach einer 4-wöchigen *Pause* erfolgt die *zweite* Periode, die ebenfalls 8 Wochen dauert. Am Anfang der zweiten Periode werden Sie ein drittes Mal untersucht und werden gebeten die Fragebögen auszufüllen. Nach Ablauf der 8 Wochen wird Ihr betroffenes Gelenk ein letztes Mal untersucht, inkl. das Ausfüllen der Fragebögen.

Je nachdem welcher Gruppe Sie zugelost werden, erhalten Sie entweder zuerst die *erste* oder *zweite* Periode.

Medizinische Klinik III
Direktor:
Prof. Dr. med. A. Zeiher

Institut
für Transfusionsmedizin
Direktor:
Prof. Dr. med. Dr. h.c. E.
Seifried

Aktenzeichen:

Hämophiliezentrum
Haus 31, 1. OG

Gemeinsame Einrichtung
der Med. Klinik III/Institut
für Transfusionsmedizin

Kommissarischer Leiter:
PD Dr. med. W. Miesbach

S. Krekeler
Dr. dr. med. Z. Wolf

Sekretariat/Anmeldung:

Tel.: 069 / 6301-5051
Fax: 069 / 6301-6738

Telefonische Sprechstunde:

Dienstags:
13:30 – 15:30 h

Freitags:
13:30 – 15:00 h
Tel.: 069 / 6301-6388

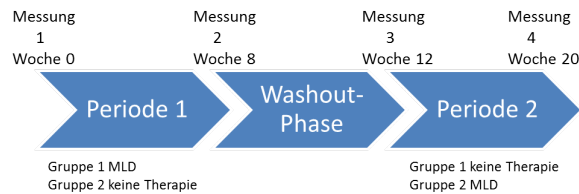
Gerinnungslabor:
Bereich Hämorrhagische
Diathesen

Haus 13 A
Tel.: 069 / 6301-6326

www.haemophiliezentrum-frankfurt.de

www.kgu.de

Die Wirksamkeit der Manuellen Lymphdrainage bei hämophiler Arthropathie



Sämtliche erhobene Daten werden pseudonymisiert in einer Datenbank gespeichert. Hierzu wird der Name jedes Teilnehmers durch eine Identifikationsnummer ersetzt. Die Daten sind nur den an der Durchführung der Studie beteiligten Mitarbeitern des Hämophiliezentrum zugänglich. Eine Weitergabe der Daten an Dritte wird nicht stattfinden. Es ist geplant, die Ergebnisse in anonymisierter Form zu publizieren.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

Als mögliche Begleiterscheinungen einer manuellen Lymphdrainage-Behandlung eine Erhöhung des venösen Blutstromes, sodass Sie bei einer Rechtsherzschwäche möglicherweise allgemein eine verminderte Belastbarkeit spüren könnten. Dies sollte sich jedoch nach wenigen Stunden wieder normalisieren.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie

Durch Teilnahme an der Studie können möglicherweise Ihre Beschwerden, insbesondere gelenknahe Schmerzsymptome in Zukunft gebessert werden. Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit haben.

Die Ergebnisse dieser Studie können aber dazu beitragen, dass für andere Patienten eine wirksamere Behandlung gefunden wird.

Vorzeitige Beendigung der Studie

Sie wurden eingangs darauf hingewiesen, dass Ihre Teilnahme freiwillig ist und dass Sie jederzeit auch ohne Angabe von Gründen Ihre Bereitschaft widerrufen können, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre ärztliche Versorgung entstehen.

Ansprechpartner

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:
 PD Dr. med. Miesbach oder Doktorand John Dayo unter der Telefonnummer 069 / 6301-5051.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

PD Dr. W. Miesbach
 Studienleiter

Patienteninformationen und Einwilligungserklärung

Die Wirksamkeit der Manuellen Lymphdrainage bei Patienten mit hämophiler Arthropathie (HA)

Sehr geehrte Frau/Herr _____

bei Ihnen besteht eine gesicherte Hämophilie A/B mit Gelenkeinblutungen. Nach Meinung Ihres Arztes sind Sie geeignet, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Zweck der Studie

Das Ziel der Studie ist es, herauszufinden, ob die Manuelle Lymphdrainage, welche eine anerkannte physiotherapeutische Maßnahme ist, einen positiven Effekt auf chronische Gelenkeinblutungen hat. Es wird geprüft, ob sich durch die Behandlung die Beweglichkeit des betroffenen Gelenks verändert und ob generell die Schmerzsituation im Alltag beeinflusst wird.

Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Ablauf der Studie

An dieser Studie werden ungefähr 20 Männer und Frauen teilnehmen. Vor Aufnahme in diese Studie wird das betroffene Gelenk in seiner Beweglichkeit ausgemessen und die Gelenkkapsel untersucht. Anschließend wird eine Wärmebildaufnahme des betroffenen Gelenks angefertigt, um so den Reizzustand festzustellen.

Desweiteren füllen Sie verschiedene Fragebögen aus, die beispielsweise Fragen über Ihre Alltagsaktivitäten (Hämophilie-Aktivitäten-Liste) und Ihre aktuelle Schmerzsituation (HA-Schmerzfragebogen) beinhalten.

Nach Überprüfung sämtlicher Daten und Einschlusskriterien werden Sie in einer *ersten* Periode *zweimal* wöchentlich über einen Zeitraum von 8 Wochen mit der Manuellen Lymphdrainage behandelt. Eine Behandlung dauert jeweils ca. 30 Minuten.

Wenn die erste Periode vorbei ist, wird das betroffene Gelenk erneut vermessen und aufgenommen, die Fragebögen werden ausgefüllt. Nach einer 4-wöchigen *Pause* erfolgt die *zweite* Periode, die ebenfalls 8 Wochen dauert. Am Anfang der zweiten Periode werden Sie ein drittes Mal untersucht und werden gebeten die Fragebögen auszufüllen. Nach Ablauf der 8 Wochen wird Ihr betroffenes Gelenk ein letztes Mal untersucht, inkl. das Ausfüllen der Fragebögen.

Je nachdem welcher Gruppe Sie zugelost werden, erhalten Sie entweder zuerst die *erste* oder *zweite* Periode.

Medizinische Klinik III
Direktor:
Prof. Dr. med. A. Zeiher

Institut
für Transfusionsmedizin
Direktor:
Prof. Dr. med. Dr. h.c. E.
Seifried

Aktenzeichen:

Hämophiliezentrum
Haus 31, 1. OG

Gemeinsame Einrichtung
der Med. Klinik III/Institut
für Transfusionsmedizin

Kommissarischer Leiter:
PD Dr. med. W. Miesbach

S. Krekler
Dr. dr. med. Z. Wolf

Sekretariat/Anmeldung:

Tel.: 069 / 6301-5051
Fax: 069 / 6301-6738

Telefonische Sprechstunde:

Dienstags:
13:30 – 15:30 h

Freitags:
13:30 – 15:00 h
Tel.: 069 / 6301-6388

Gerinnungslabor:
Bereich Hämorrhagische
Diathesen

Haus 13 A
Tel.: 069 / 6301-6326

www.haemophiliezentrum-frankfurt.de

www.kgu.de

Die Wirksamkeit der Manuellen Lymphdrainage bei hämophiler Arthropathie

Hämophilie

Aktivitäten

Liste

Datum	:
Patient	:

Versie 2.0 2015
Deutsch version
© Van Creveldkliniek
Universitair Medisch Centrum Utrecht

© Van Genderen *et al.*, 2005, UMC Utrecht
Kontakt: vck-secretariaat@umcutrecht.nl

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteurs.

Wanneer u deze vragenlijst gebruikt, verwijst u dan naar de volgende referenties:

Van Genderen FR, Van Meeteren NLU, Van der Bom JG, Heijnen L, De Kleijn P, Van den Berg HM, Helders PJM. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. Haemophilia 2004; 10: 565-71.

Van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, De Kleijn P, Van den Berg HM, Helders PJM, Van Meeteren NLU. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List (HAL). Haemophilia 2006; 12: 36-46..

Einleitung

Vor Ihnen liegt der Fragebogen *Hemophilia Activities List*, kurz HAL genannt. In diesem Fragebogen sind verschiedene Aktivitäten aufgeführt, die für Personen mit Hämophilie schwierig durchführbar sein könnten. Ziel dieses Fragebogens ist zu erfassen, wie gut diese Aktivitäten für Sie ausführbar sind.

Allgemeine Anmerkungen

Bei der Beantwortung der Fragen zählt nur Ihr **eigenes Erleben**. Sie kreuzen das Kästchen hinter der Frage an, dessen Antwort am ehesten Ihren eigenen Zustand widerspiegelt.

Sie werden für jede einzelne Aktivität gefragt, ob Sie **aufgrund Ihrer Hämophilie** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Ausführung dieser Aktivität haben. Es gibt sechs verschiedene Antwortmöglichkeiten. Beantworten Sie jede Frage, indem Sie das Kästchen ankreuzen, welches Ihre Situation am besten beschreibt.

Beispiel:

Hatten Sie im vergangenen Monat **aufgrund Ihrer Hämophilie** Schwierigkeiten beim:

	n.z.	Nicht durchführbar	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Benutzen öffentlicher Verkehrsmittel (Bus, Zug, Bahn)	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Für jede Frage kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen an. Die Antwortmöglichkeit „n. z.“ („nicht zutreffend“) verwenden Sie, wenn Sie diese Aktivität nie ausführen. Die Antwortmöglichkeit „n. z.“ existiert nur für bestimmte Fragen. Der Unterschied zwischen den Antwortmöglichkeiten „Nicht durchführbar“ und „Immer“ ist, dass Sie bei „Immer“ fähig sind, diese Aktivität auszuführen, aber mit Schwierigkeiten, während Sie bei „Nicht durchführbar“ unfähig sind, diese Aktivität auszuüben. Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Fragen beantworten. Selbst wenn eine Frage unwichtig erscheint oder wenn Sie keinen Bezug zur Frage haben, kreuzen Sie bitte das Kästchen an, welches Ihre Situation am ehesten beschreibt.

Sie benötigen nur 5-10 Minuten, um den Fragebogen auszufüllen.

Liegen / Sitzen / Knien / Stehen

Hatten Sie im vergangenen Monat aufgrund Ihrer Hämophilie Schwierigkeiten beim:

	Nicht durchführbar	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Hinsetzen (z. B. auf einen Stuhl oder ein Sofa)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Aufstehen von einem Stuhl <i>mit</i> Armlehnen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Aufstehen von einem Stuhl <i>ohne</i> Armlehnen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Knien / Hocken	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Bücken	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Knien über längere Zeit	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Hocken über längere Zeit	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Stehen über längere Zeit	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

Funktion der Beine

Hatten Sie im vergangenen Monat aufgrund Ihrer Hämophilie Schwierigkeiten beim:

	Nicht durchführbar	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Gehen kurzer Strecken (weniger als 1 km bzw. 15 Minuten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Gehen langer Strecken (mehr als 1 km bzw. 15 Minuten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Gehen auf weichem Untergrund (z. B. am Strand oder auf Waldboden)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Gehen auf unebenem Untergrund (z. B. auf Kopfsteinpflaster, hohe Bürgersteige)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Schlendern / (Schaufenster-) Bummeln	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Treppen <u>hinauf</u> steigen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Treppen <u>hinab</u> steigen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Rennen (z. B. um den Bus zu erreichen)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Springen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

Funktion der Arme

Hatten Sie im vergangenen Monat aufgrund Ihrer Hämophilie Schwierigkeiten beim:

	Nicht durchführbar	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Heben schwerer Gegenstände	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Tragen schwerer Gegenstände in den Armen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Feinmotorischen Bewegungen der Hände (z. B. Schließen eines Knopfes)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Greifen über den Kopf (um etwas von oben herunterzunehmen)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel

Hatten Sie im vergangenen Monat aufgrund Ihrer Hämophilie Schwierigkeiten beim:

	N.z.	Nicht durchführbar	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Fahrradfahren	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Steigen ins bzw. aus dem Auto	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Benutzen öffentlicher Verkehrsmittel (Bus, Zug, Bahn)	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

Eigenversorgung

Hatten Sie im vergangenen Monat aufgrund Ihrer Hämophilie Schwierigkeiten beim:

	Nicht durchführbar	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Abtrocknen des gesamten Körpers	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Anziehen eines Hemdes, Pullovers etc.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Anziehen von Socken und Schuhen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Umbinden einer Krawatte oder Schließen des Kragens	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
Benutzen der Toilette	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

Tätigkeiten im Haushalt

Hatten Sie im vergangenen Monat aufgrund Ihrer Hämophilie Schwierigkeiten beim:

	N.z.	Nicht durchführbar	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Einkaufen gehen (Nahrungsmittel)	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Abwaschen des Geschirrs, Säubern des Spülbeckens	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Saubermachen im Haus	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Ausführen anderer Tätigkeiten im Haushalt (Bügeln, Bettmachen)	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Verrichten von Gelegenheitsarbeiten (in und um das Haus)	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Arbeiten im Garten	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Freizeitaktivitäten und Sport

Hatten Sie im vergangenen Monat aufgrund Ihrer Hämophilie Schwierigkeiten beim:

	N.z.	Nicht durchführbar	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
Spielen (im Freien, z. B. mit Ihren Kindern)	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Sporttreiben	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Ausgehen (Theater / Museum / Kino / Bar)	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Ausführen von Hobbys	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Tanzen	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Aktivurlaub	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Erholungsurlaub („passiv“, Strand- / Hotelurlaub)	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Anpassung und Gebrauch von Hilfsmitteln

Um einige Aktivitäten auszuüben, bedürfen Sie vielleicht spezieller Anpassungen oder Hilfen. Die Fragen gelten nicht für die Zeit akuter Blutungen, wenn Sie mehr oder weniger gezwungen sind, Gehhilfen zu benutzen. Im Folgenden befragen wir Sie nach solchen Anpassungen oder Hilfsmitteln.

Benutzen Sie ein Auto mit besonderen Anpassungen?

- Nein, ich habe kein Auto
- Nein, ich habe keine speziellen Anpassungen an meinem Auto

Ja, ich benutze ein Auto mit (Mehrfachnennungen sind möglich):

- Elektronischen Fensterscheiben
- Servolenkung
- Automatischem Getriebe
- Integrierbarem Rollstuhl
- Bremse und/oder Gaspedal am Lenkrad
- Sonstige, welche?:
- Sonstige, welche?:
- Sonstige, welche?:

Benutzen Sie Hilfsmittel bei bestimmten Tätigkeiten?

- Nein, ich benutze keine Hilfsmittel

Ja, ich benutze (Mehrfachnennungen sind möglich):

- Eine Gehstütze / einen Gehstock
- Zwei Gehstützen
- Rollstuhl
- Rollator
- Sonstige, welche?:
- Sonstige, welche?:
- Sonstige, welche?:

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen zu den Aktivitäten.
Abschließend bitten wir Sie, uns im nachstehenden Feld einige
Informationen zu Ihrer Person zu geben. Diese Informationen werden
streng vertraulich behandelt.

Heutiges Datum :

Geburtsdatum :

Welche Art der Hämophilie haben Sie?

Hämophilieform *: ₁ Hämophilie A
₂ Hämophilie B

Schweregrad *: ₁ Leicht
₂ Mittelschwer
₃ Schwer

* Bitte kreuzen Sie das zutreffende Kästchen an

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Schmerzfragebogen Erwachsene



Sehr geehrter Patient,

Schmerzen lassen sich heute gut behandeln. Voraussetzung für eine sinnvolle Schmerztherapie ist jedoch, dass wir möglichst genau über Art, Auftreten und Dauer Ihrer Schmerzen Bescheid wissen. Darum bitten wir Sie, den folgenden Fragebogen gewissenhaft auszufüllen.

Vielen Dank!

Ihr Team im Hämophiliezentrum

Name: _____ Datum: _____ Datum des letzten Besuchs im Hämophiliezentrum: _____



1. Bitte beschreiben Sie Ihre Schmerzen in der Tabelle.

	Schulter rechts	Schulter links	Ellenbogen rechts	Ellenbogen links	Hüfte rechts	Hüfte links	Knie rechts	Knie links	Sprunggelenk rechts	Sprunggelenk links	Sonstige Gelenke	Rücken	Sonstige Körperstellen
Wie stark waren Ihre Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10? (0: keine Schmerzen, 10: stärkste vorstellbare Schmerzen)													
Wie lässt sich die Art Ihrer Schmerzen am besten beschreiben? (a: stechend, b: brennend, c: dumpf)													
Wann treten Ihre Schmerzen meistens auf? (a: ständig, auch in Ruhe, b: nach Ruhe/beim Aufstehen, c: nur bei Belastung)													
Wie lange dauerten die Schmerzen an?													
Welche Maßnahmen haben Sie ergriffen?													
Faktorenkonzentrat													
Schmerzmedikamente													
Physiotherapie													
Übungen zu Hause													
Orthopädische Hilfsmittel*													
Sonstiges													
Haben die Maßnahmen geholfen? (ja: +, nein: -)													

* z.B. Bandagen, orthopädische Schuhe, Absatzerhöhung, Abrollhilfe

Schmerzfragebogen Erwachsene



Fortsetzung Fragebogen / Seite 2

2. Haben Sie sonstige Maßnahmen gegen die Schmerzen ergriffen?

Ja Nein Wenn ja, welche? _____

3. Welche Schmerzmedikamente nehmen Sie ein?

(bitte auch solche berücksichtigen, die Sie ohne Rezept in der Apotheke erhalten)

Keine
 Folgende regelmäßig _____
 mehrmals täglich täglich wöchentlich seltener
 Folgende bei Bedarf _____

4. Was ist die häufigste Ursache Ihrer Gelenkschmerzen?

Blutung/Verletzung längere Belastung „falsche“ Bewegung
 Treppensteigen Sonstiges: _____

5. Beeinträchtigen die Schmerzen Ihren Alltag?

Bitte bewerten Sie die Gesamtbelastung durch Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
					mäßige					massive
					Beeinträchtigung					Beeinträchtigung

6. Wie viele Fehltage am Arbeitsplatz haben Sie durch Ihre Schmerzen trotz Faktorgabe?

ca. _____ pro Monat ca. _____ pro Jahr

7. Beeinflussen die Schmerzen Ihre Lebensqualität?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gar nicht, ich fühle mich gut	etwas, ich kann häufiger nicht unbeschwert sein	etwas, ich fühle mich deswegen off sehr niedergeschlagen	sehr stark, ich fühle mich deswegen off sehr niedergeschlagen

8. Bemerkungen:



Modifiziert nach Walny et al., Haemaphysa 7, 453-458, 2001

Beurteilung Nr.: _____ Name des Beurteilers: _____

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.1

Patienten-ID: _____ Datum der Beurteilung: _____ JJJJ / MM / TT

SCHWELLUNG Keine (K), Aufgedunsen (A), Schwammig (S), Gespannt (G) Orientierungspunkte : Sichtbar (S); Partiel sichtbar (PS); Nicht sichtbar (NS) Palpierbar (P); Nicht palpierbar (NP)	Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP
SCORE						
	<p>0 = keine Schwellung 1 = leicht – sieht leicht geschwollen aus; fühlt sich leicht geschwollen an; Orientierungspunkte sichtbar 2 = moderat – sieht geschwollen aus; fühlt sich schwammig an; einige Orientierungspunkte teilweise verborgen 3 = stark – sieht stark geschwollen aus; ist gespannt; Knochenorientierungspunkte vollständig verborgen</p>					
Anmerkungen: Bitte füllen Sie Anmerkungen im dafür vorgesehenen Feld ein (ggf. Umfang in cm angeben)						
DAUER DER SCHWELLUNG						
Anzahl der Monate angeben						
<input type="checkbox"/> Bericht des Patienten <input type="checkbox"/> Bericht der Eltern <input type="checkbox"/> Bericht aus der Krankenakte <input type="checkbox"/> Sonstiges :	_____ Monate	_____ Monate	_____ Monate	_____ Monate	_____ Monate	_____ Monate
SCORE						
	<p>0 = Keine Schwellung oder < 6 Monate 1 = ≥ 6 Monate</p>					

Beurteilung Nr.: _____ Name des Beurteilers: _____
 Patient-ID: _____ Datum der Beurteilung: _____
 JJJJ/MM/TT

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.1

		Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
MUSKELATROPHIE							
SCORE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 = keine - keine Atrophie 1 = leicht - Muskel hat eine leicht verminderte Kontur oder eine leichte Verflachung des Muskelbauchs wird beobachtet 2 = stark - moderaterer Muskelschwund und Verflachung oder Verflachung des Muskelbauchs wird beobachtet.							
Anmerkungen: Bitte verminderte Kontur, Muskelverflachung, ausgeprägten Schwund aufzeichnen.							
REIBE GERÄUSCH (CREPITATIO) BEI BEWEGUNG							
Angaben: Hörbar (H) Leicht (L) Papierbar (P) Stark (S)							
Wenn keine zutreffen: Keine (K)							
SCORE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 = Keine Crepitation 1 = Leicht - leicht hörbar und/oder papierbar 2 = Stark - ständig mäßig oder stark, ausgeprägtes hörbares und/oder papierbares Schellen und Knirschen							

Beurteilung Nr.: _____

Name des Beurteilers: _____

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.1

Patienten-ID: _____

Datum der Beurteilung: _____

JJJJ/MM/TT

BEUGUNGSVERLUST Bewegungsbereich angeben (Angabe für Fußgelenk ab 90 Grad Ausgangspunkt)	Linker Ellbogen		Rechter Ellbogen		Linkes Knie		Rechtes Knie		Linkes Fußgelenk		Rechtes Fußgelenk	
	Beugung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Beugung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Beugung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Beugung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Beugung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Beugung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Beugung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Beugung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Plantarflexion: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Plantarflexion: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen		
Die Empfehlung ist, mit beiden Methoden (normale/kontralaterale Seite und normative Tabellen) zu bewerten und dann die schlechtere Wert anzunehmen.												
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontralaterale Seite	0 = < 5 Grad 1 = Verlust von 5 bis 10 Grad		2 = Verlust von 11 bis 20 Grad 3 = Verlust von > 20 Grad		Normative Tabellen		0 = innerhalb des Bereichs 1 = Verlust von 1 bis 4 Grad 2 = Verlust von 5 bis 10 Grad 3 = Verlust von > 10 Grad					
STRECKUNGSVERLUST Bewegungsbereich angeben (Angabe für Fußgelenk ab 90 Grad Ausgangspunkt) Überstreckung als „plus“ (+) _____ Grad angeben Streckungsverlust als „minus“ (-) _____ Grad angeben	Linker Ellbogen		Rechter Ellbogen		Linkes Knie		Rechtes Knie		Linkes Fußgelenk		Rechtes Fußgelenk	
	Streckung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Streckung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Streckung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Streckung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Streckung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Streckung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Streckung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Streckung: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Dorsiflexion: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen	Dorsiflexion: Gemessen in: 1) Rückenlage 2) im Sitzen		
Die Empfehlung ist, mit beiden Methoden (normale/kontralaterale Seite und normative Tabellen) zu bewerten und dann die schlechtere Wert anzunehmen.												
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontralaterale Seite	0 = < 5 Grad 1 = Verlust von 5 bis 10 Grad		2 = Verlust von 11 bis 20 Grad 3 = Verlust von > 20 Grad		Normative Tabellen		0 = innerhalb des Bereichs 1 = Verlust von 1 bis 4 Grad 2 = Verlust von 5 bis 10 Grad 3 = Verlust von > 10 Grad					

Beurteilung Nr.:

Name des Beurteilers:

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.1

Patienten-ID:

Datum der Beurteilung:

___/___/___

GELENKSCHMERZEN Aktive Gelenkbewegung über Bewegungsbereich mit sanftem Druck (am Bereichsende)	Linker Ellbogen		Rechter Ellbogen		Linkes Knie		Rechtes Knie		Linkes Fußgelenk		Rechtes Fußgelenk	
	Anmerkungen:	<input type="checkbox"/>	Anmerkungen:	<input type="checkbox"/>	Anmerkungen:	<input type="checkbox"/>	Anmerkungen:	<input type="checkbox"/>	Anmerkungen:	<input type="checkbox"/>	Anmerkungen:	<input type="checkbox"/>
SCORE		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<p>0 = Keine Schmerzen im gesamten aktiven Bewegungsbereich 1 = Keine Schmerzen im gesamten aktiven Bewegungsbereich; nur Schmerzen bei sanfter Druckanwendung oder Palpieren 2 = Schmerzen im gesamten aktiven Bewegungsbereich</p>												
KRAFT Anhand von Daniels & Worthingham's Skala. Im vorhandenen Bewegungsbereich, Stufe angeben	Linker Ellbogen		Rechter Ellbogen		Linkes Knie		Rechtes Knie		Linkes Fußgelenk		Rechtes Fußgelenk	
	Beugung Streckung	<input type="checkbox"/>	Beugung Streckung	<input type="checkbox"/>	Beugung Streckung	<input type="checkbox"/>	Beugung Streckung	<input type="checkbox"/>	Anzahl der Fersenanhebungen: Plantarflexion: Dorsalflexion:	<input type="checkbox"/>	Anzahl der Fersenanhebungen: Plantarflexion: Dorsalflexion:	<input type="checkbox"/>
SCORE		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<p>Anzahl der Fersenanhebungen: (nur für Bewertung der Plantarflexion) Score 0 = 4 bis 5 Fersenanhebungen Score 1 = 2 bis 3 Fersenanhebungen Score 2 = Ausreichende Plantarflexion zum Abheben der Ferse Score 3 = Plantarflexion des Fußgelenks über den Bereich (bei eliminiertes Schwerekraft) Score 4 = geringfügige oder keine Muskelkontraktion NE = nicht evaluierbar</p>												

Beurteilung Nr.:

Name des Beurteilers:

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.1

Patienten-ID:

Datum der Beurteilung:

JJ/JJ / MM / TT

GANG (Fähigkeiten)	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Gehen Treppensteigen Laufen Hüpfen auf 1 Bein				
<p>* Zu beobachtende, daher nicht zu bewertende einzelne Gelenke * Hinweis: N (Normal), H (Hinken), GZ (Gehen auf Zehenspitzen), GSF (Gehen auf der Seite des Fußes), US (ungleiche Schritte), KA (kein Abstoßen), AGV (abnorme Gewichtsverlagerung), FNA (Fuß nach außen gedreht), KF (kein Fersenaufsatz), VFA (vorzeitige Fersenabhebung) ODER RSP (reduzierte Standphase), EKS (eingeschränkte Kniestreckung), KU (Knieüberstreckung)</p> <p>0 = Alle Fähigkeiten liegen im Rahmen des Normalbereichs 1 = Eine Fähigkeit ist nicht im Rahmen des Normalbereichs 2 = Zwei Fähigkeiten sind nicht im Rahmen des Normalbereichs 3 = Drei Fähigkeiten sind nicht im Rahmen des Normalbereichs 4 = Keine Fähigkeiten sind im Rahmen des Normalbereichs NE = nicht evaluierbar</p>				
<p>Globaler Score</p> <div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>				

* Zu beobachtende und nicht zu bewertende axiale Ausrichtung *

AXIALE AUSRICHTUNG In belasteter Position zu messen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Bitte den gemessenen Winkel an der dafür vorgesehenen Stelle angeben	_____ Grad	_____ Grad	_____ Grad	_____ Grad
	Bitte eines ankreuzen: <input type="checkbox"/> Valgus oder <input type="checkbox"/> Varus	Bitte eines ankreuzen: <input type="checkbox"/> Valgus oder <input type="checkbox"/> Varus	Bitte eines ankreuzen: <input type="checkbox"/> Valgus oder <input type="checkbox"/> Varus	Bitte eines ankreuzen: <input type="checkbox"/> Valgus oder <input type="checkbox"/> Varus

8. Danksagung

Mein Dank gilt all meinen Mitmenschen, die mich vor allem in der praktischen Phase meiner klinischen Studie unterstützt und begleitet haben.

An erster Stelle bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach, der mir seit dem ersten Tag der Studienplanung freie Hand zur Gestaltung meines Forschungsvorhabens gegeben hat und mir mit seiner wissenschaftlichen Expertise bei all meinen Fragen zur Seite stand. Ebenso möchte ich mich herzlich beim Team des Hämophiliezentrum Frankfurt bedanken. Iris und Konny haben mich bei der Rekrutierung und bei der Randomisierung der Studienteilnehmer sehr unterstützt. Des Weiteren danke ich Stefanie Roth, die mir im Rahmen der Studienkoordination und Publikation den Rücken freigehalten hat. Außerdem möchte ich Dr. Natalie Filmann und Dr. Ümniye Balaban danken, die mir viele hilfreiche Tipps hinsichtlich der statistischen Aufbereitung meiner Daten gegeben haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen physiotherapeutischen KollegInnen Michaela Zerlik, Lisa Kopf, Helen Grübel, Kira Desch, Nikolas Gerlach und Steven Baumann, die mir bei der Behandlung der Studienteilnehmer tatkräftig mit ihren MLD-Skills assistiert haben. An dieser Stelle möchte ich auch meiner langjährigen Kollegin und Schulleiterin der Physiotherapieschule des Universitätsklinikum Frankfurts Anne Lauterbach danken. Ihr verdanke ich wertvolle Korrekturen meiner Dissertationsschrift.

Zu guter Letzt danke ich meiner kleinen Familie Tina, Lena und Jakob. Ich konnte mich jederzeit auf die Unterstützung meiner Frau verlassen, die sich in vielen Stunden (während ich diese Dissertation erstellte) um unsere Kinder gekümmert hat und mir stets Mut, Durchhaltevermögen und Liebe zugesprochen hat diese wissenschaftliche Arbeit zu vollenden. Darüber hinaus danke ich meinen Eltern, die mich in den schwierigen Jahren meiner Jugend immer wieder unterstützten, mein Abitur abzuschließen. Ohne sie würde ich diese Zeilen nicht schreiben können.

9. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Die Wirksamkeit der Manuellen Lymphdrainage bei Patienten mit hämophiler Arthropathie“

im Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik 2 unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)