

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Wirkung der Ganzkörperkältetherapie  
auf psychologische und biologische  
Parameter – Implikationen für die  
Therapie bestimmter stressassoziierter  
psychischer Erkrankungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Jens Gröninger**

aus

Bad Nauheim

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in: Prof. Dr. med. D. Wedekind

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. I. Zerr

### **Prüfungskommission**

Referent/in: Prof. Dr. med. D. Wedekind

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. I. Zerr

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 09.05.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Wirkung der Ganzkörperkältetherapie auf psychologische und biologische Parameter – Implikationen für die Therapie bestimmter stressassoziierter psychischer Erkrankungen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 25.04.2023....

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. G. O.', written over a dotted line.

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1 Historische Entwicklung der Kältetherapie .....	6
1.2 Kälte als Therapiemaßnahme .....	6
1.3 Die Ganzkörperkältetherapie .....	7
1.3.1 Bauarten der Kältekammern.....	7
1.3.2 Wirkungsmechanismen .....	8
1.3.3 Indikationen .....	12
1.3.4 Kontraindikationen .....	13
1.3.5 Unerwünschte Wirkungen .....	13
1.4 Psychische Wirkungen der Ganzkörperkältetherapie.....	14
1.5 Stressassoziierte psychische Störungen.....	15
1.5.1 Depression.....	15
1.5.2 Anhaltende somatoforme Schmerzstörung .....	20
1.5.3 <i>Chronic fatigue syndrome</i> .....	22
1.6 Fragestellung .....	24
<b>2 Methodenteil.....</b>	<b>26</b>
2.1 Studiendesign .....	26
2.2 Ethikantrag .....	26
2.3 Probandenauswahl .....	26
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
2.5 Versuchsablauf.....	27
2.6 Erhobene Parameter .....	29
2.6.1 Psychologische Testverfahren .....	29
2.6.2 Laborchemische Analysen .....	31
2.7 Statistische Auswertung.....	34
2.7.1 Deskriptive Statistik .....	35
2.7.2 t-Test für abhängige Stichproben .....	35
2.7.3 Bonferroni-Korrektur .....	35
2.7.4 Korrelationen .....	36
2.7.5 t-Test für den Pearson-Korrelationskoeffizienten .....	37
2.8 Ganzkörperkältekammer „Icelab“.....	37
2.8.1 Aufbau.....	37
2.8.2 Ablauf.....	38
2.8.3 Sicherheit .....	39

---

<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>40</b>
3.1	Probandencharakteristika.....	40
3.2	Deskriptive Statistik.....	40
3.2.1	Effekte der Ganzkörperkältetherapie auf die psychologischen Parameter.....	41
3.2.2	Effekte der Ganzkörperkältetherapie auf die biologischen Parameter.....	43
3.3	Korrelationsanalysen.....	47
3.3.1	Veränderungen der visuellen Analogskalen und Ausprägung unterschiedlicher Persönlichkeitsmerkmale.....	47
3.3.2	Veränderung der Cortisolwerte und Ausprägung unterschiedlicher Persönlichkeitsmerkmale.....	49
3.3.3	Veränderungen der visuellen Analogskalen und Ausprägung der subjektiv empfundene Beschwerden.....	50
3.3.4	Veränderung der Cortisolwerte und Ausprägung der subjektiv empfundenen Beschwerden.....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>52</b>
4.1	Ergebnisdiskussion.....	52
4.1.1	Psychologische Parameter.....	52
4.1.2	Biologische Parameter.....	53
4.1.3	Korrelationsanalysen.....	54
4.2	Methodendiskussion.....	56
4.3	Folgen und Implikationen.....	57
4.3.1	Ganzkörperkältetherapie und Depression.....	57
4.3.2	Ganzkörperkältetherapie und anhaltende somatoforme Schmerzstörung.....	60
4.3.3	Ganzkörperkältetherapie und <i>chronic fatigue syndrome</i> .....	61
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>67</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss von Zytokinen und Cortisol auf den Kynureninstoffwechsel.....	19
Abbildung 2: Ablauf der Untersuchungen vor und nach der GKKT .....	29
Abbildung 3: Formel für t-Tests für abhängige Stichproben .....	35
Abbildung 4: Formel zur Ermittlung des Pearson-Korrelationskoeffizienten .....	36
Abbildung 5: Formel zur Durchführung des t-Tests für den Pearson-Korrelationskoeffizient	37
Abbildung 6: Aufbau der Kältekammer „Icelab“ der Firma „Zimmer MedizinSysteme“ .....	39
Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichung der subjektiven Wahrnehmung der Stimmung .....	41
Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichung der subjektiven Wahrnehmung der Konzentration .....	42
Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichung der subjektiven Wahrnehmung des Antriebs .....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Absolute und relative Kontraindikationen der GKKT .....	27
Tabelle 2: Bedeutung des Pearson-Korrelationskoeffizienten .....	36
Tabelle 3: Ergebnisse der visuellen Analogskalen für Stimmung, Konzentration und Antrieb	43
Tabelle 4: Ergebnisse der ersten und zweiten Messung der Blutentnahme I .....	44
Tabelle 5: Ergebnisse der ersten und zweiten Messung der Blutentnahme II.....	45
Tabelle 6: Ergebnisse der ersten und zweiten Messung der Blutentnahme III .....	46
Tabelle 7: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung der Stimmung zwischen der ersten und zweiten Messung und den Persönlichkeitsmerkmalen .....	48
Tabelle 8: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung der Konzentration zwischen der ersten und zweiten Messung und den Persönlichkeitsmerkmalen .....	48
Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung des Antriebs zwischen der ersten und zweiten Messung und den Persönlichkeitsmerkmalen .....	49
Tabelle 10: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung der Cortisolwerte und den Persönlichkeitsmerkmalen .....	50
Tabelle 11: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Veränderungen der Stimmung, Konzentration sowie des Antriebes und den subjektiv empfundenen Beschwerden ..	51

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin
BMI	<i>body mass index</i>
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
CFS	<i>chronic fatigue syndrome</i>
CK	Creatinkinase
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CWI	<i>cold water immersion</i>
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FFI	Fünf-Faktoren-Inventar
GKKT	Ganzkörperkältetherapie
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IL	Interleukin
INF	Interferon
MCH	Mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PBC	<i>partial body cryotherapy</i>
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TMT	<i>Trail-making-Test</i>
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TRP	<i>transient receptor potential</i>
VAS	Visuelle Analogskala

# 1 Einleitung

## 1.1 Historische Entwicklung der Kältetherapie

Der Einsatz von Kälte zur Besserung körperlicher Beschwerden besteht als therapeutisches Konzept seit Jahrtausenden. Bereits im *Corpus Hippocraticum* wird von der medizinischen Anwendung der Kälte bei verschiedenen Erkrankungen sowie dem therapeutischen Nutzen berichtet (Boulogne 2001).

Sebastian Kneipp (1821–1897), der Begründer der Kneipp-Bäder, beschrieb in seinem Werk „Meine Wasserkur“ (1890) vor mehr als 100 Jahren bereits mögliche Wirkungen von kühlen und kurzen Bädern. Nach Kneipp (1890) sei die Wirkung umso größer, je kühler das Wasser sei und je mehr Körperoberfläche es bedecke. Der Aufenthalt solle daher möglichst kurz gehalten werden. Im Rahmen der Kneipp-Therapie konnte in einzelnen Studien u. a. eine positive Wirkung auf das Wohlbefinden, die Herzratenvariabilität und das Schmerzlevel beobachtet werden (Stier-Jarmer et al. 2021).

Die Ganzkörperkältetherapie (GKKT) wurde erstmals 1977 von dem Japaner T. Yamauchi zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis erprobt. Die erfolgreiche Behandlung mit einer Temperatur von  $-175\text{ °C}$  kann als Beginn der Ganzkörperkältetherapie verstanden werden (Nobunaga und Yamauchi 1977). In Deutschland wurde die Technologie der GKKT erstmals durch den Rheumatologen Professor R. Fricke 1984 in Sendenhorst eingeführt (Fricke et al. 1989).

In den letzten Jahren ist die Kältetherapie zunehmend in den Fokus gerückt; immer mehr Menschen nutzen Eisbäder und Kältekammern mit der Absicht, Gesundheit und Wohlbefinden zu steigern.

## 1.2 Kälte als Therapiemaßnahme

Kälte kann als Therapiemaßnahme bei einer Vielzahl von Erkrankungen und Symptomen eingesetzt werden. Dabei können zwei Arten der Kältetherapie unterschieden werden: die lokale Kältetherapie und die Ganzkörperkältetherapie.

Bei der lokalen Kältetherapie wird ein bestimmter Körperbereich durch Kühlpacks, Eismanschetten, Eissprays oder das Eintauchen in kaltes Wasser gekühlt. Diese Methode bietet sich vor allem nach Ereignissen an, die zu einer lokalen Entzündungsreaktion geführt haben.

Durch das Kühlen kommt es lokal zu einer Verminderung der neuronalen Aktivität und Durchblutung. Dadurch treten lokale analgetische, antientzündliche und abschwellende Effekte ein (Guillot et al. 2017; 2019).

Die lokale Kältetherapie wird vor allem direkt nach akuten traumatischen Ereignissen zur Reduktion der Entzündungszeichen und bei chronischen Erkrankungen zur Reduktion der Schmerzen und Verbesserung der Funktionsfähigkeit verwendet (Mac Auley 2001; Brosseau et al. 2003).

Bei der Ganzkörperkältetherapie wird der gesamte Körper (je nach Kältekammer inklusive oder exklusive Kopf) durch den Einsatz einer Kältekammer oder eines Wasserbeckens gekühlt. Hierbei ist die Wirkung auf die Körperkerntemperatur stärker als bei der lokalen Kältetherapie und die Anwendung entsprechend kürzer. Die Wirkungsmechanismen und Indikationen der Ganzkörperkältetherapie werden in den Kapiteln „1.3.2 Wirkungsmechanismen“ und „1.3.3 Indikationen“ erläutert.

## **1.3 Die Ganzkörperkältetherapie**

### **1.3.1 Bauarten der Kältekammern**

Bei der Anwendung der Kältetherapie haben sich zwei Bauarten der Kältekammern etabliert. Bei der ersten Bauart handelt es sich um eine offene Kältekammer, bei der Flüssigstickstoff als Kühlmittel dient. Bei dieser Kältekammer wird der gesamte Körper mit Ausnahme des Kopfes von einem bis zu  $-180\text{ °C}$  kalten Stickstoffgemisch umgeben. Da bei dieser Anwendung der Kopf nicht mit Stickstoff bedeckt ist und dementsprechend nicht gekühlt wird, wird die Anwendung als *partial body cryotherapy* (PBC) bezeichnet.

Bei der zweiten Bauart handelt es sich um eine geschlossene Kältekammer, die ähnlich einem Kühlhaus mit Strom betrieben und durch Kompressoren gekühlt wird. Probanden betreten die Kammer und halten sich in dieser eine bis maximal drei Minuten auf. Dabei wird auch der Kopf der Probanden gekühlt. Die Temperatur innerhalb dieser Kammer beträgt je nach Modell  $-85\text{ °C}$  bis  $-110\text{ °C}$ . Die Therapie innerhalb dieser Kammer wird daher als Ganzkörperkältetherapie bzw. *whole body cryotherapy* bezeichnet.

### 1.3.2 Wirkungsmechanismen

#### 1.3.2.1 Reaktion des Körpers auf den Kältereiz

Bei der GKKT befinden sich die Probanden für maximal drei Minuten in einer  $-110\text{ °C}$  kalten Kammer. In dieser Zeit erfolgt aufgrund des Temperaturunterschieds von knapp  $150\text{ °C}$  ein intensiver Temporaustausch zwischen Kältekammer und Körper der Probanden sowie eine entsprechende Anpassung des Körpers.

Durch Wärmeströmung (Konvektion) findet ein Wärmeaustausch zwischen der kalten Umgebungsluft und der Körperoberfläche des Probanden statt. Abhängig ist das Maß des Wärmeaustausches von der Temperaturdifferenz, der Körperoberfläche sowie der Strömungsgeschwindigkeit. Letztere kann durch Bewegungen in der Kammer beeinflusst werden. Durch Wärmestrahlung findet ein Wärmeaustausch zwischen der Innenwand der Kammer und der Körperoberfläche des Probanden statt. Der Effekt der direkten Wärmeleitung (Konduktion) über sich berührende Flächen wird durch festes Schuhwerk sowie einen Sicherheitsabstand zur Innenwand der Kammer verhindert.

Die Wärmeverteilung innerhalb des Körpers findet durch Konduktion und Konvektion statt. Bei der Konduktion kommt es zum Temporaustausch durch einander berührende Gewebstrukturen, während bei der Konvektion der Temporaustausch durch das Strömen des Blutes stattfindet. Die Konvektion wird bei Kälteexposition beeinflusst, indem es zur Vasokonstriktion peripherer Gefäße und somit zu geringerer Durchblutung der Haut kommt. Durch diesen Regulationsmechanismus sinkt die Temperatur der Haut sowie der darunterliegenden Muskelschichten während der Ganzkörperkälteexposition deutlich stärker als die Körperkerntemperatur ab.

Die mittlere Abnahme der Hauttemperatur beläuft sich auf  $13,7\text{ °C}$ , wobei der Temperaturabfall an den Extremitäten höher als am Rumpf und am Rücken ausfällt. Im Anschluss an die Anwendung der GKKT steigt die Hauttemperatur durch die Vasodilatation der Gefäße wieder stark an (in den ersten Minuten nach der Anwendung um bis zu  $3\text{ °C}$ ) und hat ca. 20 Minuten nach der Anwendung wieder den Ausgangswert erreicht (Hauswirth et al. 2013).

Die Muskeltemperatur nimmt nach der Anwendung in Abhängigkeit von der Tiefe sowie dem Zeitpunkt der Messung um  $1,2 \pm 0,7\text{ °C}$  bis  $1,6 \pm 1,2\text{ °C}$  ab (Costello et al. 2012), während sich die Abnahme der tympanischen Temperatur lediglich auf  $0,3\text{ °C}$  beläuft (Louis et al. 2015).

Zwischen den verschiedenen Arten der Kältetherapie bestehen in der Wirkung auf den Organismus keine großen Unterschiede, wobei die GKKT vor allem im Hinblick auf die Temperaturabnahme der Haut einen stärkeren Effekt erzielt. In der von Hausswirth (2013) durchgeführten Studie wurde festgestellt, dass der Abfall der Hauttemperatur während der Anwendung der GKKT gegenüber der Anwendung der PBC im Mittel um  $6,2 \pm 0,5$  °C höher war. Im Vergleich zur CWI (*cold water immersion*), einer verbreiteten Form der Kältetherapie im Leistungssportbereich, konnte bei gleicher Expositionsdauer kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Temperaturabnahme der Muskulatur festgestellt werden, während die Temperaturabnahme der Haut direkt nach der Anwendung der GKKT größer war (Costello et al. 2012).

Neben der Art der Kältetherapie spielen auch Faktoren wie das Geschlecht und der BMI (*body mass index*) eine Rolle. So reagieren Frauen auf Anwendungen der GKKT mit stärkerem Abfall der Hauttemperatur als Männer (Cuttell et al. 2017).

#### 1.3.2.2 Aufnahme und Weiterleitung des Kältereizes

Für die Wahrnehmung von Kältereizen sind freie Nervenendigungen, überwiegend vom Fasertyp A $\delta$ , verantwortlich. Diese verlaufen bis in die Dermis der Haut und weisen an ihrer Oberfläche verschiedene Thermorezeptoren auf. Bei diesen handelt es sich um Kanäle der TRP-Familie (*transient receptor potential*), innerhalb derer sieben Subgruppen unterschieden werden können (Montell 2005). Für das Empfinden von Kältereizen sind unter anderem die Kälterezeptoren TRP melastatin 8 (TRPM8) und *cold and menthol receptor 1* (CMR1), die Temperaturen zwischen 10 °C und 26 °C detektieren können (Bautista et al. 2007), und der Ankyrin-Rezeptor (TRPA1), für tiefere Temperaturen, verantwortlich. Diese Rezeptoren unterscheiden sich durch ihre Aktivierungsschwelle sowie weitere aktivierende Stimuli wie beispielsweise den Liganden Methanol, der zur Aktivierung des TRPM8-Rezeptors führt (Story et al. 2003; McKemy 2005).

Die Zellkörper der pseudounipolaren Neurone, welche über ihre freien Nervenendigungen in der Haut Informationen aufnehmen, liegen in den Spinalganglien sowie in den Ganglien des Nervus trigeminus. Auf Rückenmarksebene ziehen die Axone der pseudounipolaren Neurone über die ventrolateralen Anteile des Rückenmarks in das Hinterhorn. In den Laminae des Hinterhorns werden sie auf sekundäre Neurone umgeschaltet. Die Axone der sekundären Neurone kreuzen auf die Gegenseite und bilden die Vorderseitenstrangbahn. Diese projiziert über verschiedene Bahnen zum Thalamus (Ran und Chen 2019).

### 1.3.2.3 Schmerzhemmung

Die Schmerzhemmung gehört zu den am häufigsten dokumentierten Wirkungen der GKKT, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind (Tsai et al. 2012; Giemza et al. 2014).

Ein Grund für die schmerzhemmende Wirkung der GKKT könnte eine Abnahme der sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit sein, die mit einer erhöhten Schmerztoleranz und Schmerzschwelle einhergeht (Algaflly und George 2007). Zudem könnte eine Erhöhung der Aktivierungsschwelle der Nozizeptoren sowie eine Inhibition nozizeptiver C-Fasern durch schneller leitende A $\delta$ -Fasern, die für das Kälteempfinden verantwortlich sind, zur Schmerzhemmung beitragen (Herrera et al. 2010). Neben diesen Mechanismen wird auch die Wirkung endogener Opioide, die möglicherweise im Rahmen der Ganzkörperkältetherapie vermehrt freigesetzt werden und eine schmerzmodulierende Wirkung aufweisen, diskutiert (Zagrobelyny et al. 1992).

### 1.3.2.4 Entzündungshemmung

Die GKKT hat eine entzündungshemmende Wirkung, welche seit Einführung dieser Technologie Gegenstand zahlreicher Studien war. Dabei wird unter anderem angenommen, dass es durch die Kältetherapie zur Steigerung des Tonus der Blutgefäße kommt, wodurch die entzündungsbedingte Mehrdurchblutung vermindert wird. Daraus folgt eine Reduktion der Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren und damit einhergehend eine Verminderung der Entzündungsreaktion (Piana et al. 2018).

Aufgrund der entzündungshemmenden Wirkung wird die GKKT bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Morbus Bechterew eingesetzt (Metzger et al. 2000; Lange et al. 2008; Stanek et al. 2018b; Romanowski und Straburzyńska-Lupa 2020).

Die entzündungshemmende Wirkung der GKKT kann auch anhand der Veränderung pro- und antiinflammatorischer Zytokine im Blut nachgewiesen werden. Zytokine sind lösliche Proteine, denen eine wichtige Funktion bei der Regulation der normalen und gestörten Immunantwort sowie der Entzündungsreaktion zukommt. Sie können, je nach Wirkung auf das Entzündungsgeschehen, in pro- und antiinflammatorische Zytokine unterschieden werden. Aufgrund ihrer zentralen Rolle bei entzündlichen Prozessen ist die gezielte Blockade bestimmter Zytokine ein wichtiger Ansatz bei der Behandlung entzündlicher Erkrankungen geworden. Zudem wird bei einigen Erkrankungen, wie z. B. der Depression, die ursprünglich

nicht zum Formenkreis entzündlicher Erkrankungen gezählt wurden, eine entzündliche Komponente bei der Pathogenese diskutiert (Galecki und Talarowska 2018).

Das zu den Zytokinen zählende proinflammatorische Interleukin-1 (IL-1) hat zwei Isoformen: IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$ . Bei gesunden Probanden konnte durch die Anwendung der GKKT ein Absinken des IL-1 $\alpha$  beobachtet werden (Lubkowska et al. 2011). Bei IL-1 $\beta$  wurde durch die GKKT eine Verminderung (Pournot et al. 2011; Mila-Kierzenkowska et al. 2013) oder kein Effekt festgestellt (Ziemann et al. 2013).

Interleukin-6 (IL-6) gilt als proinflammatorisches Zytokin und spielt unter anderem bei der Pathophysiologie einiger Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Arteriosklerose eine Rolle (Pradhan et al. 2001; Moriya 2019). Bei Probanden konnte in mehreren Studien eine Verringerung der IL-6-Konzentration nach GKKT nachgewiesen werden (Mila-Kierzenkowska et al. 2013; Ziemann et al. 2013; Gizińska et al. 2015; Lee et al. 2018; Rymaszewska et al. 2018). Hierbei war der Effekt bei Probanden, die vor Beginn der Anwendung erhöhte Zytokinspiegel aufwiesen, am größten (Ziemann et al. 2013). Zeitgleich liegen Studien vor, die keinen Effekt (Pournot et al. 2011; Sadura-Sieklucka et al. 2019) oder eine leichte Zunahme der IL-6-Konzentration nachweisen konnten (Lubkowska et al. 2011).

Nach der GKKT konnte in Studien mit gesunden Probanden ein Anstieg des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 (IL-10) beobachtet werden (Lubkowska et al. 2011; Ziemann et al. 2013; 2014). Bei Untersuchungen des TNF- $\alpha$ -Spiegels (Tumornekrosefaktor alpha) konnte eine Verringerung des proinflammatorischen Zytokins nachgewiesen werden (Lange et al. 2008; Ziemann et al. 2012; Gizińska et al. 2015). Andere Studien wiesen auf keinen Effekt hin (Ziemann et al. 2013).

In einzelnen Studien konnte zudem eine Reduktion der CRP-Konzentration (C-reaktives Protein) festgestellt werden (Pournot et al. 2011; Sadura-Sieklucka et al. 2019).

#### 1.3.2.5 Wirkung auf Hormone

Die Ganzkörperkältetherapie hat einen Einfluss auf die Konzentration verschiedener Hormone. Für Adrenocorticotropin (ACTH), ein Hormon, das in der Hypophyse gebildet wird und die Sekretion von Cortisol stimuliert, konnte ein Absinken der Konzentration im Rahmen mehrerer Anwendungen der GKKT beobachtet werden (Leppäluoto et al. 2008). Ein ähnlicher Effekt war bei der Veränderung der Cortisolkonzentration zu erkennen. Hier konnte in einigen Untersuchungen eine Reduktion der Cortisolwerte über einen längeren Zeitraum festgestellt werden (Leppäluoto et al. 2008; Grasso et al. 2014), wobei dieser Effekt bei einzelnen Untersuchungen ausblieb (Sutkowy et al. 2014).

Beim Hormon Noradrenalin war durch die Kälteanwendung ein initialer Anstieg zu erkennen (Leppäluoto et al. 2008). Dieser bestand auch, wenn nach der Anwendung in der Kältekammer eine körperliche Belastung erfolgte (Imai et al. 2018).

Bezüglich der Wirkung der Ganzkörperkältetherapie konnten unterschiedliche Veränderungen der Testosteronkonzentration festgestellt werden. Einzelne Studien berichten von einem Anstieg der Testosteronkonzentration (Ziemann et al. 2012; Grasso et al. 2014; Russell et al. 2017), während in anderen Untersuchungen keine Veränderung (Sutkowy et al. 2014) festgestellt wurde.

### 1.3.3 Indikationen

Seit der Einführung der Ganzkörperkältetherapie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in den 1970er-Jahren hat sich das Anwendungsgebiet der GKKT stark erweitert (Nobunaga und Yamauchi 1977).

Aufgrund der entzündungshemmenden Wirkung wird die GKKT vermehrt zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und multipler Sklerose eingesetzt. Bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis wird eine hochfrequente Behandlung mit zwei bis drei Anwendungen pro Tag über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen empfohlen. Unter dieser Therapie konnten in Studien eine Verbesserung der Gelenk- und Muskelfunktion sowie eine Schmerzreduktion beobachtet werden (Metzger et al. 2000; Hirvonen et al. 2006; Stanek et al. 2018a).

Bei Patienten mit Morbus Bechterew konnten unter GKKT eine Reduktion der Krankheitsaktivität, eine Verbesserung der Rückenschmerzsymptomatik und der Fatigue sowie eine Reduktion oxidativer Stressmarker festgestellt werden (Stanek et al. 2018a; 2018b; Romanowski und Straburzyńska-Lupa 2020).

Bei der multiplen Sklerose werden mehrere Wirkkomponenten der GKKT wie die entzündungs- und schmerzhemmende Wirkung, aber auch die Verminderung des oxidativen Stresses und eine zentrale Aktivierung vermutet, die zur Besserung der Beschwerden beitragen (Miller et al. 2010; 2011; 2016).

Die Ganzkörperkältetherapie wird auch zur Behandlung der Fibromyalgie verwendet. In einer Studie von Rivera und Kollegen (2018) erhielt eine Gruppe von Fibromyalgiepatienten über drei Wochen GKKT-Anwendungen. Diese Gruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des Schmerzlevels und des *Fibromyalgia Impact*

*Questionnaire Score* auf, der auch Begleiterscheinungen der Erkrankungen wie Fatigue, Angst und Depressionen erfasst (Bettoni et al. 2013; Rivera et al. 2018; Vitenet et al. 2018).

Zusätzlich kann die GKKT auch bei degenerativen Gelenkerkrankungen eingesetzt werden. Eine Indikation stellt dabei die Arthrose dar. Die Kälteanwendung konnte bei Patienten mit Arthrose zur Reduktion der Häufigkeit und des Ausmaßes der Schmerzwahrnehmung sowie der Einnahme analgetischer Medikamente führen (Chruściak 2016). Zudem konnte bei der Behandlung von Rückenschmerzpatienten eine Reduktion der Schmerzen bei gleichzeitiger Verbesserung der Mobilität herbeigeführt werden (Giemza et al. 2014). Weitere Indikationen sind Tendopathien und die adhäsive Kapsulitis (Ma et al. 2013).

Ein weiterer Bereich, in dem die GKKT angewandt wird, ist der Breiten- und Leistungssport. Hierbei kann die Kältetherapie nach vorangegangenen Traumata, zur Unterstützung der Regeneration oder vor der Trainingseinheit zur Verbesserung der Muskeldurchblutung eingesetzt werden (Klimek et al. 2010; Krüger et al. 2015; Schaal et al. 2015).

#### **1.3.4 Kontraindikationen**

Bei der Anwendung der GKKT müssen bestimmte Kontraindikationen beachtet werden. Diese können nach Papenfuss (2015) in relative und absolute Kontraindikationen unterteilt werden. Sie sind in Kapitel „2.4 Ein- und Ausschlusskriterien“ aufgeführt.

#### **1.3.5 Unerwünschte Wirkungen**

Bei strikter Beachtung der Kontraindikationen sowie der Vorgaben in Bezug auf die nötige Bekleidung und das Einhalten der Verhaltensregeln in der Kältekammer sind unerwünschte Wirkungen sehr selten (Papenfuss 2015). Es können lokale Erfrierungen ersten bis zweiten Grades an den Armen oder Beinen auftreten, welche zumeist nach einigen Tagen wieder abklingen und selten einer gezielten Therapie bedürfen. Weitere unerwünschte Wirkungen können Kältegefühl, Kopfschmerzen, kälteallergische Symptome wie Juckreiz und Ödembildung, Schwindel und in äußerst seltenen Fällen Atemnot sein. Eine leichte Erhöhung des Blutdrucks während und nach der Behandlung ist physiologisch und bei Beachtung der Kontraindikationen (v. a. des maximalen Blutdrucks von 160/100 mmHg) ohne weitere Folgen.

## 1.4 Psychische Wirkungen der Ganzkörperkältetherapie

Bisher bezog sich der überwiegende Teil aller Studien zur Wirkung der GKKT auf somatische Erkrankungen. In einigen dieser Studien kam es neben der somatischen Besserung auch zu einer Besserung des psychischen Allgemeinbefindens, der Stimmung und der Konzentrationsfähigkeit sowie einer Reduktion von Erschöpfungssymptomen.

Durch mehrfache Anwendung der Ganzkörperkältetherapie konnte bei Patienten mit Rückenschmerzen und Arthrose peripherer Gelenke nach zehn Sitzungen eine Verbesserung des psychischen Allgemeinbefindens beobachtet werden (Szczepańska-Gieracha et al. 2014). Bei Patienten mit Fibromyalgie kam es nach 15 Anwendungen zu einer Verbesserung der Lebensqualität sowie des psychischen Allgemeinbefindens (Bettoni et al. 2013).

Stimmungsaufhellende Effekte konnten bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen wie *mild cognitive impairment* (Rymaszewska et al. 2021), Rückenschmerzen und Arthrose peripherer Gelenke (Szczepańska-Gieracha et al. 2014), multipler Sklerose (Pawik et al. 2019) sowie Depressionen (Rymaszewska et al. 2020) beobachtet werden. Dabei war der stimmungsaufhellende Effekt teilweise umso größer, je schwerer die Personen erkrankt waren (Szczepańska-Gieracha et al. 2014). Dieser in einzelnen Studien beobachtete stimmungsaufhellende Effekt der Ganzkörperkältetherapie wurde bisher kaum genauer untersucht.

In zwei Studien zum Einsatz der Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit *mild cognitive impairment* konnte im Rahmen einer seriellen Anwendung eine Verbesserung der kognitiven Leistung festgestellt werden (Rymaszewska et al. 2018; 2021). Bei Patienten mit multipler Sklerose (Miller et al. 2016; Radecka et al. 2021), Fibromyalgie (Bettoni et al. 2013) sowie Leistungssportlern (Schaal et al. 2015) kam es durch eine serielle Anwendung der Ganzkörperkältetherapie zu einer Reduktion der Fatigue.

Durch Rymaszewska und Kollegen wurden erste Studien zur Behandlung von Patienten mit Depressionen durchgeführt. Bei der ersten Studie wurde die *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), die unter anderem Schlafstörungen, depressive Stimmung und Angstgefühle erfasst, verwendet. Alle 23 Probanden zeigten im Verlauf der zweiwöchigen Therapie Verbesserungen in den meisten abgefragten Items (Rymaszewska et al. 2003). In weiteren Untersuchungen konnte eine Verbesserung der Lebenszufriedenheit und eine Abnahme der Angststörungen erfasst werden (Rymaszewska et al. 2007; 2008).

Parallel zu der Durchführung dieser Arbeit wurden die ersten kontrollierten, randomisierten Studien zur Wirkung der Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit Depressionen

durchgeführt. Dabei konnte in zwei Studien eine signifikante Verbesserung der Symptomschwere bei der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. Neben einer Reduktion der Beschwerden wurde auch eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität und der Stimmung angegeben (Rymaszewska et al. 2019; 2020). Die genaue Wirkweise der Ganzkörperkältetherapie auf diese psychischen Parameter konnte noch nicht festgestellt werden.

In einigen Studien konnte durch Anwendung der GKKT bei gesunden sowie erkrankten Patienten eine Verbesserung der Schlafqualität erzielt werden (Rymaszewska et al. 2008; Douzi et al. 2019).

## **1.5 Stressassoziierte psychische Störungen**

Im Folgenden werden verschiedene Aspekte einiger stressassoziiierter psychischer Erkrankungen dargestellt, die in der Diskussion wieder aufgegriffen werden.

### **1.5.1 Depression**

#### **1.5.1.1 Symptome**

An einer Depression leidende Patienten weisen häufig Einschränkungen bzw. Veränderungen ihrer Affektivität, des formalen und inhaltlichen Denkens sowie des Antriebs auf. Neben diesen Krankheitszeichen äußert sich eine Depression häufig auch durch vegetative Symptome wie Schlafstörungen, Fatigue, Appetit- und Gewichtsverlust (Malhi und Mann 2018).

Gemäß ICD-10 können Haupt- und Nebensymptome unterschieden werden. Die drei Hauptsymptome umfassen das Auftreten einer depressiven, gedrückten Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit sowie eine Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung. Bei den Nebensymptomen können die folgenden sieben Symptome unterscheiden werden: verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen, Schlafstörungen und verminderter Appetit. Um die Diagnose einer Depression stellen zu können, müssen mindestens zwei Hauptsymptome sowie zwei Nebensymptome über mindestens zwei Wochen vorliegen.

### 1.5.1.2 Epidemiologie und soziodemografische Faktoren

Depressionen werden zur Gruppe affektiver Störungen gezählt und gehören neben Substanzgebrauchsstörungen und Angststörungen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen (Jacobi et al. 2014). In Deutschland liegt die 12-Monats-Prävalenz für das Auftreten einer Depression bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren bei ca. 6,0 %. Das Lebenszeitrisko an einer Depression zu erkranken, liegt bei 11,6 %. Dabei erkranken Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer (Busch et al. 2013).

### 1.5.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese der Depression werden derzeit intensiv erforscht und sind bisher nur teilweise verstanden. Es konnten verschiedene Faktoren ausfindig gemacht werden, die zum Entstehen und Aufrechterhalten einer Depression beitragen können. Im Folgenden werden einige der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen aufgeführt. Diese werden im Diskussionsteil erneut aufgegriffen.

#### 1.5.1.3.1 Genetische Prädisposition

Zwillings- und Familienstudien haben gezeigt, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf das Entstehen einer Depression ausüben. Hierbei wird jedoch nur die Vulnerabilität an einer Depression zu erkranken vererbt, sodass weitere Faktoren nötig sind, um diese auszulösen. Auf Basis einer Metaanalyse von Sullivan und Kollegen (2000) liegt die Heritabilität von Depressionen wahrscheinlich im Bereich von 31 bis 42 %.

#### 1.5.1.3.2 Störungen in Neurotransmittersystemen

Seit über 50 Jahren werden Störungen der Signalübertragung zwischen Neuronen als Ursache für Depressionen diskutiert. Dabei wird angenommen, dass es durch einen Mangel bestimmter Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin zu veränderten Funktionsabläufen im Gehirn kommt, die wiederum die Symptome einer Depression bedingen bzw. beeinflussen. Basierend auf dieser Erkenntnis wurden sogenannte Amindefizithypothesen, wie die Serotoninmangel- und Noradrenalinmangelhypothese, formuliert (Fritze et al. 1992). Diese Hypothesen werden durch Untersuchung der Wirkmechanismen von Antidepressiva unterstützt. Diese können durch Hemmung des Abbaus von Neurotransmittern im synaptischen Spalt oder einer Blockade der Wiederaufnahme in die Präsynapse des Neurons die Konzentration der Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöhen und dadurch der Imbalance entgegenwirken.

Die Amindefizithypothese kann jedoch nicht als alleiniger Erklärungsansatz für die Pathogenese von Depressionen herangezogen werden, da sie zum Beispiel nicht erklären kann, warum Antidepressiva mit einer Latenzzeit von zwei bis vier Wochen wirken (Boku et al. 2018). Daher müssen weitere Hypothesen herangezogen werden, um die Pathogenese von Depressionen zu erklären.

#### 1.5.1.3.3 Neuroendokrinologische Dysbalancen

Bei Patienten mit Depressionen konnte eine Veränderung der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) nachgewiesen werden. Bei Patienten mit akut aufgetretenen Depressionen konnte im Vergleich zu gesunden Probanden eine vermehrte Sekretion des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH), des hypophysären adrenocortico-tropen Hormons (ACTH) und des Cortisols nachgewiesen werden, während bei chronischen Depressionen Cortisol erhöht und ACTH reduziert war. Die Reduktion von ACTH kann möglicherweise durch den negativen Feedbackmechanismus des dauerhaft erhöhten Cortisols erklärt werden (Parker et al. 2003). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass der negative Feedbackmechanismus bei Personen mit Depressionen vermindert ist. Dies trägt zusätzlich zum Hypercortisolismus bei (de Kloet et al. 2005).

Die erhöhten Cortisolwerte könnten zu einem Neuronenverlust im Hippocampus führen. So konnte bei Personen mit Depressionen eine Reduktion des Hippocampusvolumens nachgewiesen werden (Videbech und Ravnkilde 2004). Dieser Untergang wird wahrscheinlich durch eine glukokortikoid-induzierte Reduktion neurotropher Faktoren wie zum Beispiel BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) bedingt (Alfonso et al. 2006). Antidepressiva konnten wiederum der stressinduzierten Reduktion von BDNF entgegenwirken (Nibuya et al. 1995; Reagan et al. 2007).

#### 1.5.1.3.4 Immunologische Hypothese der Depression

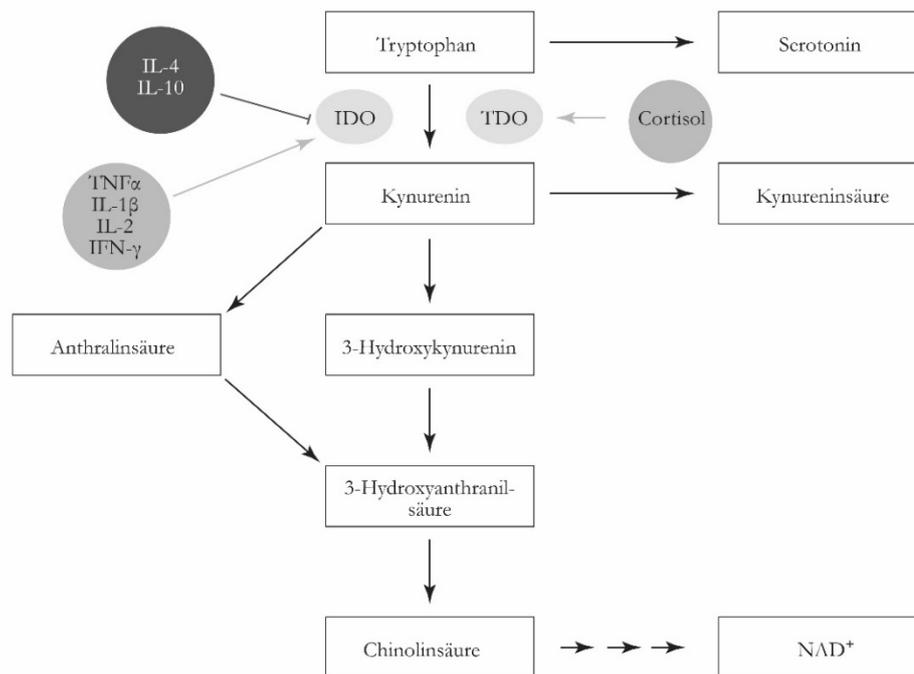
Aufgrund verschiedener Studienergebnisse wird in letzter Zeit vermehrt die Rolle des Immun- und Glutamatsystems bei der Pathogenese von Depressionen diskutiert. So konnte im Rahmen von Infektionsgeschehen das Auftreten von sogenanntem *sickness-behavior* beobachtet werden. Dieses ist gekennzeichnet durch Unwohlsein, Lethargie, Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Appetitlosigkeit und Schläfrigkeit (Dantzer et al. 2008). Symptomen die auch im Rahmen einer Depression auftreten.

Die Rolle von Zytokinen und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei der Pathogenese von Depressionen wird möglicherweise durch Veränderungen des Kynurenin-Stoffwechselweg, der vielfältige Wirkungen auf den Glutamat- und Serotoninstoffwechsel aufweist, induziert (Galecki und Talarowska 2018; Achtyes et al. 2020). Durch den Kynurenin-Stoffwechselweg kann Tryptophan, das auch für die Synthese von Melatonin und Serotonin benötigt wird, in Kynurenin und andere Abbauprodukte umgewandelt werden (siehe Abbildung 1). Diese Umwandlung von Tryptophan in Kynurenin findet in der Leber durch das Enzym Tryptophan-2,3-Dioxygenase (IDO) und in den Zellen des Immun- und Nervensystems durch die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) statt.

Erhöhte Cortisolspiegel können zu einer verstärkten Aktivierung der Tryptophan-2,3-Dioxygenase führen (Oxenkrug 2013), während proinflammatorische Zytokine die Aktivität des Enzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase steigern. Dabei konnte eine Aktivierung durch IFN- $\gamma$  (Interferon-Gamma), IL-1- $\beta$ , IL-2 sowie TNF- $\alpha$  nachgewiesen werden (Yoshida et al. 1981; Myint und Kim 2003; Zunszain et al. 2012). Zudem können inflammatorische Zytokine den Transport von Kynurenin durch die Blut-Hirn-Schranke steigern (Kita et al. 2002). Antiinflammatorische Zytokine wie IL-4 und IL-10 haben einen inhibitorischen Effekt auf die Aktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase (Musso et al. 1994; Laumet et al. 2018).

Ein Produkt des Kynurenin-Stoffwechselwegs ist die Chinolinsäure. Diese wirkt als Agonist des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptors, hemmt die Wiederaufnahme von Glutamat in Astrozyten, wirkt über verschiedene Mechanismen neurotoxisch und kann die Produktion proinflammatorischer Mediatoren in Astrozyten induzieren (Guillemin et al. 2003; Guillemin 2012; Lovelace et al. 2017). Kynurensäure wiederum wirkt als NMDA-Rezeptor-Antagonist und kann zur Reduktion des Glutamatspiegels beitragen (Carpenedo et al. 2001).

Bei Patienten mit Depressionen konnte ein verändertes Verhältnis zwischen Chinolin- und Kynurensäure zugunsten der Chinolinsäure nachgewiesen werden (Myint et al. 2007; Savitz et al. 2015). Durch diese Dysbalance kommt es zu einer erhöhten Sekretion des Neurotransmitters Glutamat, der Inhibition der Wiederaufnahme von Glutamat und der Hemmung der astroglialen Glutaminsynthetase (Miller et al. 2009; Mechawar und Savitz 2016). Dies führt unter anderem zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im Hippocampus, der eine hohe Dichte an NMDA-Rezeptoren aufweist.



**Abbildung 1: Einfluss von Zytokinen und Cortisol auf den Kynureninstoffwechsel** (basiert auf Myint und Kim 2003). Kynureninstoffwechsel mit Abbau der Aminosäure Tryptophan zu Serotonin, Kynurensäure, Chinolinsäure und NAD<sup>+</sup> sowie die Wirkung verschiedener Zytokine und des Cortisols auf IDO (Indolamin-2,3-Dioxygenase) und TDO (Tryptophan-2,3-Dioxygenase).

#### 1.5.1.4 Therapeutische Optionen

Zur Behandlung der Depression stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Die Pharmakotherapie und Psychotherapie bilden die beiden primären Behandlungsoptionen und können durch Licht-, Elektrokonvulsions- und Schlafentzugstherapie sowie andere Stimmulationsverfahren ergänzt werden.

Durch eine adäquate Behandlung erholen sich 40 % der Patienten innerhalb der ersten vier Monate und weitere 30 % innerhalb des ersten Jahres (Keller et al. 1992). Diese Rate an genesenen Patienten sinkt jedoch im weiteren Verlauf auf ca. 58 % nach zwei Jahren, 41 % nach vier Jahren und 32 % nach sechs Jahren (Verduijn et al. 2017). 15 bis 20 % entwickeln einen chronischen Verlauf, bei dem die Depression über mindestens zwei Jahre besteht (Spijker et al. 2002).

Bei den Therapieverfahren weist vor allem die Behandlung mit Antidepressiva eine hohe Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf. Circa 80 % der Patienten leiden an fünf oder mehr und sogar 60 % an zehn oder mehr unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Häufig angegebene werden ein Gefühl von emotionaler Taubheit, sexuelle Funktionsstörung, Schläfrigkeit und Verringerung positiver Gefühle (John und James 2018).

## 1.5.2 Anhaltende somatoforme Schmerzstörung

### 1.5.2.1 Symptome

Nach ICD-10 handelt es sich bei einer anhaltenden somatoformen Schmerzstörung um eine Erkrankung, die durch einen subjektiv empfundenen, kontinuierlichen und schweren Schmerz gekennzeichnet ist, der mindestens sechs Monate andauert und durch eine körperliche Störung nicht ausreichend erklärt werden kann. Die Schmerzsymptomatik tritt vor allem in Verbindung mit psychosozialen Belastungen auf bzw. kann durch diese verstärkt werden.

### 1.5.2.2 Epidemiologie

Die anhaltende Schmerzstörung tritt bei ca. 8 % aller Patienten in der Primärversorgung auf und ist somit eine der häufigsten somatoformen Störungen (Haller et al. 2015). Es ist eine hohe Assoziation mit Depressionen und Angststörungen sowie Schlafstörungen zu erkennen (Ohayon und Schatzberg 2003; Fröhlich et al. 2006; Nijs et al. 2018). Ein Grund für das gemeinsame Auftreten von Schmerzstörungen, Depressionen und Schlafstörungen könnten ähnliche zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen sein (Blackburn-Munro und Blackburn-Munro 2001).

### 1.5.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologisch spielen bei dem Entstehen der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung mehrere Faktoren eine Rolle. Genetische Faktoren wirken auf verschiedenen Ebenen auf das Erleben und Bewältigen von Schmerzen sowie das Entstehen chronischen Schmerzes. Derzeit sind mehr als 150 Gene bekannt, deren Veränderung mit chronischen Schmerzerkrankungen assoziiert sind (Mills et al. 2019). Dazu gehören unter anderem Gene wie *COMT*, *IL6* und *TNFA*, die für Proteine codieren, die an immunologischen und stressbezogenen Signalwegen beteiligt sind (Veluchamy et al. 2018).

Bei Patienten mit somatoformen Schmerzstörungen kommt es durch Veränderungen in Neurotransmittersystemen sowie Einflüsse der HHNA und des inflammatorischen Systems zu einer verstärkten Wahrnehmung afferenter sensorischer Inputs.

Bei der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung konnte eine Dysregulation der HHNA beobachtet werden. Hierbei wurde bei betroffenen Patienten ein erniedrigter Cortisolspiegel gemessen. Als mögliche Ursachen des Hypokortisolismus werden unter anderem Phasen des Hyperkortisolismus, beispielsweise im Rahmen akuter Stressreaktionen, oder eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der negativen Rückkopplung von Glukokortikoiden vermutet

(Fries et al. 2005). Durch den erniedrigten Cortisolspiegel ist die hemmende Wirkung auf die Schmerzwahrnehmung reduziert und Reize werden vermehrt als schmerzhaft wahrgenommen (Hannibal und Bishop 2014). Zudem kann diese Dysregulation mit einem Verlust der glukokortikoiden Hemmung proinflammatorischer Vorgänge und somit einer erhöhten Inflammation einhergehen (Sorrells et al. 2009).

Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 sind an der Entwicklung und Aufrechterhaltung der zentralen Sensibilisierung beteiligt, indem sie die Schmerzschwelle auf Ebene des Hinterhorns, des Hirnstamms und des Thalamus herabsetzen und somit die Schmerzantwort auf Reize verstärken. Dadurch können Reize, die normalerweise als nicht schmerzhaft empfunden werden, plötzlich die Schmerzschwelle überschreiten (Ji et al. 2018; Seifert und Baerwald 2021).

Durch chronischen Stress und Neuroinflammation kann es außerdem zu Veränderungen an monoaminergen Neuronen im Hirnstamm kommen, die durch deszendierende serotonerge und noradrenerge Bahnen an der schmerzhemmenden Wirkung beteiligt sind (Xu et al. 2018). Dies dürfte ein Grund für den häufig beobachteten Therapieeffekt von Antidepressiva, vor allem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern, bei Patienten mit Schmerzstörung sein (Patetsos und Horjales-Araujo 2016). Ähnlich wie bei Depressionen konnte bei Patienten mit Schmerzstörung eine gesteigerte Glutamatfreisetzung und eine stärkere Aktivität von NMDA-Glutamatrezeptoren nachgewiesen werden (Haleem 2018).

#### 1.5.2.4 Therapie

Pharmakologisch konnte für die Therapie mit bestimmten Antidepressiva ein moderater Erfolg festgestellt werden. Hierbei haben sich bisher vor allem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Duloxetine und Milnacipran gegenüber Placebos bzw. Antidepressiva der Klasse der SSRI als wirksam herausgestellt (Marks et al. 2009). Positive Ergebnisse gibt es zudem für das Antikonvulsivum Pregabalin, das zusammen mit den oben aufgeführten Antidepressiva das Mittel erster Wahl zur Behandlung anhaltender somatoformer Schmerzstörungen darstellt (Häuser et al. 2009; Wiffen et al. 2013). Einzelne positive Effekte konnten auch für atypische Antipsychotika (McIntyre et al. 2014; Jimenez et al. 2018) und Cannabinoide (Fiz et al. 2011; van de Donk et al. 2019) festgestellt werden.

Die zweite Therapiensäule zur Behandlung anhaltender Schmerzstörungen stellt die Psychotherapie dar. Hierbei konnte in Studien und Metaanalysen die Wirksamkeit der Verhaltenstherapie dargestellt werden (van Dessel et al. 2014; Knoerl et al. 2016).

### 1.5.3 *Chronic fatigue syndrome*

#### 1.5.3.1 Symptome

Das *chronic fatigue syndrome* (CFS) weist als Leitsymptom eine schwere und persistierende Erschöpfung auf. Diese tritt häufig nach normaler physischer oder psychischer Anstrengung auf und ist nicht durch Ruhe zu beheben. Zudem leiden die Betroffenen häufig an einer Reihe weiterer Symptome wie Konzentrations- und Gedächtnisstörung, Interessenverlust, gedrückter Stimmung, erhöhter muskulärer Erschöpfbarkeit, Schwäche und Schmerzempfindsamkeit nach körperlichen Anstrengungen sowie Schlafstörungen (Yancey und Thomas 2012).

Für das CFS wurde in der Vergangenheit häufig der Begriff der „myalgischen Enzephalomyelitis“ als Synonym verwendet. Zudem weist die Erkrankung starke Überschneidungen mit dem Krankheitsbild der Neurasthenie auf. Aufgrund ähnlicher Symptome und Diagnosekriterien gehen einige Autoren davon aus, dass es sich bei den Erkrankungen um dasselbe Krankheitsbild handelt (Murga und Lafuente 2019).

#### 1.5.3.2 Epidemiologie

Infolge der unterschiedlichen Bezeichnungen und unklarer diagnostischer Kriterien sind in der Literatur verschiedene Angaben zur Prävalenz zu finden. In einer Umfrage der Allgemeinbevölkerung gaben 6,1 % der Befragten an, sie würden unter chronischen Erschöpfungszuständen leiden (Martin et al. 2007). Aus einer 2020 veröffentlichten Metaanalyse geht jedoch hervor, dass die Punktprävalenz des CFS, wenn es anhand der restriktiv formulierten CDC-Kriterien diagnostiziert wird, bei 0,87 % liegt (Lim et al. 2020).

#### 1.5.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese des CFS ist bisher nur teilweise verstanden und es konnten verschiedene Faktoren aufgefunden werden, die möglicherweise zum Entstehen und Aufrechterhalten des CFS beitragen. In Familienstudien konnte eine familiäre Häufung nachgewiesen werden (Buchwald et al. 2001; Albright et al. 2011).

Bei der Pathogenese des CFS wird vermehrt auch die Rolle immunologischer Veränderungen diskutiert. Ausgangspunkt ist hierbei, dass erhöhte Zytokinspiegel (z. B. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  und CRP) beobachtet werden konnten (Morris et al. 2017). Zudem wurde bei Patienten mit CFS eine verringerte Konzentration an natürlichen Killerzellen sowie eine verringerte Aktivität dieser festgestellt. Diese Konstellation kommt häufig bei Autoimmunerkrankungen vor (Maes et al. 2013). Eine Rolle autoimmuner Vorgänge kann durch Ergebnisse anderer

Studien, bei denen bei Patienten mit CFS Antikörper gegen Rezeptoren serotonerger, dopaminerger, opioiderger und adrenerger Neurotransmission festgestellt wurden, unterstützt werden (Klein und Berg 1995; Tanaka et al. 2003; Wirth und Scheibenbogen 2020).

Neben diesen Veränderungen konnten erhöhter Parameter oxidativen und nitrosativen Stresses (Kirkinezos und Moraes 2001; Kennedy et al. 2005; Maes et al. 2006) sowie eine Verringerung spezifischer Antioxidantien wie Coenzym Q10 oder Glutathion nachgewiesen werden (Maes et al. 2009; Maes und Twisk 2009). Dabei sind vor allem Mitochondrien aufgrund ihres geringen Gehaltes an Antioxidantien anfällig gegenüber oxidativem Stress, sodass es zur Schädigung der Membran, der mitochondrialen DNA sowie der Proteine der Atmungskette kommen kann. Die mitochondriale Dysfunktion kann zur Beeinträchtigung der ATP-Produktion führen. Dieser Pathomechanismus würde die verminderte Leistungsfähigkeit, die längere Erholungsdauer sowie die erhöhten Laktatwerte in Ruhe und nach körperlicher Belastung bei Patienten mit CFS erklären (Mathew et al. 2009; Ghali et al. 2019; Lien et al. 2019). Neben dem negativen Effekt oxidativen und nitrosativen Stresses können sich auch proinflammatorische Zytokine nachteilig auf die Funktion von Mitochondrien auswirken.

Bei Patienten mit CFS konnte zudem eine Unterfunktion der HHNA nachgewiesen werden. Neben leichtem Hypocortisolismus wurde auch eine verringerte Reaktionsfähigkeit der HHNA sowie ein verstärkter negativer Feedbackmechanismus beobachtet (Papadopoulou und Cleare 2011). Durch diese Dysfunktion ist die Reaktion auf Stressoren beeinträchtigt. Zudem kommt es zu einer Verringerung der hemmenden Effekte des Cortisols auf proinflammatorische Signalwege und einer Abnahme der deszendierenden Hemmung nozizeptiver Afferenzen (Van Houdenhove et al. 2009). Diese Veränderungen der HHNA sind möglicherweise Folge erhöhter proinflammatorischer Zytokine, vor allem TNF- $\alpha$ , sowie einer erhöhten Aktivität oxidativer und nitrosativer Signalwege. Da durch den verringerten Cortisolspiegel die entzündungshemmende Wirkung wegfällt, wird die Aktivität inflammatorischer und nitrosativer Signalwege verstärkt und eine Art Teufelskreis entsteht (Morris et al. 2017).

#### 1.5.3.4 Therapie

Die Heterogenität im Symptomprofil sowie verschiedene ätiologische Ansätze stellen bei der Behandlung des CFS eine große Herausforderung dar. Es wurden verschiedene Behandlungsansätze überprüft, jedoch hat sich bisher kein einheitliches Konzept zur

Behandlung etabliert. In einzelnen Studien konnte eine Verbesserung der Symptomatik des CFS durch einzelne Antidepressiva wie Escitalopram (Amsterdam et al. 2008) oder Moclobemid (White und Cleary 1997) nachgewiesen werden. Die derzeitige Datenlage ermöglicht jedoch keine fundierte Aussage über den Einsatz von Antidepressiva beim CFS. Einen weiteren Therapieansatz stellt der Einsatz von Dexamphetamin dar. Hierdurch konnte eine signifikante Besserung der Symptomatik festgestellt werden (Olson et al. 2003; Blockmans et al. 2006), wobei die unerwünschten Arzneimittelwirkungen und das Abhängigkeitspotenzial beachtet werden müssen. Für die kognitive Verhaltenstherapie und die stufenweise Bewegungstherapie konnten positive Effekte auf die Fatigue und eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit beobachtet werden (White et al. 2011).

## 1.6 Fragestellung

Die Ganzkörperkältetherapie ist eine nebenwirkungsarme und günstige physikalische Kurzzeittherapie. Die systemische Wirkung der Ganzkörperkältetherapie auf unterschiedliche Entzündungsmediatoren sowie die schmerzhemmende Wirkung bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und multipler Sklerose wurden in der Literatur vielfach beschrieben.

Im Rahmen einiger Studien gibt es vermehrt Hinweise auf stimmungsaufhellende und konzentrationsfördernde Effekte, die auch über die Kälteanwendung hinaus bestehen, jedoch nicht näher untersucht wurden (Rymaszewska et al. 2003; 2007; 2008; 2018).

Mit dieser Pilotstudie soll vorrangig untersucht werden, ob eine einmalige Anwendung der Ganzkörperkältetherapie bei gesunden, männlichen Probanden zu Veränderungen festgelegter psychologischer Parameter führt. Zudem sollen einige biologische Parameter untersucht werden, die mögliche Rückschlüsse auf die Wirkung der Ganzkörperkältetherapie zulassen. Abgeleitet von dieser Vorüberlegung wurden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Kommt es durch eine einmalige Ganzkörperkälteanwendung im Vorher-Nachher-Vergleich zu einer Veränderung der subjektiven Wahrnehmung der Stimmung, Konzentration oder des Antriebs? Besteht dieser Effekt ggf. auch noch einige Stunden nach der Anwendung?
2. Kommt es durch eine einmalige Ganzkörperkälteanwendung im Vorher-Nachher-Vergleich zu einer objektivierbaren Veränderung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit?
3. Führt eine einmalige Ganzkörperkälteanwendung zum Anstieg der Cortisolkonzentration?

4. Führt eine einmalige Ganzkörperkälteanwendung zur Abnahme der Interleukin-6-Konzentration?
5. Führt eine einmalige Ganzkörperkälteanwendung zum Anstieg der Testosteronkonzentration?

Zusätzlich zu den primären Studienzielen soll untersucht werden, ob die Persönlichkeitsmerkmale sowie das Maß der subjektiv empfundenen Beschwerden ggf. einen Einfluss auf die Wirkung der Ganzkörperkältetherapie aufweisen.

Soweit Effekte der Ganzkörperkältetherapie auf psychologische Parameter bei gesunden Probanden nachweisbar sind, könnte der Einsatz der Ganzkörperkältetherapie auch bei bestimmten psychischen Erkrankungen wie Depressionen, anhaltenden somatoformen Schmerzstörungen oder dem *chronic fatigue syndrome* diskutiert werden. Diese Erkrankungen gehen mit einer Verminderung bestimmter psychologischer Parameter wie der Stimmung, der Konzentration oder des Antriebs einher und weisen hinsichtlich der Pathophysiologie Dysbalancen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse oder eine erhöhte Inflammation auf.

## **2 Methodenteil**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Pilotstudie zur Bestimmung der Wirkung der GKKT auf bestimmte biologische und psychologische Parameter.

### **2.2 Ethikantrag**

Vor der Behandlung der Probanden wurde der Ethikantrag bei der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (Vorsitzender Prof. Dr. med. J. Brockmöller) eingereicht. Dem Ethikantrag 14/5/19 wurde am 18.07.2019 zugestimmt.

### **2.3 Probandenauswahl**

Für die Studie wurden gesunde Männer zwischen 18 und 50 Jahren durch Aushänge rekrutiert. Vor dem Untersuchungstermin haben die Interessenten Informationen über den Ablauf und das Ziel der Studie sowie die Ausschlusskriterien erhalten.

Lagen keine Ausschlusskriterien vor, wurden die Interessenten zu einem Untersuchungstermin eingeladen. An diesem Termin erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung über den Ablauf, das Ziel, die Ausschlusskriterien sowie Nebenwirkungen und Nutzen der Ganzkörperkältetherapie und über den Datenschutz der erhobenen Daten. Die Teilnehmer wurden darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt und ein Abbruch jederzeit möglich ist. Während sowie nach der Aufklärung bestand zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, Fragen an die Studienleitung zu richten. Nach dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung und der Datenschutzhinweise erfolgte eine Blutdruckmessung. Lag der Blutdruck der Probanden zum Zeitpunkt der Messung unter 160/100 mmHg konnten sie in die Studie eingeschlossen werden.

### **2.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Da die Studie vor allem auf das Explorieren genereller biologischer und psychologischer Parameter abzielte, wurden nur gesunde männliche Probanden im Alter von 18 bis 50 Jahren

eingeschlossen. Es wurden lediglich Männer rekrutiert, um zyklusabhängige hormonelle Schwankungen und geschlechtsspezifische Unterschiede der Sexualhormone zu vermeiden. Eine Teilnahme an der Studie war nur möglich, wenn keins der in Tabelle 1 aufgeführten relativen oder absoluten Ausschlusskriterien vorlag. Die Wahl der Ausschlusskriterien wurde basierend auf Angaben in der Fachliteratur (Papenfuss 2015), die auch beim regulären Betrieb der GKKT beachtet werden müssen, getroffen.

**Tabelle 1: Absolute und relative Kontraindikationen der GKKT**

<b>Absolute Ausschlusskriterien</b>	<b>Relative Ausschlusskriterien</b>
Unbehandelter Bluthochdruck mit Werten über 160/100 mmHg	Raynaud-Syndrom
Herzinfarkt, der weniger als ein halbes Jahr zurückliegt	Polyneuropathien
Dekompensierte Erkrankungen des Herz-Kreislauf- und Atmungssystems	Vaskulitiden
Periphere Durchblutungsstörungen	Klaustrophobie
Instabile Angina pectoris	
Herzschrittmacher	
Abgelaufene Venenthrombosen	
Akute Venenentzündungen	
Akute Erkrankungen der Atemwege	
Akute Nieren- oder Harnwegserkrankungen	
Schwere Anämie	
Kälteallergien	
Tumorerkrankungen	
Anfallsleiden	
Bakterielle und virale Hautinfektionen	
Herzrhythmusstörungen	
Herzklappenfehler	
Zustand nach Herzoperationen	
Ischämische Herzkrankheit	

## 2.5 Versuchsablauf

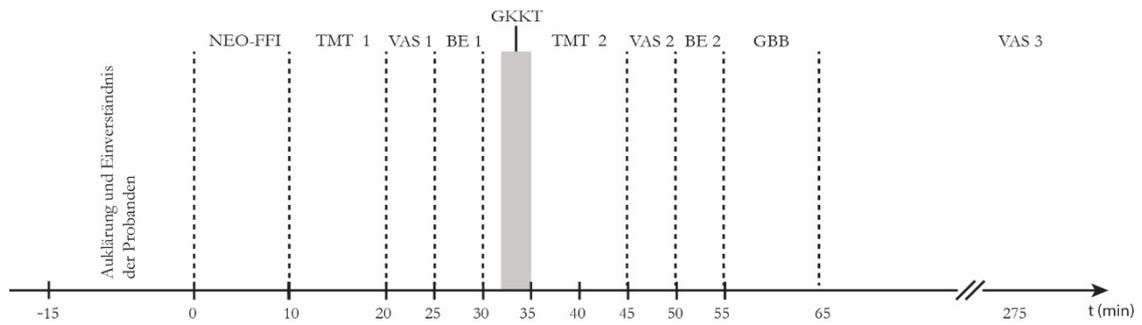
Die Untersuchung wurde in der „Kälteoase“ in Göttingen in der Kassler Landstraße 25b mit freundlicher Genehmigung des „Promotios“ durchgeführt. Nach dem Einschluss in die Studie wurde den Probanden ein standardisierter Ordner mit allen relevanten Unterlagen ausgehändigt und sie durchliefen gemäß dem Studienprotokoll vor sowie nach der Anwendung der Ganzkörperkältetherapie eine Reihe von Untersuchungen. Der genaue Ablauf der Studie ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

Zuerst wurde das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar zum Erfassen individueller Persönlichkeitsmerkmale beantwortet. Anschließend erfolgte eine Reihe von Untersuchungen, die nach der Anwendung in der Kältekammer wiederholt wurden, um einen Vorher-Nachher-Vergleich zu ermöglichen. Alle durchgeführten Tests wurden vor dem jeweiligen Durchgang erklärt und erst nach dem Beantworten offener Fragen durchgeführt. Zuerst wurde der *Trail-making*-Test A und B durchgeführt. Anschließend bewerteten die Teilnehmer die subjektive Wahrnehmung der Stimmung, Konzentration und des Antriebs mithilfe visueller Analogskalen. Als letzte Untersuchung vor der Anwendung in der Ganzkörperkältekammer erfolgte die erste venöse Blutentnahme. Diese fand in einem dafür vorgesehenen Bereich unter möglichst sterilen Bedingungen mithilfe geeigneter Blutentnahmesets (Safety-Multifly-Kanülen, Sarstedt, Nümbrecht) statt.

Nach dem Abschluss der ersten Versuchsreihe wurden die Probanden vom Untersuchungsraum in den Vorraum der Kältekammer begleitet. Dort konnten sie sich in den Umkleidekabinen umziehen, sodass vor dem Betreten der Kältekammer festes Schuhwerk sowie eine kurze Sporthose getragen wurde. Zusätzlich wurden die Probanden mit Handschuhen und Stirnbändern ausgestattet. Diese sollten einer Unterkühlung kälteexponierter Areale vorbeugen.

Vor dem Betreten der Kältekammer wurde der Ablauf der Ganzkörperkältetherapie von dem Versuchsleiter noch einmal erklärt (genauere Informationen zum Ablauf der GKKT unter „2.8.2 Ablauf“). Dabei wurden den Probanden unter anderem die beiden Ausgänge der Kältekammer beschrieben, sodass ein frühzeitiges Verlassen der Kältekammer zu jedem Zeitpunkt möglich war. Anschließend begaben sich die Probanden in die Kältekammer. Nach drei Minuten wurden die Teilnehmer instruiert, die Kältekammer wieder zu verlassen.

Nach der GKKT wurde der *Trail-making*-Test A und B erneut erklärt und von den Probanden absolviert. Anschließend wurden die Analogskalen ausgefüllt. 15 Minuten nach dem Verlassen der Kältekammer erfolgte eine erneute venöse Blutentnahme. Abschließend wurde von den Probanden der Gießener Beschwerdefragebogen ausgefüllt. Vier Stunden nach der Ganzkörperkältetherapie wurden erneut die Analogskalen ausgefüllt und den Studienleitern in elektronischer Form übermittelt.



**Abbildung 2: Ablauf der Untersuchungen vor und nach der GKKT.** Die verwendeten Abkürzungen stehen jeweils für: NEO-FFI: NEO-Fünf-Faktoren-Inventar, TMT: *Trail-making*-Test A und B, VAS: Visuelle Analogskala, BE: Blutentnahme, GKKT: Ganzkörperkältetherapie, GBB: Gießener Beschwerdefragebogen

## 2.6 Erhobene Parameter

### 2.6.1 Psychologische Testverfahren

#### 2.6.1.1 Subjektive Empfindungen (visuelle Analogskala, VAS)

Mithilfe der visuellen Analogskalen wurden die subjektiv empfundene Stimmung, die Konzentrationsfähigkeit und der Antrieb erfasst. Die Analogskalen umfassten eine immer gleich lange Strecke zwischen zwei Endpunkten, die das Maximum und Minimum des Wertebereiches eingrenzen. Somit konnte für den jeweiligen Parameter ein Wert zwischen 0 (z. B. sehr schlechte Stimmung) und 10 (z. B. sehr gute Stimmung) angegeben werden. Der Abstand zwischen den Zahlen war dabei gleich groß. Es konnten nur ganze Zahlen angegeben werden. Der Fragebogen mit den drei visuellen Analogskalen wurde von den Probanden jeweils vor der Anwendung (VAS 1), direkt nach der Anwendung (VAS 2) sowie vier Stunden nach der Anwendung (VAS 3) ausgefüllt.

#### 2.6.1.2 *Trail-making*-Test (TMT)

Der *Trail-making*-Test ist ein international sehr häufig verwendetes Screeningverfahren und erfasst eine große Bandbreite an Funktionsbereichen wie Aufmerksamkeit, Konzentration, Verarbeitungsgeschwindigkeit, kognitive Flexibilität und exekutive Funktionen.

Der Test besteht aus zwei Untertests (*Trail-making*-Test A und B), die ähnlich aufgebaut sind. Jeder Test beinhaltet 25 Kreise, die auf ein DIN-A4-Blatt gedruckt sind und je nach Test nur Zahlen oder Zahlen und Buchstaben enthalten. Die Kreise müssen entsprechend verbunden werden. Dabei wird die benötigte Zeit gemessen.

Der *Trail-making*-Test A enthält 25 Kreise, die mit den Zahlen 1 bis 25 beschriftet sind. Ziel des Tests ist es, die Zahlen in numerischer Reihenfolge so schnell wie möglich zu verbinden. Hierbei werden vor allem die Konzentrationsfähigkeit, Visuomotorik und die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit erfasst.

Der *Trail-making*-Test B enthält die Zahlen 1 bis 13 sowie die Buchstaben A bis L. In diesem Test sollen die Zahlen in numerischer Reihenfolge und die Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge alternierend verbunden werden. Hierbei werden vor allem die Konzentrationsfähigkeit, das Arbeitsgedächtnis und die kognitive Flexibilität getestet (Tischler und Petermann 2010). Vor der Durchführung der Tests erhielten die Probanden Instruktionen zum Bearbeiten der Aufgaben.

### 2.6.1.3 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)

Das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar ist ein multidimensionales Persönlichkeitsinventar, das individuelle Persönlichkeitsmerkmale auf fünf unterschiedlichen Skalen darstellt. Das Persönlichkeitsinventar umfasst zu jeder der fünf Eigenschaften jeweils zwölf Aussagen, die alternierend angeordnet sind. Der Anwender muss dabei angeben, inwiefern er diesen Aussagen zustimmt. Er hat dabei fünf Antwortmöglichkeiten, die von „starker Ablehnung“ über „Ablehnung“, „neutral“ und „Zustimmung“ bis zu „starker Zustimmung“ reichen.

Bei der Auswertung des Tests kann für jede Skala mittels eines standardisierten Verfahrens die individuelle Punktzahl ermittelt werden. Dazu wird den fünf Antwortmöglichkeiten jeweils eine Punktzahl von „0“ bis „4“ zugeordnet. Die Summe der Punktzahlen aller Fragen einer Kategorie (Skala) ergibt somit einen Ergebniswert. Anschließend wird dieser Wert durch die Anzahl der beantworteten Fragen dieser Kategorie dividiert, um auch bei unvollständiger Bearbeitung eine Vergleichbarkeit zwischen den Skalen des Tests zu ermöglichen. Somit kann am Ende der Auswertung dargestellt werden, wie stark die verschiedenen Eigenschaften beim Anwender ausgeprägt sind.

Die fünf ermittelten Eigenschaften können dabei folgendermaßen ausgelegt werden:

**Neurotizismus:** Menschen mit einer starken Ausprägung der Eigenschaft Neurotizismus empfinden ein höheres Maß an Unsicherheit, Angst und Nervosität, die nach dem Auftreten auch länger bestehen bleibt.

**Verträglichkeit:** Eine hohe Ausprägung der Eigenschaft Verträglichkeit weist auf verständnisvolle und mitfühlende Individuen hin. Sie streben nach Harmonie und zeigen

sich in der Interaktion mit anderen kooperativ. Individuen mit niedriger Ausprägung zeigen sich hingegen eher egozentrisch und wettbewerbsorientiert.

**Extraversion:** Menschen mit einem hohen Maß an Extraversion verhalten sich eher gesellig, optimistisch und heiter. Es fällt ihnen tendenziell leichter, mit anderen Menschen in Interaktion zu treten. Menschen mit einer hohen Ausprägung von Introversion verhalten sich in menschlichen Interaktionen eher zurückhaltend.

**Gewissenhaftigkeit:** Die Eigenschaft Gewissenhaftigkeit geht mit einem hohen Maß an Sorgfalt, Ordnung und Zuverlässigkeit einher. Personen mit einem niedrigen Maß an Gewissenhaftigkeit handeln dem entgegengesetzt eher spontan, undiszipliniert und unorganisiert.

**Offenheit:** Personen mit einem stark ausgeprägten Maß an Offenheit gelten als neugierig, wissbegierig, experimentierfreudig und erfinderisch. Gegenteilig orientierte Personen verhalten sich wiederum eher vorsichtig (McCrae 1991).

#### 2.6.1.4 Gießener Beschwerdebogen (GBB)

Der Gießener Beschwerdebogen mit 24 Items stellt eine Kurzfassung des ausführlicheren Gießener Beschwerde Bogens mit 57 Items dar. Mithilfe des GBB-24 können die Patienten angeben, wie stark beeinträchtigt sie sich hinsichtlich bestimmter Beschwerden, wie zum Beispiel Gelenk- und Gliederschmerzen oder Müdigkeit, fühlen. Hierbei gibt es fünf Grade, die von „nicht“ über „kaum“, „einigermaßen“ und „erheblich“ bis „stark“ reichen. Bei der Auswertung können diesen fünf Graden Zahlenwerte von 0 (nicht) bis 4 (stark) zugeordnet werden.

Basierend auf diesen Angaben können Einzelbeschwerden sowie ein Gesamtwert für den Beschwerdedruck erhoben werden. Zudem können jeweils sechs Items den vier Bereichen Erschöpfung, Magenbeschwerden, Gliederschmerzen und Herzbeschwerden zugeordnet werden. Für diese Untersuchung wurde vor allem der Beschwerdedruck als Maß der subjektiv empfundenen Beschwerden genutzt (Schlagenhauf und Schmitz 2004).

### 2.6.2 Laborchemische Analysen

Zum Bestimmen der verschiedenen Laborparameter wurde vor sowie nach der Kälte-Intervention jeweils Blut entnommen. Zur Analyse des großen Blutbildes sowie der IL-6-Konzentration wurde eine EDTA-(Ethyldiamintetraacetat-)K-Monovette (Sarstedt, Nümbrecht) mit ca. 2,7 ml Blut befüllt. Eine Serum-Monovette (Sarstedt, Nümbrecht) wurde zum Messen der Cortisol- und Testosteronkonzentration mit 4,7 ml Blut sowie eine Lithium-

Heparin-Monovette (Sarstedt, Nümbrecht) zum Bestimmen der Creatinkinasekonzentration mit 4,7 ml Blut abgenommen.

Zur Sicherung der Qualität erfolgte eine Zwischenlagerung für die Dauer des Transports in einer Styropor-Box, die mit Kühllakkus ausgestattet war. Die Auswertung der oben aufgeführten Parameter erfolgte durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Göttingen.

Das Probenmaterial wurde vor der jeweiligen Analyse bei einer Temperatur von 20 °C, zehn Minuten lang bei 3000 g (3997 UpM) zentrifugiert. Eine Ausnahme bildete dabei das EDTA-Röhrchen für das große Blutbild.

#### 2.6.2.1 Großes Blutbild

Das große Blutbild enthält Informationen zu den Erythrozyten, Thrombozyten sowie den unterschiedlichen Leukozyten:

Bezüglich der Erythrozyten können dem großen Blutbild Informationen hinsichtlich der Erythrozytenzahl sowie des Hämoglobingehaltes und des Hämatokritwertes entnommen werden. Anhand dieser drei Informationen können zudem die Quotienten mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH) und mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC) berechnet werden.

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung. Der Normbereich liegt bei Erwachsenen circa bei 150.000 bis 350.000 Thrombozyten pro  $\mu\text{l}$  Blut. Wird dieser Wert unterschritten, besteht eine erhöhte Blutungsneigung. Bei zu hohen Thrombozytenzahlen ist wiederum das Thromboserisiko erhöht.

Als Leukozyten wird eine Gruppe heterogener Zellen bezeichnet, die im Gegensatz zu Erythrozyten und Thrombozyten einen Zellkern besitzen. Im Rahmen des Differenzialblutbildes wird eine quantitative Bestimmung der Leukozytenzahl im Blut durchgeführt. Zusätzlich kann die gemessene Leukozytenzahl noch weiter in die einzelnen Zellpopulationen (neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten sowie Lymphozyten und Monozyten) differenziert werden.

Zur Bestimmung der oben aufgeführten Werte wurden drei Methoden verwendet: Die Messung mittels optischer Durchflussküvette sowie die Messung mittels Widerstands-Transducer und Hämoglobin-Durchflussküvette. Für die Messungen mittels optischer Durchflussküvette und Widerstands-Transducer wurde das Verfahrensprinzip der Flow-Zytometrie genutzt, während für die Messung mit der Hämoglobin-Durchflussküvette die Absorptionsspektrometrie verwendet wurde.

### 2.6.2.2 Cortisol

Das Hormon Cortisol wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Stimuliert wird die Bildung durch das Hormon ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen. Dieses Hormon wird wiederum durch das aus dem Hypothalamus freigesetzten CRH stimuliert. Da die Grundsubstanz für Cortisol Cholesterin ist, wird es der Gruppe der Steroidhormone zugeordnet. Innerhalb dieser kann es zu den Glukokortikoiden gezählt werden.

Cortisol hat ein sehr breites Wirkungsspektrum und ist für den Menschen lebensnotwendig. Es weist eine katabole Wirkung auf und beeinflusst unter anderem den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sowie den Proteinumsatz. Die Wirkung ist jedoch nicht nur auf den Stoffwechsel beschränkt, sondern betrifft auch das Immunsystem. In höheren Dosen wirkt Cortisol entzündungshemmend und immunsuppressiv. Daher wird es unter anderem bei der rheumatoiden Arthritis oder dem Asthma bronchiale eingesetzt.

Die quantitative Bestimmung der Konzentration erfolgte mittels Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA). Dazu wurde das „Architect i System“ der Firma „Abbott“ verwendet. Beim Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay wird die Chemilumineszenz-Technik mit immunchemischen Reaktionen kombiniert.

### 2.6.2.3 Testosteron

Testosteron wird beim Mann zum größten Teil in den Leydig-Zwischenzellen des Hodens und zu einem kleinen Teil in der Zona reticularis der Nebennierenrinde gebildet. Frauen produzieren geringere Mengen Testosteron in den Eierstöcken und der Nebennierenrinde. Stimuliert wird die Testosteronsynthese durch das luteinisierende Hormon der Adenohypophyse. Auch bei Testosteron bildet Cholesterin die Grundsubstanz zur Synthese des Steroidhormons. Innerhalb dieser Gruppe kann es zu den Sexualhormonen gezählt werden.

Testosteron weist eine geschlechtsspezifische Wirkung sowie eine Wirkung auf die allgemeinen Stoffwechselprozesse auf. So trägt das Sexualhormon in der Embryonalzeit zur Entwicklung des männlichen Phänotyps bei und ist in der Pubertät für die Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Zudem spielt das Hormon bei der Steuerung der Fortpflanzung eine wichtige Rolle. Neben diesen geschlechterspezifischen Effekten wirkt Testosteron wachstumsfördernd auf die Muskulatur und trägt zu einer Steigerung der Erythropoetinsynthese bei.

Die quantitative Bestimmung der Konzentration erfolgte mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung. Zur Flüssigchromatographie wurde das Gerät „Dionex

UltiMate 3000“ der Firma „Thermo Fisher Scientific“ genutzt. Die Massenspektrometrie erfolgt mithilfe des Gerätes „TSQ Vantage“ der selben Firma.

#### 2.6.2.4 Creatinkinase

Die Creatinkinase (CK) gehört zur Gruppe der Kinasen. Sie überträgt eine Phosphatgruppe von Kreatinphosphat auf ADP und trägt somit zur Synthese von ATP bei. Die CK kommt in verschiedenen Zellen mit erhöhtem Energieumsatz wie z. B. Skelettmuskelzellen, Herzmuskelzellen und Zellen des zentralen Nervensystems vor. Labormedizinisch kann die CK u. a. beim Verdacht auf Erkrankungen, die mit einem erhöhten Untergang von Skelett- oder Herzmuskeln einhergehen, herangezogen werden.

Die quantitative Bestimmung der Creatinkinasekonzentration erfolgte mittels UV-Test mit N-Acetyl-L-Cystein. Dazu wurde das „Architect c System“ der Firma „Abbott“ verwendet.

#### 2.6.2.5 Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) gehört zur Gruppe der Zytokine. Zytokine sind Proteine, denen eine wichtige Funktion bei der Regulation der Immunhomöostase zukommt. IL-6 kann dabei zur Gruppe der proinflammatorischen Interleukinen gezählt werden. Die Synthese von IL-6 kann in einer Reihe von Immunzellen wie Monozyten, Makrophagen, Mastzellen und T-Zellen ablaufen und spielt sowohl bei der angeborenen als auch der erworbenen Immunantwort eine wichtige Rolle. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass IL-6 für die Pathogenese einiger Erkrankungen wie Depressionen (Howren et al. 2009), Diabetes mellitus Typ 1 (Chen et al. 2017) oder Arteriosklerose (Hartman und Frishman 2014) relevant ist.

Die quantitative Bestimmung der IL-6-Konzentration erfolgte mittels Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assay. Dazu wurde das Geräte „cobas e 411“ der Firma „Roche Diagnostics Deutschland“ verwendet.

Die IL-6-Werte konnten durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen nur oberhalb eines Wertes von 1,5 pg/ml bestimmt werden. Als oberer Normwert wird von dem Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen 7,0 pg/ml angegeben.

## 2.7 Statistische Auswertung

An der Studie nahmen  $n = 52$  Probanden teil. Zwei Probanden wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Grund war hierbei, dass von einem Probanden die Fragebögen nach der Anwendung nicht korrekt ausgefüllt wurden und von einem anderen Probanden ein Teil der

Blutproben nicht laborchemisch ausgewertet werden konnte. Somit wurden für die statistische Auswertung  $n = 50$  Probanden berücksichtigt.

### 2.7.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Darstellung der erhobenen Laborparameter Creatinkinase, IL-6, Testosteron, Cortisol und des großen Blutbildes sowie die Ergebnisse der Fragebögen (*Trail-making*-Test A und B und die visuellen Analogskalen) erfolgte mithilfe der Darstellung von Mittelwerten und Standardabweichungen. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel und SPSS, Version 26.<sup>1</sup>

### 2.7.2 t-Test für abhängige Stichproben

Alle Parameter, die im Rahmen dieser Arbeit im Sinne eines Vorher-Nachher-Vergleiches wiederholt gemessen wurden, wurden mittels zweiseitigem t-Test für abhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Der Test prüft, ob sich die Mittelwerte zweier abhängiger Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Das Alpha-Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

Beim t-Test für abhängige Stichproben wird der Mittelwerte der Differenzen der gepaarten Stichproben durch den Quotienten aus Stichprobenstandardabweichung der Differenzen der gepaarten Stichproben und der Wurzel der Stichprobengröße geteilt (siehe Abbildung 3). Daraus ergibt sich folgende Formel:

$$t = \frac{x_{diff}}{\frac{s_{diff}}{\sqrt{n}}}$$

**Abbildung 3: Formel für t-Tests für abhängige Stichproben.** Die verwendeten Abkürzungen stehen jeweils für:  $x_{diff}$ : Mittelwerte der Differenz der gepaarten Stichproben,  $s_{diff}$ : Stichprobenstandardabweichung der Differenzen der gepaarten Stichproben,  $n$ : Stichprobengröße

### 2.7.3 Bonferroni-Korrektur

Die p-Werte für die im Vorherein festgelegten primären Endpunkte der Studie wurden nach Bonferroni korrigiert, um dem Risiko einer Alpha-Fehler-Kumulierung bei multiplen

---

<sup>1</sup> Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Voraussetzungen für die Testung mittels parametrischer Verfahren Gegenstand eines langjährigen wissenschaftlichen Diskurses sind. Das Erstellen von Summen- und Skalenwerten (Mittelung oder Aufsummieren von Einzelitems, z. B. NEO-FFI) setzt in jedem Fall eine intervallskalierte Interpretation der Einzelitems voraus (s. hierzu auch Harpe (2015)). In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich parametrische Verfahren zur deskriptiven- und inferenzstatistischen Auswertung verwendet.

Vergleichen entgegenzuwirken. Die Korrektur des Signifikanzniveaus erfolgte hierbei für insgesamt zwölf Tests: Jeweils drei Tests wurden für die visuellen Analogskalen der Stimmung, Konzentration und des Antriebs berechnet (VAS 1 vs. VAS 2, VAS 2 vs. VAS 3, VAS 1 vs. VAS 3) sowie drei Vorher-Nachher-Vergleiche der Blutparameter Cortisol, Testosteron und Interleukin-6. Das Dividieren des Signifikanzniveaus durch die Anzahl der Test ergibt ein adjustiertes Signifikanzniveau von  $p^* < 0,0042$ .

#### 2.7.4 Korrelationen

Um zwei erhobene Parameter auf eine mögliche Korrelation zu prüfen, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Dieser kann herangezogen werden, um einen linearen Zusammenhang zweier Variablen zu ermitteln (siehe Abbildung 4). Zur Ermittlung des Pearson-Korrelationskoeffizient können die Ergebnisse zweier Variablen (hier a und b) in folgende Formel eingesetzt werden:

$$r_{ab} = \frac{\sum_{i=1}^n (a \cdot b) - n \cdot \vec{a} \cdot \vec{b}}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (\vec{a}^2) - n \cdot \vec{a}^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (\vec{b}^2) - n \cdot \vec{b}^2}}$$

**Abbildung 4: Formel zur Ermittlung des Pearson-Korrelationskoeffizienten.** Die verwendeten Abkürzungen stehen jeweils für:  $r_{ab}$ : Korrelationskoeffizient der Variablen a und b, a, b: Werte der Variablen a und b,  $\vec{a}, \vec{b}$ : Mittelwerte der Variablen a und b, n = Stichprobengröße

Mithilfe der Formel wird ein Zahlenwert zwischen +1 und -1 generiert. Dieser gibt den Grad des linearen Zusammenhangs der beiden Variablen an (siehe Tabelle 2):

**Tabelle 2: Bedeutung des Pearson-Korrelationskoeffizienten**

Pearson-Korrelationskoeffizient	Bedeutung des Pearson-Korrelationskoeffizienten
$r = 0$	Es liegt kein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen vor.
$r > 0$	Es liegt eine positive Korrelation vor. Das bedeutet, dass ein Anstieg des Wertes a mit einer Erhöhung des Wertes b einhergeht.
$r < 0$	Es liegt eine negative Korrelation vor. Das bedeutet, dass ein Anstieg des Wertes a mit einer Verringerung des Wertes b einhergeht.

Mithilfe der Definition von Cohen (1992) kann grundlegend eingeschätzt werden, wie stark der Zusammenhang zwischen den zwei Variablen ist. Ein Korrelationskoeffizient von 0,1

entspricht einem schwachen Effekt, während ein Korrelationskoeffizient von 0,3 einem mittleren Effekt und ein Korrelationskoeffizient von 0,5 einem starken Effekt entspricht.

In der Auswertung der Studienergebnisse wurden die fünf Persönlichkeitsmerkmale des NEO-FFI mit den Veränderungen der Ergebnisse der drei visuellen Analogskalen zwischen Zeitpunkt 1 und 2 sowie den Veränderungen der Cortisolwerte auf eine lineare Korrelation geprüft. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen den subjektiv empfundenen Beschwerden und der Veränderungen der Ergebnisse der drei visuellen Analogskalen zwischen Zeitpunkt 1 und 2 sowie den Veränderungen der Cortisolwerte geprüft.

### 2.7.5 t-Test für den Pearson-Korrelationskoeffizienten

Zudem wurden die jeweiligen Pearson-Korrelationskoeffizient mittels eines t-Test auf Signifikanz geprüft (siehe Abbildung 5):

$$t = \frac{r \cdot \sqrt{n - 2}}{\sqrt{1 - r^2}}$$

**Abbildung 5: Formel zur Durchführung des t-Tests für den Pearson-Korrelationskoeffizient.** Die verwendeten Abkürzungen stehen jeweils für: r: Korrelationskoeffizient, n: Stichprobengröße

Mithilfe des t-Wertes und der Freiheitsgrade kann anschließend der p-Wert für den jeweiligen Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet werden. Im Ergebnisteil werden die p-Werte für die jeweiligen Korrelationen dargestellt; eine Korrektur des Signifikanzniveaus findet an dieser Stelle nicht statt.

## 2.8 Ganzkörperkältekammer „Icelab“

### 2.8.1 Aufbau

Bei der Anwendung der Ganzkörpertherapie wurde in dieser Studie das geschlossene Dreikammersystem „Icelab“ der Firma „Zimmer MedizinSysteme“ verwendet. Diese besteht aus drei Kammern, die jeweils durch eine Tür voneinander getrennt sind und sich hinsichtlich ihrer Größe und Temperatur unterscheiden, einer kältetechnischen Anlage sowie einer Bedienungseinheit (siehe Abbildung 6). Die Kammern werden von dem Anwender nacheinander durchlaufen.

Die ersten beiden kleineren Kammern weisen eine Temperatur von  $-10\text{ °C}$  und  $-60\text{ °C}$  auf und dienen dazu, den Anwender an die niedrige Temperatur von  $-110\text{ °C}$  in der Hauptkammer heranzuführen, eine Luftentfeuchtung zu garantieren und eine Nebelbildung

in der Hauptkammer zu vermeiden. Die größere Hauptkammer hat eine Größe von 2,2 m × 2,2 m und kann bis zu vier Teilnehmer pro Anwendung fassen.

### **2.8.2 Ablauf**

Zu Beginn der Anwendung mussten alle Teilnehmer den Sicherheitsbedingungen entsprechend gekleidet sein. Dementsprechend wurden sie im Vorherein instruiert, in Badekleidung sowie festem Schuhwerk zu erscheinen. Letzteres ist essenziell, da sich Anwender bei unzureichendem Schutz Erfrierungen an den Füßen zuziehen können. Außerdem wurden die Teilnehmer vor dem Betreten der Kältekammer mit einem Stirnband und Handschuhen ausgestattet. Vor Beginn der Anwendung wurde zudem darauf hingewiesen, dass auf der Haut sowie in den Haaren keine Flüssigkeitsansammlungen sein sollten.

Waren die Teilnehmer entsprechend gekleidet, konnte die Anwendung mit dem Betreten der ersten,  $-10\text{ °C}$  kalten Kammer beginnen. Der Aufenthalt in dieser Kammer belief sich auf 10 bis 15 Sekunden. Anschließend wurden die Teilnehmer gebeten, die zweite,  $-60\text{ °C}$  kalte Kammer zu betreten. Auch der Aufenthalt in dieser Kammer belief sich auf 10 bis 15 Sekunden.

Die dritte Kammer wies eine Temperatur von  $-110\text{ °C}$  bei sehr geringer Luftfeuchtigkeit und Luftströmung auf. Der Aufenthalt in dieser Kammer betrug maximal drei Minuten. Während des Aufenthaltes wurden die Anwender angeregt, sich zu bewegen. Der gesamte Vorgang wurde durch eine eingewiesene Person, in diesem Fall den Studienleiter, von außen koordiniert und überwacht.



**Abbildung 6: Aufbau der Kältekammer „Icelab“ der Firma „Zimmer MedizinSysteme“.** Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Firma „Zimmer MedizinSysteme“. Vor dem Betreten der  $-110\text{ °C}$  kalten Hauptkammer durchlaufen die Probanden die beiden kleineren Kältekammern mit  $-10\text{ °C}$  und  $-60\text{ °C}$ . Die Hauptkammer kann in Richtung  $-60\text{ °C}$  kalte Kammer sowie durch eine beheizte Sicherheitstür verlassen werden.

### 2.8.3 Sicherheit

Um die Sicherheit der Anwender zu garantieren, wurde bei allen Interessierten vor dem Studieneinschluss das Vorliegen von Ausschlusskriterien geprüft. Die Böden aller drei Kammern wurden mit rutschfestem Fußbodenbelag ausgestattet, um die Rutschgefahr zu vermindern. Während des Aufenthaltes in der Kältekammer war es den Teilnehmern jederzeit möglich, die Anwendung abzubrechen und die Kältekammer zu verlassen. Um dies zu garantieren, wurde auf die beheizte Sicherheitstür in der Hauptkammer, die von beiden Seiten jederzeit geöffnet werden konnte, hingewiesen. Ein weiterer Ausgang war über die ersten beiden Kammern möglich.

Durch Videoüberwachung wurden dem betreuenden Personal alle drei Kammern auf einem Farbmonitor dargestellt. Zudem sind alle Kammern mit großen Fenstern ausgestattet. Die verbale Kommunikation zwischen den Anwendern und dem überwachenden Personal war durch eine Gegensprechanlage möglich. Durch diese Ausstattung konnten die Teilnehmer mögliche Beschwerden jederzeit kommunizieren. Die maximale Behandlungsdauer von drei Minuten wurde durch die Studienleitung überwacht.

Die technische Sicherheit sowie die einwandfreie Funktionalität der Kältekammer wird durch die Firma „Zimmer MedizinSysteme“ regelmäßig überprüft und sichergestellt. Das Wartungsintervall der Kältekammer beträgt dabei 4200 Stunden.

### 3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse einer einmaligen Ganzkörperkälteexposition auf psychologische und biologische Parameter dargestellt.

#### 3.1 Probandencharakteristika

Das Probandenkollektiv bestand aus 50 Probanden im Alter zwischen 18 und 50 Jahren. Das mittlere Alter der Probanden betrug  $26,86 \pm 6,87$  Jahre. Das durchschnittliche Gewicht der Probanden lag bei  $80,38 \pm 11,39$  kg, die durchschnittliche Größe bei  $181,30 \pm 7,62$  cm und der durchschnittliche *body mass index* (BMI) bei  $24,44 \text{ kg/m}^2$ , wobei drei Probanden stark übergewichtig, im Sinne einer Adipositas Grad I (BMI 30 bis  $35 \text{ kg/m}^2$ ), elf Probanden übergewichtig (BMI 25 bis  $30 \text{ kg/m}^2$ ) und 35 Probanden normalgewichtig waren.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Parametern wurden bei den Probanden noch bekannte Vorerkrankungen, Nikotinabusus und Vorerfahrungen mit der Ganzkörperkältetherapie abgefragt. Während bei 46 Teilnehmern keine Vorerkrankungen bekannt waren, wurden von vier Teilnehmern Vorerkrankungen angegeben (2 x Asthma bronchiale, 1 x Bluthochdruck, 1 x Einschränkungen des Hörvermögens). Alle vier Probanden wurden bezüglich ihrer Vorerkrankung adäquat behandelt und es lag zum Zeitpunkt der Untersuchung keine gesundheitliche Einschränkung vor. Vier der 50 Teilnehmer waren Raucher und nur zwei Teilnehmer hatten bereits Vorerfahrungen mit der Ganzkörperkältetherapie.

Nach der Ganzkörperkälteanwendung kam es bei keinem der 50 Probanden zu schweren unerwünschten Wirkungen. Zwei Probanden berichteten nach der Anwendung von einer leichten Rötung und Ödembildung an den Armen. Diese verschwanden innerhalb der nächsten Viertelstunde.

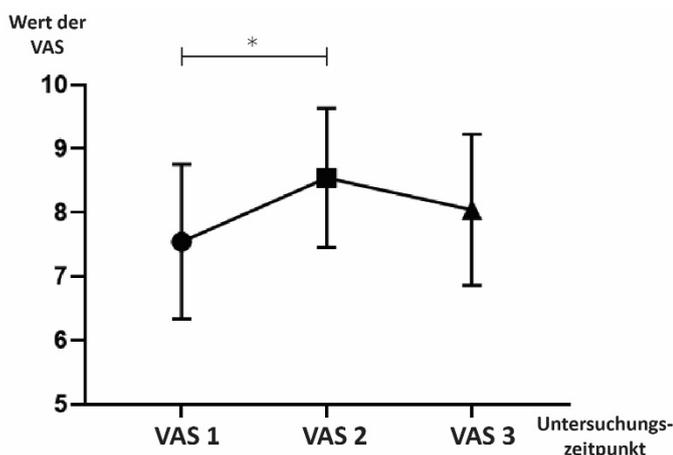
#### 3.2 Deskriptive Statistik

In den folgenden Kapiteln werden die Veränderungen der psychologischen (VAS, *Trail-making*-Test A und B) und biologischen Parameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile, Neutrophile, Creatinkinase, Interleukin-6, Testosteron, Cortisol) deskriptiv mithilfe des Mittelwertes und der Standardabweichung beschrieben und durch den t-Test für abhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft.

### 3.2.1 Effekte der Ganzkörperkältetherapie auf die psychologischen Parameter

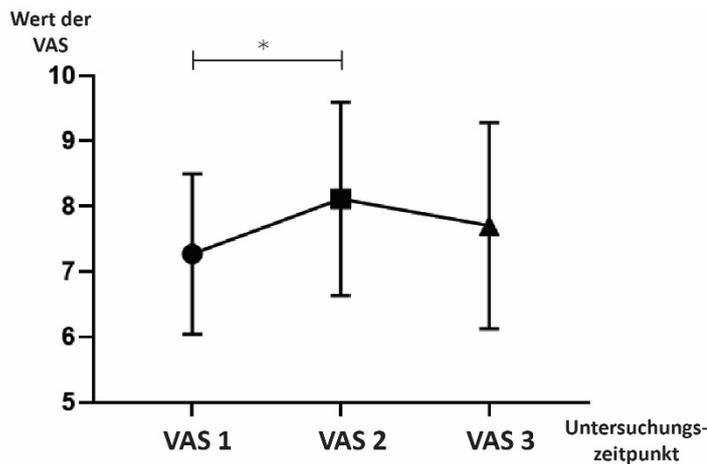
#### 3.2.1.1 Visuelle Analogskalen

Bei den visuellen Analogskalen zum Erfassen der Stimmung (siehe Abbildung 7) zeigte sich direkt nach der Anwendung (MW  $\pm$  SD nach der Anwendung  $8,55 \pm 1,08$ ) im Vergleich zur Ausgangsmessung (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung  $7,55 \pm 1,20$ ) eine Erhöhung um 1,0 (siehe Tabelle 3). Diese wies mit einem p-Wert  $< 0,0042$  ein signifikantes Ergebnis auf. Der Mittelwert fiel im Verlauf leicht ab, war aber nach vier Stunden im Vergleich zur Ausgangsmessung noch um 0,5 erhöht (MW  $\pm$  SD vier Stunden nach der Anwendung  $8,05 \pm 1,17$ ). Dieser Unterschied zum Ausgangsniveau verfehlte das adjustierte Signifikanzniveau ( $p = 0,0046$ ). Der Unterschied zwischen VAS 2 und 3 betrug ebenfalls 0,5 und verfehlte auch das adjustierte Signifikanzniveau ( $p = 0,01$ ).



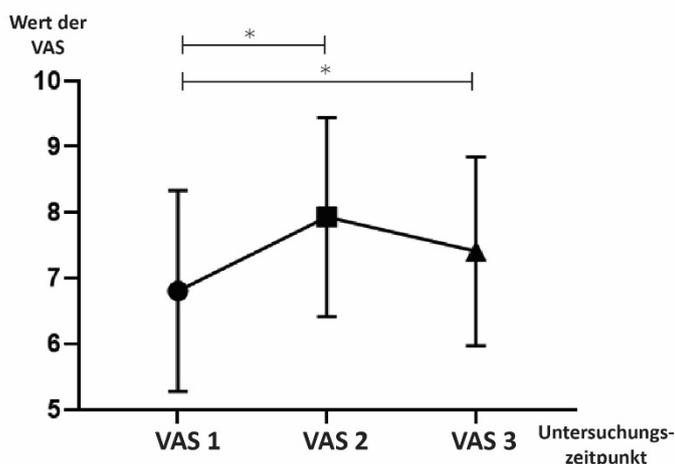
**Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichung der subjektiven Wahrnehmung der Stimmung.** Dargestellt sind die Werte der VAS Stimmung zu drei verschiedenen Zeitpunkten: VAS 1 (vor der GKKT); VAS 2 (direkt nach der GKKT); VAS 3 (vier Stunden nach der GKKT). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. \* $p < 0,0042$

Bei den visuellen Analogskalen zum Messen der subjektiv empfundenen Konzentration (siehe Abbildung 8) war auch eine initiale Erhöhung direkt nach der Anwendung zu erkennen. Diese belief sich auf 0,84 (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung von  $7,27 \pm 1,21$  und eine MW  $\pm$  SD nach der Anwendung  $8,11 \pm 1,46$ ), wies einen p-Wert  $< 0,001$  auf und lag somit unter dem adjustierten Signifikanzniveau. Auch vier Stunden nach der Anwendung war im Vergleich zum Ausgangswert noch eine Erhöhung des Parameters um 0,43 (MW  $\pm$  SD vier Stunden nach der Anwendung  $7,7 \pm 1,56$ ) erkennbar. Der p-Wert dieser Erhöhung lag jedoch über dem adjustierten Signifikanzniveau ( $p = 0,035$ ). Der Unterschied zwischen VAS 2 und 3 betrug 0,41 und wies kein signifikantes Ergebnis auf ( $p = 0,13$ ).



**Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichung der subjektiven Wahrnehmung der Konzentration.** Dargestellt sind die Werte der VAS Konzentration zu drei verschiedenen Zeitpunkten: VAS 1 (vor der GKKT); VAS 2 (direkt nach der GKKT); VAS 3 (vier Stunden nach der GKKT). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. \* $p < 0,0042$

Bei den visuellen Analogskalen zum Erfassen des Antriebs (siehe Abbildung 9) zeigte sich direkt nach der Anwendung der größte Unterschied zur Ausgangsmessung (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung  $6,80 \pm 1,51$ ) mit einem Anstieg um  $1,13$  (MW  $\pm$  SD nach der Anwendung  $7,93 \pm 1,50$ ). Dieses Ergebnis wies mit  $p < 0,001$  ein signifikantes Ergebnis auf. Nach vier Stunden war der Wert im Vergleich zur Ausgangsmessung noch um  $0,60$  erhöht (MW  $\pm$  SD vier Stunden nach der Anwendung  $7,40 \pm 1,41$ ) und wies mit einem  $p < 0,002$  ein signifikantes Ergebnis auf. Der Unterschied zwischen VAS 2 und VAS 3 betrug  $0,53$  und war nicht signifikant ( $p = 0,13$ ).



**Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichung der subjektiven Wahrnehmung des Antriebs.** Dargestellt sind die Werte der VAS Antrieb zu drei verschiedenen Zeitpunkten: VAS 1 (vor der GKKT); VAS 2 (direkt nach der GKKT); VAS 3 (vier Stunden nach der GKKT). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. \* $p < 0,0042$

**Tabelle 3: Ergebnisse der visuellen Analogskalen für Stimmung, Konzentration und Antrieb**

	VAS Stimmung			VAS Konzentration			VAS Antrieb		
	MW	SD	p-Wert	MW	SD	p-Wert	MW	SD	p-Wert
VAS 1	7,55	1,20		7,27	1,21		6,80	1,51	
VAS 2	8,55	1,08	< 0,001	8,11	1,46	< 0,001	7,93	1,50	< 0,001
VAS 3	8,05	1,17	0,0046	7,7	1,56	0,035	7,40	1,41	< 0,002

Die dargestellten p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich zwischen VAS 1 und 2 sowie zwischen VAS 1 und 3. Die jeweiligen Parameter konnten auf einer Skala von 0 – 10 bewertet werden.

### 3.2.1.2 *Trail-making*-Test A und B

Die *Trail-making*-Tests A und B wurden nacheinander jeweils vor sowie nach der Anwendung in der Kältekammer durchgeführt.

Beim *Trail-making*-Test A benötigten die Teilnehmer vor der Anwendung in der Kältekammer (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 21,44  $\pm$  5,51) im Durchschnitt 2,38 Sekunden länger zum Lösen der vorgegebenen Aufgabe als nach der Kälteanwendung (MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 19,06  $\pm$  6,06).

Der Unterschied der benötigten Zeit zum Lösen der Aufgabe ist im *Trail-making*-Test B noch größer. Hierbei benötigten die Teilnehmer 14,31 Sekunden weniger nach der Anwendung (MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 34,67  $\pm$  17,28) in der Kältekammer als vor der Anwendung (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 48,98  $\pm$  13,73). Dabei konnten jeweils signifikante Ergebnisse erzielt werden (*Trail-making*-Test A  $p < 0,005$ , *Trail-making*-Test B  $p < 0,001$ ).

## 3.2.2 Effekte der Ganzkörperkältetherapie auf die biologischen Parameter

### 3.2.2.1 Parameter der Erythrozyten

Die Erythrozytenzahl wies nach der Anwendung (MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 5,00  $\cdot 10^6/\mu\text{l} \pm 0,33 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ ) im Vergleich zu der Ausgangsmessung (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 4,98  $\cdot 10^6/\mu\text{l} \pm 0,33 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ ) eine Erhöhung um 0,02  $\cdot 10^6/\mu\text{l}$  auf. Dieses Ergebnis wies keine Signifikanz auf (siehe Tabelle 4).

Der Hämatokritwert zeigte im Vorher-Nachher-Vergleich einen Anstieg von 0,32 % (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 44,65 %  $\pm 2,75$  % und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 44,97 %  $\pm 2,70$  %). Dieses Ergebnis wies keine Signifikanz auf.

Der Hämoglobinwert zeigte im Anschluss an die Kälteanwendung eine Erhöhung von 0,09 g/dl (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 15,14 g/dl  $\pm$  0,97 g/dl und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 15,23 g/dl  $\pm$  0,96 g/dl). Auch dieses Ergebnis wies keine Signifikanz auf.

Das mittlere korpuskuläre Volumen sowie der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt zeigten eine Erhöhung von 0,14 fl (MCV: MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 89,84 fl  $\pm$  2,87 fl und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 89,98 fl  $\pm$  2,80 fl) und von 0,02 pg (MCH: MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 30,45 pg  $\pm$  1,17 pg und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 30,47 pg  $\pm$  1,17 pg). Dabei ergab sich für keinen der beiden Werte ein signifikantes Ergebnis. Die aus den beiden Werten errechnete mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration sank nach der Anwendung um 0,05 (MCHC: MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 33,91 g/dl  $\pm$  0,56 g/dl und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 33,86 g/dl  $\pm$  0,61 g/dl). Auch dieses Ergebnis verfehlte das Signifikanzniveau.

**Tabelle 4: Ergebnisse der ersten und zweiten Messung der Blutentnahme I**

	1. Messung		2. Messung		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Hämatokrit in %	44,65	2,75	44,97	2,70	0,08
Hämoglobin in g/dl	15,14	0,97	15,23	0,96	0,15
Erythrozyten pro $\mu$ l	$4,98 \cdot 10^6$	$0,33 \cdot 10^6$	$5,00 \cdot 10^6$	$0,33 \cdot 10^6$	0,21
MCV in fl	89,84	2,87	89,98	2,80	0,09
MCH in pg	30,45	1,17	30,47	1,17	0,79
MCHC in g/dl	33,91	0,56	33,86	0,61	0,49

### 3.2.2.2 Parameter der Leukozyten

Die Leukozytenzahl wies nach der Anwendung (MW  $\pm$  SD nach der Anwendung  $6,44 \cdot 10^3/\mu$ l  $\pm$   $1,80 \cdot 10^3/\mu$ l) im Vergleich zu der Ausgangsmessung (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung  $6,32 \cdot 10^3/\mu$ l  $\pm$   $1,70 \cdot 10^3/\mu$ l) eine Erhöhung um  $0,12 \cdot 10^3/\mu$ l auf. Dieses Ergebnis verfehlte das Signifikanzniveau (siehe Tabelle 5).

Der Anteil an Neutrophilen, wies im Vorher-Nachher-Vergleich eine Zunahme von 0,31 % auf (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 52,90 %  $\pm$  7,46 % und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 53,21 %  $\pm$  7,70 %). Dieses Ergebnis wies keine Signifikanz auf.

Die Basophilen sowie die Monozyten zeigten eine Erhöhung von 0,07 % (Basophile: MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 0,89 %  $\pm$  0,34 % und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung

0,96 %  $\pm$  0,35 %) und von 0,09 % (Monozyten: MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 8,58 %  $\pm$  1,87 % und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 8,67 %  $\pm$  2,18 %). Dabei ergab sich für keinen der beiden Werte ein signifikantes Ergebnis. Die Eosinophilen zeigten im Anschluss an die Kälteanwendung eine Verringerung um 0,1 % (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 3,15 %  $\pm$  1,74 % und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 3,05 %  $\pm$  1,80 %). Auch dieses Ergebnis verfehlt das Signifikanzniveau.

Bei den Lymphozyten war eine Reduktion der Zellzahl um 0,35 % im Vorher-Nachher-Vergleich nachzuweisen (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung 34,46 %  $\pm$  6,90 % und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung 34,09 %  $\pm$  7,07 %). Auch dieses Ergebnis wies keine Signifikanz auf.

**Tabelle 5: Ergebnisse der ersten und zweiten Messung der Blutentnahme II**

	1. Messung		2. Messung		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Leukozyten pro $\mu$ l	$6,32 \cdot 10^3$	$1,70 \cdot 10^3$	$6,44 \cdot 10^3$	$1,80 \cdot 10^3$	0,29
Neutrophile in %	52,90	7,46	53,21	7,70	0,55
Lymphozyten in %	34,46	6,90	34,09	7,07	0,42
Monozyten in %	8,58	1,87	8,67	2,18	0,47
Eosinophile in %	3,15	1,74	3,05	1,80	0,16
Basophile in %	0,89	0,34	0,96	0,35	0,25

### 3.2.2.3 Parameter der Thrombozyten

Bei der Zellreihe der Thrombozyten ergab sich ein Unterschied von  $2,23 \cdot 10^3/\mu$ l (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung  $227,61 \cdot 10^3/\mu$ l  $\pm$   $52,30 \cdot 10^3/\mu$ l und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung  $229,84 \cdot 10^3/\mu$ l  $\pm$   $52,56 \cdot 10^3/\mu$ l). Der Anstieg war nach zweiseitigem t-Test nicht signifikant ( $p = 0,27$ ).

### 3.2.2.4 Creatinkinase

Auch die Creatinkinase wurde vor und nach der Anwendung in der Kältekammer erhoben. Dabei wurde im Durchschnitt eine Erhöhung der CK von 11,2 U/l festgestellt (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung  $284,2 \text{ U/l} \pm 355,22 \text{ U/l}$  und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung  $295,4 \text{ U/l} \pm 375,45 \text{ U/l}$ ). Diese wies mit einem  $p < 0,002$  ein signifikantes Ergebnis auf (siehe Tabelle 6).

### 3.2.2.5 Testosteron

Die Testosteronwerte der Probanden hatten sich im Mittel marginal verändert. Es erfolgte ein Anstieg von  $0,005 \mu\text{g/l}$  (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung  $4,945 \mu\text{g/l} \pm 0,56 \mu\text{g/l}$  und MW  $\pm$  SD nach der Anwendung  $4,950 \mu\text{g/l} \pm 1,60 \mu\text{g/l}$ ), welcher sich im t-Test mittels zweiseitigem Signifikanztest als nicht signifikant zeigte ( $p = 0,95$ ).

### 3.2.2.6 Cortisol

Der Cortisolwert wies nach der Anwendung (MW  $\pm$  SD nach der Anwendung  $116,9 \mu\text{g/l} \pm 36,45 \mu\text{g/l}$ ) im Vergleich zu der Ausgangsmessung (MW  $\pm$  SD vor der Anwendung  $101,4 \mu\text{g/l} \pm 34,72 \mu\text{g/l}$ ) eine Erhöhung von  $15,5 \mu\text{g/l}$  auf. Diese Erhöhung wies bei einem  $p < 0,003$  auch nach Bonferroni-Korrektur ein signifikantes Ergebnis auf.

### 3.2.2.7 Interleukin-6

Bei der quantitativen Bestimmung der Interleukin-6-Konzentration konnten durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen nur Werte größer  $1,5 \text{ pg/ml}$  bestimmt werden. Da für diese Studie gesunde Probanden rekrutiert wurden, lagen bei der Messung ein Teil der Interleukin-6-Werte der Probanden unterhalb von  $1,5 \text{ pg/ml}$ . Daher konnten bei der Auswertung Ergebnisse von Probanden, deren Interleukin-6-Wert kleiner  $1,5 \text{ pg/ml}$  waren, nicht beachtet werden. Dadurch verringerte sich die Stichprobe auf  $n = 17$ . Der Interleukin-6-Wert wies vor der Anwendung im Mittel einen Wert von  $2,19 \text{ pg/ml} \pm 2,01 \text{ pg/ml}$  auf. Nach der Anwendung lag ein um  $0,28 \text{ pg/ml}$  verringerter Interleukin-6-Wert von  $1,91 \text{ pg/ml} \pm 1,87 \text{ pg/ml}$  vor. Der t-Test zeigte kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,17$ ).

**Tabelle 6: Ergebnisse der ersten und zweiten Messung der Blutentnahme III**

	1. Messung		2. Messung		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Creatinkinase in U/l	284,2	355,22	295,4	375,45	0,0014
Testosteron in $\mu\text{g/l}$	4,945	0,56	4,950	1,60	0,95
Cortisol in $\mu\text{g/l}$	101,4	34,72	116,9	36,45	0,0025
Interleukin-6 in $\text{pg/ml}$	2,19	2,01	1,91	1,87	0,17

### 3.3 Korrelationsanalysen

Es wurde der Zusammenhang zwischen der Veränderung der Werte der jeweiligen visuellen Analogskalen und der Ausprägung unterschiedlicher Persönlichkeitsmerkmale sowie der Ausprägung subjektiv empfundener Beschwerden überprüft. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen der Veränderung der Cortisolwerte und der Ausprägung unterschiedlicher Persönlichkeitsmerkmale sowie der Ausprägung subjektiv empfundener Beschwerden untersucht.

#### 3.3.1 Veränderungen der visuellen Analogskalen und Ausprägung unterschiedlicher Persönlichkeitsmerkmale

Um zu überprüfen, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen der Ausprägung verschiedener Persönlichkeitsmerkmale und der subjektiv empfundenen Wirkung der Kältekammer besteht, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung der einzelnen Analogskalen (VAS Stimmung, VAS Konzentration und VAS Antrieb) und der unterschiedlichen Ausprägung des jeweiligen Persönlichkeitsmerkmals (Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit) durchgeführt. Zum Berechnen der Veränderung der Mittelwerte der Analogskalen wurde die Differenz der ersten und zweiten Messung verwendet.

Aus der oben beschriebenen Korrelationsanalyse ergaben sich für die Veränderung des Parameters Stimmung folgende Ergebnisse:

Für die Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus und der Veränderung der Stimmung betrug der Korrelationskoeffizient  $-0,046$ . Diese Korrelation wies keine Signifikanz auf (siehe Tabelle 7). Die Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Extraversion sowie dem Persönlichkeitsmerkmal Offenheit und der Veränderung der Stimmung betrug  $-0,055$  und  $-0,077$  und war nicht signifikant. Bei der Korrelation der Persönlichkeitsmerkmale Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit und der Veränderung der Stimmung lag ein Korrelationskoeffizient von  $-0,005$  und  $0,052$  vor. Beide Korrelationen wiesen kein signifikantes Ergebnis auf.

**Tabelle 7: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung der Stimmung zwischen der ersten und zweiten Messung und den Persönlichkeitsmerkmalen**

<b>Persönlichkeitsmerkmale</b>	<b>Korrelationskoeffizient</b>	<b>p-Wert</b>
Neurotizismus	-0,046	0,766
Extraversion	-0,055	0,722
Offenheit	-0,077	0,621
Verträglichkeit	-0,005	0,972
Gewissenhaftigkeit	0,052	0,739

Die Korrelationsanalyse für die Veränderung des Parameters Konzentration ergab folgende Ergebnisse:

Für die Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus und der Veränderung der Konzentration betrug der Korrelationskoeffizient 0,059. Diese Korrelation wies keine Signifikanz auf (siehe Tabelle 8). Die Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Extraversion und der Veränderung der Konzentration zeigte die stärkste Korrelation eines Persönlichkeitsmerkmals mit der Veränderung eines Parameters der visuellen Analogskalen mit einem Korrelationskoeffizient von 0,271 bei einem p-Wert von 0,075. Die Korrelation verfehlt ebenfalls das Signifikanzniveau. Die Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Offenheit und der Veränderung der Konzentration zeigte mit 0,226 eine geringere Korrelation und war nicht signifikant. Die Korrelationsanalyse der Persönlichkeitsmerkmale Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit und der Veränderung der Konzentration ergab einen Korrelationskoeffizient von 0,096 sowie 0,090. Beide Korrelationen verfehlten das Signifikanzniveau.

**Tabelle 8: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung der Konzentration zwischen der ersten und zweiten Messung und den Persönlichkeitsmerkmalen**

<b>Persönlichkeitsmerkmale</b>	<b>Korrelationskoeffizient</b>	<b>p-Wert</b>
Neurotizismus	0,059	0,705
Extraversion	0,271	0,075
Offenheit	0,226	0,140
Verträglichkeit	0,096	0,537
Gewissenhaftigkeit	0,090	0,562

Die Korrelationsanalyse für die Veränderung des Parameters Antrieb ergab folgende Ergebnisse:

Bei der Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus und der Veränderung des Antriebs betrug der Korrelationskoeffizient 0,036. Die Korrelation wies keine Signifikanz auf (siehe Tabelle 9). Die Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Extraversion sowie dem Persönlichkeitsmerkmal Offenheit und der Veränderung des Antriebs betrug 0,012 und 0,148 und verfehlte jeweils das Signifikanzniveau. Die Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Verträglichkeit und der Veränderung der subjektiven Wahrnehmung des Antriebs zeigte die stärkste Korrelation eines Persönlichkeitsmerkmals mit dem Parameter Antrieb mit einem Korrelationskoeffizient von 0,264. Diese Korrelation verfehlte jedoch das Signifikanzniveau von 5 %. Zuletzt ergab sich für die Korrelation des Parameters Gewissenhaftigkeit und der subjektiven Wahrnehmung des Antriebs ein Korrelationskoeffizient von 0,192. Diese Korrelation erwies sich auch als nicht signifikant.

**Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung des Antriebs zwischen der ersten und zweiten Messung und den Persönlichkeitsmerkmalen**

<b>Persönlichkeitsmerkmale</b>	<b>Korrelationskoeffizient</b>	<b>p-Wert</b>
Neurotizismus	0,036	0,814
Extraversion	0,012	0,936
Offenheit	0,148	0,337
Verträglichkeit	0,264	0,083
Gewissenhaftigkeit	0,192	0,211

### **3.3.2 Veränderung der Cortisolwerte und Ausprägung unterschiedlicher Persönlichkeitsmerkmale**

Um zu überprüfen, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen der Ausprägung verschiedener Persönlichkeitsmerkmale und der Veränderung der Cortisolwerte durch die Kältekammer besteht, wurde die jeweilige Ausprägung der Persönlichkeitsmerkmale mit der Veränderung der Cortisolwerte korreliert.

Für die Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus und der Veränderung der Cortisolwerte ergab sich mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,168$  die stärkste Korrelation eines Persönlichkeitsmerkmals mit der Veränderung der Cortisolwerte, die jedoch nicht signifikant war (siehe Tabelle 10). Die Korrelation zwischen

dem Persönlichkeitsmerkmal Extraversion sowie dem Persönlichkeitsmerkmal Offenheit und der Veränderung der Cortisolwerte betrug 0,086 und  $-0,040$ . Beide Korrelationen erwiesen sich als nicht signifikant. Bei der Korrelation der Persönlichkeitsmerkmale Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit und der Veränderung der Cortisolwerte ergaben sich Korrelationskoeffizienten von  $-0,101$  und  $-0,050$ . Beide Korrelationen erwiesen sich ebenfalls als nicht signifikant.

**Tabelle 10: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Veränderung der Cortisolwerte und den Persönlichkeitsmerkmalen**

<b>Persönlichkeitsmerkmale</b>	<b>Korrelation</b>	<b>p-Wert</b>
Neurotizismus	$-0,168$	0,256
Extraversion	0,086	0,554
Offenheit	$-0,040$	0,784
Verträglichkeit	$-0,101$	0,513
Gewissenhaftigkeit	$-0,050$	0,732

### **3.3.3 Veränderungen der visuellen Analogskalen und Ausprägung der subjektiv empfundenen Beschwerden**

Das Maß der subjektiv empfundenen Beschwerden wurden anhand des Gesamtwertes der 24 Items des GBB bestimmt. Um zu überprüfen, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Maß an subjektiv empfundenen Beschwerden und der Veränderung der jeweiligen Analogskalen durch die Kältekammer besteht, wurde eine Korrelationsanalyse beider Parameter durchgeführt.

Die Korrelation zwischen den subjektiv empfundenen Beschwerden und der Veränderung der subjektiven Wahrnehmung der Stimmung wies einen Korrelationskoeffizienten von  $-0,271$  bei einem nicht signifikanten p-Wert auf (siehe Tabelle 11). Signifikant erwies sich hingegen die Korrelation zwischen den subjektiv empfundenen Beschwerden und der Veränderung der subjektiven Wahrnehmung der Konzentration mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,324$  ( $p = 0,032$ ). Eine stärker ausgeprägte Korrelation war bei den subjektiv empfundenen Beschwerden und der subjektiven Wahrnehmung des Antriebs zu erkennen. Hierbei lag mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,386$  ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,001$ ) vor.

**Tabelle 11: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Veränderungen der Stimmung, Konzentration sowie des Antriebes und den subjektiv empfundenen Beschwerden**

<b>Parameter</b>	<b>Korrelation</b>	<b>p-Wert</b>
VAS Stimmung	-0,271	0,075
VAS Konzentration	-0,324	0,032
VAS Antrieb	-0,386	0,001

### **3.3.4 Veränderung der Cortisolwerte und Ausprägung der subjektiv empfundenen Beschwerden**

Die Ausprägung der subjektiv empfundenen Beschwerden und die Veränderung der Cortisolwerte durch die Kältekammer wiesen einen Korrelationskoeffizienten von  $-0,139$  bei einem p-Wert von  $0,369$  auf. Diese Korrelation erwies sich somit als nicht signifikant.

## 4 Diskussion

### 4.1 Ergebnisdiskussion

Ausschlaggebend für die Annahme, dass die Kältekammer auch auf psychische Prozesse wirken könnte, waren einzelne Angaben in der Fachliteratur (Papenfuss 2015) sowie einige Studien (Rymaszewska et al. 2003; 2007; 2008; 2020), die auf eine psychische Wirkung der Ganzkörperkältetherapie hindeuten, diese jedoch nicht weiter untersuchten. So schreibt Papenfuss (2015) in „Die Kraft aus der Kälte“, dass „die euphorisierende Wirkung der Kälte [...] symptomatisch offensichtlich“ sei, jedoch nur eingeschränkte Untersuchungsergebnisse vorliegen würden.

#### 4.1.1 Psychologische Parameter

In der Pilotstudie mit 50 Probanden zeigte sich im Vorher-Nachher-Vergleich ein signifikanter Anstieg der subjektiven Wahrnehmung der Stimmung ( $p < 0,001$ ). Dieser stimmungsaufhellende Effekt war auch noch vier Stunden nach der Anwendung messbar, wobei der p-Wert das nach Bonferroni adjustierten Signifikanzniveau sehr knapp überschritt ( $p = 0,0046$ ). Die stimmungsaufhellenden Effekte konnten auch in einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie mit Probanden mit *mild cognitive impairment* nachgewiesen werden (Rymaszewska et al. 2021). In einer weiteren Doppelblindstudie konnte neben den positiven Effekten auf die Stimmung auch eine positive Wirkung auf die Lebensqualität beobachtet werden (Rymaszewska et al. 2020).

Auch die subjektive Wahrnehmung der Parameter Konzentration und Antrieb wiesen direkt nach der Kältetherapie eine signifikante Erhöhung auf (jeweils  $p < 0,001$ ). Im Falle des Antriebs war diese Verbesserung auch nach vier Stunden noch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die subjektive Veränderung der Konzentration lässt sich durch die Ergebnisse der Konzentrations- und Aufmerksamkeitstest zu einem gewissen Anteil objektivieren. Die Ergebnisse der *Trail-making*-Tests A und B zeigen eine signifikante Verbesserung im Vorher-Nachher-Vergleich. Bei diesen Ergebnissen kann ein gewisser Lerneffekt jedoch nicht ausgeschlossen werden und muss bei der Deutung der Ergebnisse berücksichtigt werden. In zwei Studien zum Einsatz der Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit *mild cognitive impairment* konnte im Rahmen einer seriellen Anwendung von jeweils zehn Sitzungen auch eine Verbesserung der kognitiven Leistung festgestellt werden (Rymaszewska et al. 2018; 2021).

#### 4.1.2 Biologische Parameter

Im Vorher-Nachher-Vergleich wiesen die Cortisolwerte eine signifikante Erhöhung um 15 % auf ( $p = 0,0025$ ). Ein Anstieg des Cortisols nach der Anwendung der Ganzkörperkältetherapie wurde auch von Ziemann und Kollegen (2012) beobachtet. In einer weiteren Studie konnte festgestellt werden, dass eine wiederholte Anwendung der Ganzkörperkältetherapie die Stressreaktion des Körpers auf eine Belastung mildert (Schaal et al. 2015) und wiederholte Anwendungen über mehrere Tage bis Wochen sogar zu einer Verminderung des Cortisolwertes führen können (Leppäluoto et al. 2008; Grasso et al. 2014). Die beobachtete Verbesserung der subjektiven Parameter Stimmung und Konzentration könnte teilweise auf den Anstieg der Cortisolkonzentration zurückzuführen sein. Möglicherweise spielen hierbei auch die in anderen Untersuchungen festgestellten Veränderungen des Noradrenalin- und Endorphin-Spiegels während der Ganzkörperkältetherapie eine Rolle (Zagrobelny et al. 1992; Leppäluoto et al. 2008; Banfi et al. 2010). Diese Veränderungen werden auch im Rahmen der schmerzmildernden Wirkung der Ganzkörperkältetherapie diskutiert.

Der Testosteronwert weist in der Grundgesamtheit keine Veränderung durch die Kälteanwendung auf. Dieses Ergebnis kann die in vorherigen Studien festgestellte Erhöhung (Grasso et al. 2014; Russell et al. 2017) nicht bestätigen. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie von Sutkowy und Kollegen (2014) erzielt. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass in der vorliegenden Arbeit eine einmalige Ganzkörperkältetherapie mit einer relativ großen Stichprobe stattfand, während in den anderen Studien eine serielle Anwendung über mehrere Tage mit kleineren Stichproben durchgeführt wurde.

Bei der Interleukin-6-Konzentration konnte eine Verringerung der Ausgangswerte festgestellt werden. Dieses Ergebnis erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Dies könnte unter anderem auf die geringe Stichprobengröße von  $n = 17$  zurückzuführen sein. Somit kann basierend auf diesen Ergebnissen keine Aussage zur Verringerung (Mila-Kierzenkowska et al. 2013; Ziemann et al. 2013; Gizińska et al. 2015; Lee et al. 2018) oder Erhöhung (Lubkowska et al. 2010; Ziemann et al. 2012), die in unterschiedlichen Studien beschrieben wurde, gemacht werden.

Der Anstieg der Creatinkinase ist vermutlich auf die Effekte der GKKT auf die Skelettmuskulatur zurückzuführen. Durch den kurzen, aber intensiven Kältereiz kommt es möglicherweise zu einem geringfügigen Untergang von Muskelzellen. In einer von Lombardi und Kollegen (2014) durchgeführten Studie wurde die Wirkung einer seriellen GKKT auf die Nierenfunktion, die anhand des Kreatininwertes und der eGFR gemessen und durch

Muskelschädigung beeinträchtigt sein könnte, untersucht. Hierbei konnte kein negativer Effekt der GKKT auf die Nierenfunktion festgestellt werden. Bei Sportlern führte eine serielle Anwendung der GKKT im Rahmen regelmäßiger Trainingseinheiten zu einem Absinken einer erhöhten CK und hatte somit einen im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit gegenteiligen Effekt (Ziemann et al. 2012; Qu et al. 2020).

Durch die Kälteanwendung konnte in der Grundgesamtheit keine signifikante Veränderung der Erythrozytenzahl, des Hämoglobingehaltes und des Hämatokritwertes festgestellt werden. Bisherige Studien, die sich mit den Veränderungen dieser Parameter beschäftigen, wurden größtenteils mit kleineren Stichproben mit Probanden aus dem Leistungssportbereich durchgeführt. Bei diesen wurde die Ganzkörperkältetherapie meist begleitend zu den Trainingseinheiten durchgeführt. Dabei wurde in einigen Studien von einer Verminderung der Erythrozytenzahl, des Hämoglobingehaltes und des Hämatokritwertes (Lubkowska und Szygula 2010; Lombardi et al. 2013; Szygula et al. 2014) berichtet, während andere Studien keine Veränderung dieser Parameter feststellen konnten (Ziemann et al. 2012; Szymura et al. 2018). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen letztere Beobachtung.

Auch bei der Leukozytenzahl und der Verteilung der einzelnen Zellpopulationen konnte keine Veränderung im Vorher-Nachher-Vergleich festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien, bei denen auch nach mehrfachen Kälteanwendungen kein signifikanter Anstieg oder Abfall der Leukozytenzahl zu beobachten war (Lombardi et al. 2013; Sutkowy et al. 2014; Szygula et al. 2014). Die Thrombozytenzahl änderte sich während der Kälteanwendung nicht signifikant und deckt sich mit Ergebnissen anderer Publikationen (Lombardi et al. 2013; Szygula et al. 2014; Ziemann et al. 2014).

#### **4.1.3 Korrelationsanalysen**

Die Korrelationsanalyse zwischen der Ausprägung der fünf unterschiedlichen Persönlichkeitsmerkmale und der subjektiven Wahrnehmung der Parameter Stimmung, Konzentration und Antrieb zeigt in keinem der durchgeführten Tests einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei gesunden Probanden die Wirkung der Ganzkörperkältetherapie auf die subjektive Wahrnehmung unabhängig von der Ausprägung einzelner Persönlichkeitsmerkmale ist.

Ob ein ähnlicher Effekt auch bei Probanden, bei denen beispielsweise eine Beeinträchtigung der Affektivität vorliegt und somit der Ausgangswerte des Parameters Stimmung geringer ist, vorliegt, muss in künftigen Studien noch überprüft werden. Auch zwischen der Veränderung

der Cortisolwerte und der Ausprägung der Persönlichkeitsmerkmale konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Ein umgekehrter Zusammenhang lässt sich zwischen dem Ausmaß der subjektiv empfundenen Beschwerden und der Veränderung der subjektiven Wahrnehmung der Stimmung, Konzentration und des Antriebs nachweisen. Hierbei ist ein signifikanter mittlerer Effekt von  $-0,324$  und  $-0,386$  für die Korrelation zwischen den subjektiv empfundenen Beschwerden und der Veränderung der Konzentration und des Antriebs zu erkennen, während der Zusammenhang zwischen den subjektiv empfundenen Beschwerden und der Veränderung der Stimmung eine statistische Signifikanz knapp verfehlt ( $p = 0,075$ ). Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass Probanden mit einem niedrigeren Maß an empfundenen somatischen Beschwerden positiver hinsichtlich ihrer Konzentration und ihres Antriebs auf die Ganzkörperkältetherapie reagieren. In einer von Pawik und Kollegen (2019) durchgeführten Studie konnte bei Patienten mit Erkrankungen des Bewegungsapparates ein gegenteiliger Effekt beobachtet werden. Somit werden weitere Untersuchungen nötig sein, um zu evaluieren, wie sich die Beschwerdelast auf die psychischen Parameter Stimmung, Konzentration und Antrieb auswirkt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ist ein Einfluss der Ganzkörperkältetherapie auf die subjektiv erhobenen Parameter Stimmung, Antrieb und Konzentration zu erkennen. Letztere Veränderung kann zu einem gewissen Grad durch die Ergebnisse der Konzentrations- und Aufmerksamkeitstests untermauert werden. Diese Ergebnisse könnten unter anderem auf die Veränderung endokriner Parameter wie die Cortisolkonzentration zurückzuführen sein. Ein Zusammenhang dieser Ergebnisse mit bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen konnte nicht nachgewiesen werden. Ein umgekehrter Zusammenhang konnte zwischen den subjektiv empfundenen Beschwerden und der subjektiven Wahrnehmung der Konzentration und des Antriebs nachgewiesen werden. Bei den laborchemisch bestimmten Parametern konnte nur bei der Cortisol- und der Creatinkinasekonzentration eine signifikante Veränderung beobachtet werden.

Zwar ist die Aussagekraft der Daten durch das Studiendesign eingeschränkt, jedoch erlauben sie eine kritische Diskussion der Wirkung der Ganzkörperkältetherapie auf psychische Prozesse.

## 4.2 Methodendiskussion

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht kontrollierte, nicht randomisierte Pilotstudie, mithilfe derer getestet werden soll, ob es durch eine einmalige Anwendung in einer Ganzkörperkältekammer zur Veränderung psychologischer und biologischer Parameter kommen könnte. Bei der Auswahl der Probanden wurde durch die Eingrenzung des Alters und Geschlechts sowie der Vorgabe, dass nur gesunde Probanden teilnehmen können, versucht, mögliche Störfaktoren, die beispielsweise durch zyklusabhängige hormonelle Schwankungen und geschlechtsspezifische Unterschiede der Sexualhormone oder Veränderungen bestimmter Blutparameter im Rahmen von Erkrankungen auftreten können, so gering wie möglich zu halten. Die Stichprobengröße wurde vor der Datenerhebung auf mindestens 50 Probanden festgelegt, um statistisch signifikante Ergebnisse erhalten zu können. Durch das Festlegen dieser Kriterien wurde eine möglichst homogene Stichprobe angestrebt. Dadurch ist jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Personen, die andere Kriterien (z. B. bestimmte psychische Erkrankungen) aufweisen, nur eingeschränkt möglich.

Die in der Studie verwendete Ganzkörperkältetherapie stellt ein verlässliches und sicheres Verfahren mit wenigen Nebenwirkungen dar (Costello et al. 2015; Happe et al. 2016). Die Effekte des Verfahrens auf die Körperkerntemperatur sowie die Temperatur der Körperoberfläche und Muskeltemperatur sind gut reproduzierbar und weisen nur geringe Schwankungen hinsichtlich des BMI und Alters auf (Costello et al. 2012; Cuttell et al. 2017).

Der Effekt einer dreiminütigen Ganzkörperkältetherapie ist vergleichbar mit den Effekten des Eisbades bei 8 °C. In dieser Studie wurde die Ganzkörperkältetherapie verwendet, da mithilfe dieser gleiche Versuchsbedingungen hinsichtlich der Temperatur und Luftfeuchtigkeit sowie der Temperaturveränderung der Körperoberfläche und Muskulatur besser reproduzierbar sind. Außerdem wird bei der Ganzkörperkältetherapie der ganze Körper inklusive des Kopfs gekühlt. Dies ist bei Eisbädern oder der *partial body cryotherapy* nicht möglich.

Vor der Durchführung wurde ein Ablaufplan erstellt. Mithilfe dieses Planes sollte sichergestellt werden, dass die Probanden die Testbatterie immer in der gleichen Reihenfolge durchlaufen. Bei der Durchführung wurde darauf geachtet, dass alle Probanden zu einer ähnlichen Tageszeit an den Untersuchungen und der Kältetherapie teilnahmen.

Durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe ist die Aussagekraft im Vergleich zu einer randomisierten, kontrollierten Studie eingeschränkt. Vor allem die subjektiven Parameter, die

durch die visuellen Analogskalen erhoben wurden, sind anfällig gegenüber Placeboeffekten, die ohne Kontrollgruppe nicht auszuschließen sind. Zusätzlich kann bei den Konzentrationstests ein Lerneffekt als Störgröße nicht ausgeschlossen werden. Dieser Aspekt muss bei der Interpretation und Deutung der Ergebnisse beachtet werden.

Bei der Planung der Studie war zu Beginn eine Vergleichsgruppe angedacht, die dasselbe Studienprotokoll durchläuft, jedoch nur die erste Kühlkammer mit  $-10\text{ °C}$  betritt. Aufgrund der Auflagen und Einschränkungen im Rahmen der Ausbreitung des Sars-CoV-2 waren das Rekrutieren der Probanden und die Durchführung der Studie jedoch stark eingeschränkt. Zudem konnte der geplante Zeitraum von drei Monaten zum Erheben der Daten nicht mehr sichergestellt werden und somit mussten die Probanden innerhalb von vier Wochen rekrutiert werden.

Weitere Limitationen der Studie ergeben sich aus der einmaligen Anwendung der Ganzkörperkälteanwendung und der Testung kurz vor und nach der Anwendung. Durch das Design können kurzfristige Effekte überprüft werden, jedoch lässt es keine Aussagen über die langfristigen Effekte der Ganzkörperkältetherapie (v. a. bei serieller Anwendung) zu. Hierzu ist ein Studiendesign nötig, bei dem Probanden über einen längeren Zeitraum die Ganzkörperkältetherapie durchlaufen und regelmäßige Untersuchungen stattfinden.

### **4.3 Folgen und Implikationen**

Die Kälteanwendung bewirkte eine Stimmungsaufhellung und wirkte sich positiv auf Konzentration und Antrieb aus. Zusammen mit einer Veränderung des Cortisolspiegels sowie in vorherigen Studien beschriebene entzündungshemmende, analgetische und antioxidative Wirkung der Kältekammer (vergleiche Kapitel „1.3.2 Wirkungsmechanismen“), kann daraus ableitend eine Anwendung der Ganzkörperkältetherapie bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern wie Depressionen, anhaltenden somatoformen Schmerzstörungen und dem *chronic fatigue syndrome* diskutiert werden. Im Folgenden werden die Krankheitsbilder vor dem Hintergrund des zugrundeliegenden Pathomechanismus und möglicher Effekte der Ganzkörperkältetherapie diskutiert.

#### **4.3.1 Ganzkörperkältetherapie und Depression**

Um eine Depression zu diagnostizieren, müssen laut ICD-10 mindestens zwei der folgenden drei Hauptsymptome für mindestens zwei Wochen vorliegen: depressive, gedrückte

Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit sowie Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit.

Im Rahmen der Studie verbesserte sich durch die GKKT bei gesunden Probanden die subjektiv empfundene Stimmung sowie der Antrieb. Die stimmungsaufhellenden Effekte nach der Ganzkörperkältetherapie konnten auch in drei weiteren Studien mit Patienten mit *mild cognitive impairment* (Rymaszewska et al. 2021), Rückenschmerzen und Arthrose peripherer Gelenke (Szczepańska-Gieracha et al. 2014) sowie Depressionen (Rymaszewska et al. 2020) nachgewiesen werden. Ein möglicher antriebssteigernder Effekt wurden bisher in keiner Studie überprüft. Es gibt jedoch einzelne Untersuchungen, die auf eine verminderte Ermüdbarkeit nach serieller GKKT hindeuten (Schaal et al. 2015).

Zusätzlich zu den Hauptsymptomen werden nach ICD-10 eine verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit als Nebensymptome aufgeführt. Im Rahmen dieser Studie konnte die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit bei gesunden Probanden verbessert werden. Von diesem Effekt könnten auch Patienten mit Depressionen profitieren. Um herauszufinden, ob dieser Effekt auch bei an Depressionen leidenden Patienten eintritt, sind jedoch weitere Untersuchungen mit entsprechenden Probanden nötig.

In den vergangenen Jahren wurden vereinzelt Studien zur Wirkung der Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit Depressionen durchgeführt. In den ersten nicht kontrollierten Studien konnten Rymaszewska und Kollegen (2007; 2019) bei Patienten mit Depressionen nach mehrfacher Anwendung der Ganzkörperkältetherapie eine Verbesserung der Symptome und eine Steigerung der Lebensqualität feststellen. In einer randomisiert, kontrollierten Studie konnte bei 73 % der Probanden der Interventionsgruppe eine ausreichend starke Reduktion der Symptomschwere nachgewiesen werden, sodass die Depression als remittiert eingestuft werden konnte (Rymaszewska et al. 2020).

Für die positive Wirkung der Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit Depressionen konnte noch kein eindeutig zugrundeliegender Wirkmechanismus aufgefunden werden. Im Folgenden werden einige mögliche Ansatzpunkte der GKKT diskutiert, die in künftigen Studien evaluiert werden könnten.

Einen möglichen Wirkmechanismus könnte die antiinflammatorische Wirkung der Kältetherapie darstellen. In verschiedenen Studien und Metaanalysen mit Patienten, die an einer Depression erkrankt waren, wurden erhöhte Konzentration inflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 festgestellt (Howren et al. 2009; Dowlati et al. 2010). Wie bereits im Kapitel „1.5.1.3 Ätiologie und Pathogenese“ beschrieben, wirken die Zytokine

unter anderem auf den Tryptophan- und Kynureninstoffwechsel und können zu einer Dysregulation des Transmitterhaushaltes beitragen.

Im Rahmen mehrfacher Ganzkörperkältetherapien könnten diese proinflammatorischen Zytokine beeinflusst werden (Lange et al. 2008; Lubkowska et al. 2011; Mila-Kierzenkowska et al. 2013; Ziemann et al. 2013; Lee et al. 2018). Diese Wirkung könnte ein Grund dafür sein, dass in Studien, in denen primär die Wirkung der Ganzkörperkältetherapie auf die chronisch-entzündliche Grunderkrankung (wie zum Beispiel multiple Sklerose) untersucht wurde, sekundär positive Effekte auf psychische Begleiterkrankungen wie Depressionen oder das psychische Wohlbefinden festgestellt werden konnten (Szczepańska-Gieracha et al. 2014; Pawik et al. 2019).

Ein weiterer möglicher Ansatzpunkt könnte die Aktivität der HHNA darstellen. Es gibt Hinweise dafür, dass die Aktivität der HHNA bei Patienten mit Depressionen verändert ist. Als Reaktion auf einen akuten Stressor kommt es bei diesen zu einer länger anhaltenden Cortisolsekretion und zu Hypercortisolismus (de Kloet et al. 2005; Fiksdal et al. 2019). Inwiefern die GKKT diese Dysbalance positiv beeinflusst, muss noch überprüft werden.

Im Rahmen dieser Studie konnte ein kurzfristiger Einfluss der GKKT auf die Cortisolsekretion nachgewiesen werden. Einzelne Untersuchungen weisen zusätzlich darauf hin, dass serielle Anwendungen der GKKT über mehrere Wochen zu einer Reduktion des Cortisolspiegels sowie der Cortisolsekretion als Reaktion auf einen akuten Stressor führen kann (Leppäluoto et al. 2008; Grasso et al. 2014; Schaal et al. 2015). Möglicherweise ähnelt bei Patienten mit Depressionen die Wirkung der GKKT der Wirkung sportlichen Trainings. Dabei kommt es durch die Belastung zum akuten Anstieg des Cortisolspiegels, welcher anschließend unter das Ausgangsniveau vor der Belastung abfällt (Nabkasorn et al. 2006).

Darüber hinaus könnte die GKKT einen Einfluss auf die BDNF-Konzentration haben. In einer Studie mit Patienten mit *mild cognitive impairment* konnte ein Anstieg der BDNF-Konzentration nach Ganzkörperkältetherapie beobachtet werden (Rymaszewska et al. 2018). Im Rahmen dieser Studie wurden vor sowie nach der Kälteanwendungen Blut zur Bestimmung der Veränderung der BDNF-Konzentration abgenommen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in einer anderen Arbeit behandelt.

Neben Patienten mit affektiven Störungen könnten auch jene mit somatoformen Störungen von der Wirkung der Ganzkörperkältetherapie profitieren. Aufgrund der Pathogenese und Symptomatik wird im Folgenden der Einsatz der GKKT bei der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung und dem *chronic fatigue syndrome* diskutiert.

### 4.3.2 Ganzkörperkältetherapie und anhaltende somatoforme Schmerzstörung

Wie in Kapitel „1.3.2.3 Schmerzhemmung“ beschrieben, kann die GKKT zur symptomatischen Reduktion der Schmerzwahrnehmung beitragen. Die schmerzhemmenden Effekte wurden bereits von einigen Autoren bei verschiedenen Krankheitsbildern, die mit chronischem Schmerz einhergehen, wie der Fibromyalgie (Bettoni et al. 2013; Yilmaz und Kiyak 2017; Rivera et al. 2018), dem Morbus Bechterew (Stanek et al. 2015; 2018a) und der rheumatoiden Arthritis (Hirvonen et al. 2006; Hinkka et al. 2017) beschrieben.

Neben diesem symptomatischen Ansprechen könnte die GKKT auch zu einer Besserung von zugrundeliegenden Pathomechanismen beitragen. Wie in Kapitel „1.5.2.3 Ätiologie und Pathogenese“ beschrieben, konnte bei Patienten mit anhaltenden somatoformen Schmerzstörungen eine Dysbalance der HHNA beobachtet werden, die zu einem Hypocortisolismus führt. Durch die Anwendung der GKKT kam es im Rahmen dieser Studie zu einer kurzfristigen Stimulation der HHNA mit einem Anstieg der Cortisolwerte. Inwieweit sich dieser Effekt auch bei längerfristiger Anwendung der GKKT bei Patienten mit erniedrigten Cortisolwerten zeigt und ob ggf. eine Korrelation mit der Schmerzhemmung festgestellt werden kann, muss in künftigen Studien noch evaluiert werden.

Die gesteigerte Schmerzwahrnehmung wird unter anderem durch eine erhöhte Konzentration proinflammatorischer Zytokine wie  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  und  $\text{IL-6}$  verstärkt. Durch ihre gut dokumentierte entzündungshemmende Wirkung (Lange et al. 2008; Pournot et al. 2011; Mila-Kierzenkowska et al. 2013; Ziemann et al. 2013; Gizińska et al. 2015; Lee et al. 2018) könnte die Ganzkörperkältetherapie ein effektiver Weg zur langfristigen Reduktion proinflammatorischer Zytokine darstellen und somit auch über den initialen analgetischen Effekt hinaus zur Schmerzlinderung beitragen.

Etwa ein Drittel aller Patienten mit anhaltender Schmerzstörung leidet zudem an einer Depression und ca. 40 % an Schlafstörungen (Yongjun et al. 2020). Anhand der Ergebnisse dieser Studie zu den stimmungsaufhellenden Effekten und Untersuchungen anderer Gruppen bei Patienten mit Depressionen (Rymaszewska et al. 2008; 2019; 2020) sowie Untersuchungen zur Wirkung auf die Schlafqualität (Schaal et al. 2015; Douzi et al. 2019) könnten Patienten auch bezogen auf häufige Komorbiditäten von der GKKT profitieren.

Inwiefern eine serielle Anwendung der GKKT zu einer Besserung der Symptome oder der Komorbiditäten der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung beiträgt, muss zukünftig mit entsprechenden Studien untersucht werden.

### 4.3.3 Ganzkörperkältetherapie und *chronic fatigue syndrome*

Abschließend soll der Einsatz der GKKT beim Krankheitsbild des CFS diskutiert werden. Dieses ist durch eine persistierende Erschöpfung gekennzeichnet, die sich auch nach einer ausreichenden Erholungsphase nicht bessert. Die Pathogenese des CFS ist bisher nur teilweise verstanden und es hat sich noch kein einheitliches Konzept zur Behandlung etabliert.

Auf Basis der stimmungsaufhellenden, konzentrationsfördernden und antriebssteigernden Effekte, die im Rahmen dieser Untersuchung bei gesunden Probanden aufgetreten sind, kann diskutiert werden, ob diese Effekte bei Patienten mit CFS eine Besserung der symptomatischen Beschwerden der Fatigue, Konzentrationsprobleme und gedrückten Stimmung ermöglichen würden. Zwar liegen bisher kaum Untersuchungen zur Behandlung von CFS-Patienten mit der Ganzkörperkältetherapie vor, jedoch könnte die These durch Ergebnisse aus Untersuchungen von Patienten mit multipler Sklerose, bei denen durch die Ganzkörperkältetherapie eine Verbesserung der Fatigue sowie der Muskelfunktion nachgewiesen wurden, unterstützt werden (Miller et al. 2016; Radecka et al. 2021). Eine positive Wirkung der Ganzkörperkältetherapie auf die Fatigue konnte zudem im Rahmen der Untersuchungen von Fibromyalgie-Patienten festgestellt werden. Hierbei konnte das Schmerz- und Müdigkeitsempfinden der Patienten gegenüber der Kontrollgruppe durch 15 Ganzkörperkälteanwendungen signifikant verbessert werden (Bettoni et al. 2013). Außerdem konnte die Ganzkörperkältetherapie bei Patienten mit Myasthenia gravis (Mermier et al. 2006) und Leistungssportlern (Schaal et al. 2015) zu einer Reduktion der Fatigue beitragen.

Neben einer möglichen Verbesserung der symptomatischen Beschwerden gibt es auch einige pathogenetische Mechanismen, die durch die GKKT positiv beeinflusst werden könnten.

Bei der Pathogenese des CFS konnten unterschiedliche immunologischer Veränderungen, in Form einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  und CRP beschrieben wurden (Morris et al. 2017). Dabei konnte eine Korrelation zwischen der Höhe proinflammatorischer Zytokine und dem Schweregrad des CFS beobachtet werden (Montoya et al. 2017). Zudem wird ein Zusammenhang erhöhten oxidativen und nitrosativen Stresses diskutiert (Kirkinezos und Moraes 2001; Kennedy et al. 2005; Maes et al. 2006). Beide Veränderungen beeinflussen sich gegenseitig und können zu einer mitochondrialen Dysfunktion und somit zur Beeinträchtigung der ATP-Produktion führen.

Die GKKT kann möglicherweise das Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Zytokine zugunsten der antiinflammatorischen Zytokine beeinflussen (Lange et al. 2008; Lubkowska et al. 2011; Mila-Kierzenkowska et al. 2013; Ziemann et al. 2013; Lee et al. 2018).

Darüber hinaus konnte in einigen Studien eine Reduktion des oxidativen Stresses sowie positive antioxidative Effekte der Ganzkörperkältetherapie bei gesunden Probanden sowie bei Patienten mit multipler Sklerose und Morbus Bechterew nachgewiesen werden (Miller et al. 2011; Lubkowska et al. 2012; Ziemann et al. 2013; Stanek et al. 2018a; 2019; Pilch et al. 2021). In den Untersuchungen konnte eine Abnahme der Marker für oxidativen Stress wie TOS (*total oxidative stress*) und OSI (*oxidative stress index*) (Stanek et al. 2018a; Stanek et al. 2019; Wojciak et al. 2020) sowie eine Zunahme antioxidativer Parameter wie TAS (*total antioxidant capacity*) (Miller et al. 2010; 2011), SOD (Superoxiddismutase) (Lubkowska et al. 2012; Sutkowy et al. 2015; Stanek et al. 2019; Wojciak et al. 2020) und der Glutathione-Peroxidase (Lubkowska et al. 2012; Sutkowy et al. 2015) festgestellt werden.

Ein weiterer Mechanismus, der bei Patienten mit CFS beobachtet wurde und durch die Kältekammer beeinflusst werden könnte, ist die Unterfunktion der HHNA (Papadopoulos und Cleare 2011). Es wird angenommen, dass diese Unterfunktion am Auftreten der Hyperalgesie beteiligt ist und Einflüsse auf inflammatorische und nitrosative Signalwege hat (Morris et al. 2017). Da im Rahmen dieser Untersuchung ein Anstieg der Cortisolwerte im Anschluss an die GKKT festgestellt werden konnte, könnte dieser Effekt bei Patienten mit CFS zu einer positiven Wirkung beitragen.

In einer kürzlich durchgeführten Arbeit von Kujawski und Kollegen (2021) konnte eine Verringerung der Fatigue nach einer seriellen Anwendung der GKKT bei Patienten mit CFS beobachtet werden. Hierbei ist hervorzuheben, dass es im Anschluss an die Anwendungen bei keinem Patienten zu *Post-Exertional Malaise*, einer Verschlechterung aller Symptome bei Patienten mit CFS nach körperlicher oder geistiger Anstrengung, gekommen ist.

Inwiefern ein Cortisolanstieg und die antiinflammatorische sowie antioxidative Wirkung auch bei Patienten mit CFS zu beobachten sind und ob die Patienten von der GKKT als nicht-medikamentöse Therapiemaßnahme profitieren, muss noch in geeigneten Studien überprüft werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Ganzkörperkältetherapie ist eine physikalische Kurzzeittherapie, bei der sich Probanden für die Dauer von maximal drei Minuten in einer  $-110\text{ °C}$  kalten Kammer aufhalten. Aufgrund der entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkung wird sie vor allem bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen eingesetzt. Die zugrundeliegende Wirkung der Ganzkörperkältetherapie auf einzelne inflammatorische und endokrinologische Parameter wie Cortisol, Interleukin-6 und Testosteron ist bisher uneindeutig. Im Rahmen verschiedener Studien gibt es vereinzelte Hinweise auf stimmungsaufhellende und konzentrationsfördernde Effekte, die jedoch nicht näher untersucht wurden. Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der Ganzkörperkältetherapie auf Stimmung, Konzentration und Antrieb sowie bestimmte biologische Parameter zu untersuchen, die weitere Hinweise auf die Wirkung der Therapie geben können.

In der vorliegenden Pilotstudie in prospektivem, nicht randomisiertem und nicht kontrolliertem Studiendesign wurden insgesamt 52 gesunde, männliche Probanden zwischen 18 und 50 Jahren untersucht, von denen 50 Probanden in die Auswertung eingeschlossen werden konnten. Die entsprechenden Parameter wurden unmittelbar vor sowie kurze Zeit nach einer einmaligen Anwendung der Ganzkörperkältetherapie untersucht.

Im Vorher-Nachher-Vergleich zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Parameter Stimmung, Konzentration und Antrieb. Letzterer erwies sich auch nach vier Stunden als noch signifikant verbessert. Im *Trail-making*-Test A und B kam es im Mittel zu einer signifikanten Reduktion der Bearbeitungszeit. In der laborchemischen Analyse konnte ein signifikanter Anstieg der Cortisol- und der Creatinkinasekonzentration festgestellt werden. Die Interleukin-6- und die Testosteronkonzentration wiesen keine signifikante Veränderung auf. Die Veränderung der Parameter Stimmung, Konzentration und Antrieb war unabhängig von gemessenen Persönlichkeitsmerkmalen. Es konnte jedoch eine signifikante negative Korrelation zwischen den subjektiv empfundenen Beschwerden und der Veränderung der subjektiven Wahrnehmung der Konzentration und des Antriebs festgestellt werden.

Die vorliegende Studie weist Einschränkungen auf, die durch das Fehlen einer entsprechenden Vergleichsgruppe charakterisiert sind. Zudem lassen sich aufgrund der einmaligen Anwendung mit Testung kurz vor und nach der Kältetherapie nur eingeschränkt Aussagen über langfristige Effekte der Ganzkörperkältetherapie formulieren.

In der vorliegenden Pilotstudie zeigte sich eine stimmungsaufhellende, konzentrationsfördernde und antriebssteigernde Wirkung der Ganzkörperkältetherapie bei

gesunden Probanden, die möglicherweise mit einem kurzfristigen Anstieg der Cortisolkonzentration zusammenhängt. Diese Effekte sowie die entzündungs- und schmerzhemmende Wirkung der Ganzkörperkältetherapie könnten als Grundlage dienen, in künftigen Studien die Wirkung der Ganzkörperkältetherapie bei Erkrankungen, die symptomatisch mit einer Reduktion der Stimmung, Konzentration oder des Antriebs einhergehen und pathogenetisch durch inflammatorische Prozesse oder eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse gekennzeichnet sind, zu erforschen. Dies könnte Erkrankungen wie Depressionen, anhaltende somatoforme Schmerzstörungen oder das *chronic fatigue syndrome* einschließen.

## 6 Anhang

Visuelle Analogskalen zur Bewertung der Stimmung, Konzentration und des Antriebs:

Studiennummer: .....

Datum: .....

### Visuelle Analogskalen – vor der Anwendung

1. Wie würden Sie Ihre Stimmung bewerten?

sehr schlecht

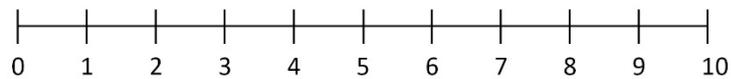
sehr gut



2. Wie würden Sie Ihren Antrieb bewerten?

sehr schlecht

sehr gut



3. Wie würden Sie Ihre Konzentrationsfähigkeit bewerten?

sehr schlecht

sehr gut

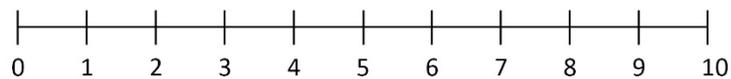


### Visuelle Analogskalen – nach der Anwendung

1. Wie würden Sie Ihre Stimmung bewerten?

sehr schlecht

sehr gut



2. Wie würden Sie Ihren Antrieb bewerten?

sehr schlecht

sehr gut



3. Wie würden Sie Ihre Konzentrationsfähigkeit bewerten?

sehr schlecht

sehr gut



Studiennummer: .....

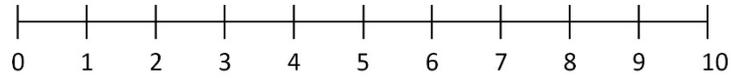
Datum: .....

**Visuelle Analogskalen – 4 Stunden nach der Anwendung um .....**

1. Wie würden Sie Ihre Stimmung bewerten?

sehr schlecht

sehr gut



2. Wie würden Sie Ihren Antrieb bewerten?

sehr schlecht

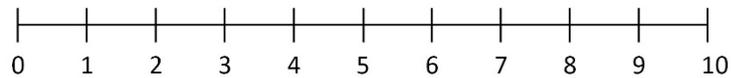
sehr gut



3. Wie würden Sie Ihre Konzentrationsfähigkeit bewerten?

sehr schlecht

sehr gut



## 7 Literaturverzeichnis

- Achtyes E, Keaton SA, Smart L, Burmeister AR, Heilman PL, Krzyzanowski S, Nagalla M, Guillemin GJ, Escobar Galvis ML, Lim CK, et al. (2020): Inflammation and kynurenine pathway dysregulation in post-partum women with severe and suicidal depression. *Brain Behav Immun* 83, 239–247
- Albright F, Light K, Light A, Bateman L, Cannon-Albright LA (2011): Evidence for a heritable predisposition to Chronic Fatigue Syndrome. *BMC Neurol* 11, 62
- Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, Palumbo ML, Genaro AM, Frasch AC (2006): Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biol Psychiatry* 59, 244–251
- Algafly AA, George KP (2007): The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance. *Br J Sports Med* 41, 365–369
- Amsterdam JD, Shults J, Rutherford N (2008): Open-label study of s-citalopram therapy of chronic fatigue syndrome and co-morbid major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 100–106
- Banfi G, Lombardi G, Colombini A, Melegati G (2010): Whole-body cryotherapy in athletes. *Sports Med* 40, 509–517
- Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt S, Julius D (2007): The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 448, 204–208
- Bettoni L, Bonomi FG, Zani V, Manisco L, Indelicato A, Lanteri P, Banfi G, Lombardi G (2013): Effects of 15 consecutive cryotherapy sessions on the clinical output of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 32, 1337–1345
- Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE (2001): Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 13, 1009–1023
- Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Bobbaers H (2006): Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med* 119, 167.e23–30
- Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A (2018): Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 72, 3–12
- Boulogne J (2001): Medical myths and notions in Ancient Greece. *Med Nowozytna* 8, 33–52
- Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, Marchand S, Judd M, Wells G, Tugwell P (2003): Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD004522
- Buchwald D, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmaling K, Sullivan P, Neale M, Goldberg J (2001): A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med* 63, 936–943
- Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U (2013): Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 56, 733–739
- Carpenedo R, Pittaluga A, Cozzi A, Attucci S, Galli A, Raiteri M, Moroni F (2001): Presynaptic kynurenate-sensitive receptors inhibit glutamate release. *Eur J Neurosci* 13, 2141–2147

- Chen YL, Qiao YC, Pan YH, Xu Y, Huang YC, Wang YH, Geng LJ, Zhao HL, Zhang XX (2017): Correlation between serum interleukin-6 level and type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine X* 94, 14–20
- Chruściak T (2016): Subjective evaluation of the effectiveness of whole-body cryotherapy in patients with osteoarthritis. *Reumatologia* 54, 291–295
- Cohen J (1992): A power primer. *Psychol Bull* 112, 155–159
- Costello JT, Culligan K, Selfe J, Donnelly AE (2012): Muscle, Skin and Core Temperature after  $-110^{\circ}\text{C}$  Cold Air and  $8^{\circ}\text{C}$  Water Treatment. *PLoS One* 7, e48190
- Costello JT, Baker PRA, Minett GM, Bieuzen F, Stewart IB, Bleakley C (2015): Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 9, CD010789
- Cuttell S, Hammond L, Langdon D, Costello J (2017): Individualising the exposure of  $-110^{\circ}\text{C}$  whole body cryotherapy: The effects of sex and body composition. *J Therm Biol* 65, 41–47
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008): From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9, 46–56
- de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F (2005): Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6, 463–475
- Douzi W, Dupuy O, Tanneau M, Boucard G, Bouzigon R, Dugué B (2019): 3-min whole body cryotherapy/cryostimulation after training in the evening improves sleep quality in physically active men. *Eur J Sport Sci* 19, 860–867
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL (2010): A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67, 446–457
- Fiksdal A, Hanlin L, Kuras Y, Gianferante D, Chen X, Thoma MV, Rohleder N (2019): Associations Between Symptoms of Depression and Anxiety and Cortisol Responses to and Recovery from Acute Stress. *Psychoneuroendocrinology* 102, 44–52
- Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M (2011): Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One* 6, e18440
- Fricke R, Birwe G, Hartmann R (1989): Ganzkörperkältetherapie. Beeinflussung der subjektiven Beschwerdelinderung und der Gelenkfunktion. *Z Phys Med Baln Klim* 18, 11–15
- Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH (2005): A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 30, 1010–1016
- Fritze J, Deckert J, Lanczik M, Strik W, Struck M, Wodarz N (1992): Stand der Amin-Hypothese Depressiver Erkrankungen. *Nervenarzt* 63, 3–13
- Fröhlich C, Jacobi F, Wittchen HU (2006): DSM-IV pain disorder in the general population. An exploration of the structure and threshold of medically unexplained pain symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256, 187–196

- Gałecki P, Talarowska M (2018): Inflammatory theory of depression. *Psychiatr Pol* 52, 437–447
- Ghali A, Lacout C, Ghali M, Gury A, Beucher AB, Lozac'h P, Lavigne C, Urbanski G (2019): Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Sci Rep* 9, 18817
- Giemza C, Matczak-Giemza M, Ostrowska B, Bieć E, Doliński M (2014): Effect of cryotherapy on the lumbar spine in elderly men with back pain. *Aging Male* 17, 183–188
- Gizińska M, Rutkowski R, Romanowski W, Lewandowski J, Straburzyńska-Lupa A (2015): Effects of Whole-Body Cryotherapy in Comparison with Other Physical Modalities Used with Kinesitherapy in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int* 2015, 409174
- Grasso D, Lanteri P, Di Bernardo C, Mauri C, Porcelli S, Colombini A, Zani V, Bonomi FG, Melegati G, Banfi G, et al. (2014): Salivary steroid hormone response to whole-body cryotherapy in elite rugby players. *J Biol Regul Homeost Agents* 28, 291–300
- Guillemin GJ (2012): Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J* 279, 1356–1365
- Guillemin GJ, Croitoru-Lamoury J, Dormont D, Armati PJ, Brew BJ (2003): Quinolinic acid upregulates chemokine production and chemokine receptor expression in astrocytes. *Glia* 41, 371–381
- Guillot X, Tordi N, Prati C, Verhoeven F, Pazart L, Wendling D (2017): Cryotherapy decreases synovial Doppler activity and pain in knee arthritis: A randomized-controlled trial. *Joint Bone Spine* 84, 477–483
- Guillot X, Tordi N, Laheurte C, Pazart L, Prati C, Saas P, Wendling D (2019): Local ice cryotherapy decreases synovial interleukin 6, interleukin 1 $\beta$ , vascular endothelial growth factor, prostaglandin-E2, and nuclear factor kappa B p65 in human knee arthritis: a controlled study. *Arthritis Res Ther* 21, 180
- Haleem DJ (2018): Serotonin-1A receptor dependent modulation of pain and reward for improving therapy of chronic pain. *Pharmacol Res* 134, 212–219
- Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G (2015): Somatoform Disorders and Medically Unexplained Symptoms in Primary Care. *Dtsch Arztebl Int* 112, 279–287
- Hannibal KE, Bishop MD (2014): Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Phys Ther* 94, 1816–1825
- Happe S, Evers S, Thiedemann C, Bunten S, Siegert R (2016): Whole body and local cryotherapy in restless legs syndrome: A randomized, single-blind, controlled parallel group pilot study. *J Neurol Sci* 370, 7–12
- Harpe SE (2015): How to analyze Likert and other rating scale data. *Curr Pharm Teach Learn* 7, 836–850
- Hartman J, Frishman WH (2014): Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev* 22, 147–151

- Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C (2009): Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Suppl* 145, 69–81
- Hauswirth C, Schaal K, Le Meur Y, Bieuzen F, Filliard JR, Volondat M, Louis J (2013): Parasympathetic activity and blood catecholamine responses following a single partial-body cryostimulation and a whole-body cryostimulation. *PLoS ONE* 8, e72658
- Herrera E, Sandoval MC, Camargo DM, Salvini TF (2010): Motor and Sensory Nerve Conduction Are Affected Differently by Ice Pack, Ice Massage, and Cold Water Immersion. *Phys Ther* 90, 581–591
- Hinkka H, Väättänen S, Ala-Peijari S, Nummi T (2017): Effects of cold mist shower on patients with inflammatory arthritis: a crossover controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol* 46, 206–209
- Hirvonen HE, Mikkelsen MK, Kautiainen H, Pohjolainen TH, Leirisalo-Repo M (2006): Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 24, 295–301
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J (2009): Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 71, 171–186
- Imai D, Takeda R, Suzuki A, Naghavi N, Yamashina Y, Ota A, Matsumura S, Yokoyama H, Miyagawa T, Okazaki K (2018): Effects of skin surface cooling before exercise on lactate accumulation in cool environment. *Eur J Appl Physiol* 118, 551–562
- Jacobi F, Höfler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Hapke U, Maske U, Seiffert I, et al. (2014): Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res* 23, 304–319
- Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W (2018): Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology* 129, 343–366
- Jimenez XF, Sundararajan T, Covington EC (2018): A Systematic Review of Atypical Antipsychotics in Chronic Pain Management: Olanzapine Demonstrates Potential in Central Sensitization, Fibromyalgia, and Headache/Migraine. *Clin J Pain* 34, 585–591
- John R, James W (2018): Adverse Effects of Antidepressants Reported by a Large International Cohort: Emotional Blunting, Suicidality, and Withdrawal Effects. *Current Drug Safety* 13, 176–186
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T (1992): Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 49, 809–816
- Kennedy G, Spence VA, McLaren M, Hill A, Underwood C, Belch JJF (2005): Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radic Biol Med* 39, 584–589
- Kirkinetos IG, Moraes CT (2001): Reactive oxygen species and mitochondrial diseases. *Semin Cell Dev Biol* 12, 449–457

- Kita T, Morrison PF, Heyes MP, Markey SP (2002): Effects of systemic and central nervous system localized inflammation on the contributions of metabolic precursors to the l-kynurenine and quinolinic acid pools in brain. *J Neurochem* 82, 258–268
- Klein R, Berg PA (1995): High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders. *Eur J Med Res* 1, 21–26
- Klimek AT, Lubkowska A, Szyguła Z, Chudecka M, Fraczek B (2010): Influence of the ten sessions of the whole body cryostimulation on aerobic and anaerobic capacity. *Int J Occup Med Environ Health* 23, 181–189
- Kneipp S: *Meine Wasser-kur*. Kösel, München 1890
- Knoerl R, Lavoie Smith EM, Weisberg J (2016): Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res* 38, 596–628
- Krüger M, de Mareés M, Dittmar KH, Sperlich B, Mester J (2015): Whole-body cryotherapy's enhancement of acute recovery of running performance in well-trained athletes. *Int J Sports Physiol Perform* 10, 605–612
- Kujawski S, Bach AM, Słomko J, Pheby DFH, Murovska M, Newton JL, Zalewski P (2021): Changes in the Allostatic Response to Whole-Body Cryotherapy and Static-Stretching Exercises in Chronic Fatigue Syndrome Patients vs. Healthy Individuals. *J Clin Med* 10, 2795
- Lange U, Uhlemann C, Müller-Ladner U (2008): Serielle Ganzkörperkältetherapie im Criostream bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Med Klin (Munich)* 103, 383–388
- Laumet G, Edralin JD, Chiang ACA, Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A (2018): Resolution of inflammation-induced depression requires T lymphocytes and endogenous brain interleukin-10 signaling. *Neuropsychopharmacology* 43, 2597–2605
- Lee BJ, Clarke ND, Hankey J, Thake CD (2018): Whole body precooling attenuates the extracellular HSP72, IL-6 and IL-10 responses after an acute bout of running in the heat. *J Sports Sci* 36, 414–421
- Leppäluoto J, Westerlund T, Huttunen P, Oksa J, Smolander J, Dugué B, Mikkelsen M (2008): Effects of long-term whole-body cold exposures on plasma concentrations of ACTH, beta-endorphin, cortisol, catecholamines and cytokines in healthy females. *Scand J Clin Lab Invest* 68, 145–153
- Lien K, Johansen B, Veierød MB, Haslestad AS, Bøhn SK, Melsom MN, Kardel KR, Iversen PO (2019): Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep* 7, e14138
- Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG (2020): Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* 18, 100
- Lombardi G, Lanteri P, Porcelli S, Mauri C, Colombini A, Grasso D, Zani V, Bonomi FG, Melegati G, Banfi G (2013): Hematological Profile and Martial Status in Rugby Players during Whole Body Cryostimulation. *PLoS One* 8, e55803

- Lombardi G, Colombini A, Porcelli S, Mauri C, Zani V, Bonomi F, Melegati G, Banfi G (2014): Muscular Damage and Kidney Function in Rugby Players after Daily Whole Body Cryostimulation. *Physiology Journal* 2014, e790540
- Louis J, Schaal K, Bieuzen F, Meur YL, Filliard JR, Volondat M, Brisswalter J, Hausswirth C (2015): Head Exposure to Cold during Whole-Body Cryostimulation: Influence on Thermal Response and Autonomic Modulation. *PloS One* 10, e0124776
- Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, Lennon MJ, Lim CK, Jacobs K, Guillemin GJ, Brew BJ (2017): Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology* 112, 373–388
- Lubkowska A, Szyguła Z (2010): Changes in blood pressure with compensatory heart rate decrease and in the level of aerobic capacity in response to repeated whole-body cryostimulation in normotensive, young and physically active men. *Int J Occup Med Environ Health* 23, 367–375
- Lubkowska A, Szyguła Z, Klimek AJ, Torii M (2010): Do sessions of cryostimulation have influence on white blood cell count, level of IL6 and total oxidative and antioxidative status in healthy men? *Eur J Appl Physiol* 109, 67–72
- Lubkowska A, Szyguła Z, Chlubek D, Banfi G (2011): The effect of prolonged whole-body cryostimulation treatment with different amounts of sessions on chosen pro- and anti-inflammatory cytokines levels in healthy men. *Scand J Clin Lab Invest* 71, 419–425
- Lubkowska A, Dołęgowska B, Szyguła Z (2012): Whole-body cryostimulation--potential beneficial treatment for improving antioxidant capacity in healthy men--significance of the number of sessions. *PLoS One* 7, e46352
- Ma SY, Je HD, Jeong JH, Kim HY, Kim HD (2013): Effects of whole-body cryotherapy in the management of adhesive capsulitis of the shoulder. *Arch Phys Med Rehabil* 94, 9–16
- Mac Auley DC (2001): Ice therapy: how good is the evidence? *Int J Sports Med* 22, 379–384
- Maes M, Twisk FN (2009): Why myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) may kill you: disorders in the inflammatory and oxidative and nitrosative stress (IO&NS) pathways may explain cardiovascular disorders in ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett* 30, 677–693
- Maes M, Mihaylova I, Leunis JC (2006): Chronic fatigue syndrome is accompanied by an IgM-related immune response directed against neopitopes formed by oxidative or nitrosative damage to lipids and proteins. *Neuro Endocrinol Lett* 27, 615–621
- Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E (2009): Coenzyme Q10 deficiency in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neurocognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in ME/CFS due to cardiovascular disorder. *Neuro Endocrinol Lett* 30, 470–476
- Maes M, Ringel K, Kubera M, Anderson G, Morris G, Galecki P, Geffard M (2013): In myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, increased autoimmune activity against 5-HT is associated with immuno-inflammatory pathways and bacterial translocation. *J Affect Disord* 150, 223–230
- Malhi GS, Mann JJ (2018): Depression. *Lancet* 392, 2299–2312

- Marks DM, Shah MJ, Patkar AA, Masand PS, Park GY, Pae CU (2009): Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Curr Neuropharmacol* 7, 331–336
- Martin A, Chalder T, Rief W, Braehler E (2007): The relationship between chronic fatigue and somatization syndrome: a general population survey. *J Psychosom Res* 63, 147–156
- Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, Levine SM, Smith ELP, Heier LA, Otcheretko V, Coplan JD, Shungu DC (2009): Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (1)H MRS imaging study. *NMR Biomed* 22, 251–258
- McCrae RR (1991): The five-factor model and its assessment in clinical settings. *J Pers Assess* 57, 399–314
- McIntyre A, Paisley D, Kouassi E, Gendron A (2014): Quetiapine fumarate extended-release for the treatment of major depression with comorbid fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol* 66, 451–461
- McKemy DD (2005): How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation. *Mol Pain* 1, 16
- Mechawar N, Savitz J (2016): Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation? *Transl Psychiatry* 6, e946
- Mermier CM, Schneider SM, Gurney AB, Weingart HM, Wilmerding MV (2006): Preliminary results: Effect of whole-body cooling in patients with myasthenia gravis. *Med Sci Sports Exerc* 38, 13–20
- Metzger D, Zwingmann C, Protz W, Jäckel WH (2000): Die Bedeutung der Ganzkörperkältetherapie im Rahmen der Rehabilitation bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. *Rehabilitation (Stuttg)* 39, 93–100
- Mila-Kierzenkowska C, Jurecka A, Woźniak A, Szpinda M, Augustyńska B, Woźniak B (2013): The effect of submaximal exercise preceded by single whole-body cryotherapy on the markers of oxidative stress and inflammation in blood of volleyball players. *Oxid Med Cell Longev* 2013, 409567
- Miller AH, Maletic V, Raison CL (2009): Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry* 65, 732–741
- Miller E, Mrowicka M, Malinowska K, Zołyński K, Kedziora J (2010): Effects of the whole-body cryotherapy on a total antioxidative status and activities of some antioxidative enzymes in blood of patients with multiple sclerosis-preliminary study. *J Med Invest* 57, 168–173
- Miller E, Mrowicka M, Malinowska K, Mrowicki J, Saluk-Juszczak J, Kędziora J (2011): Effects of whole-body cryotherapy on a total antioxidative status and activities of antioxidative enzymes in blood of depressive multiple sclerosis patients. *World J Biol Psychiatry* 12, 223–227
- Miller E, Kostka J, Włodarczyk T, Dugué B (2016): Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients. A case-control study. *Acta Neurol Scand* 134, 420–426

- Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH (2019): Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* 123, 273–283
- Montell C (2005): The TRP Superfamily of Cation Channels. *Sci STKE* 2005, re3
- Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, Chu L, Younger JW, Tato CM, Davis MM (2017): Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, E7150–E7158
- Moriya J (2019): Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol* 73, 22–27
- Morris G, Anderson G, Maes M (2017): Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Hypofunction in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) as a Consequence of Activated Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Pathways. *Mol Neurobiol* 54, 6806–6819
- Murga Í, Lafuente JV (2019): From neurasthenia to post-exertion disease: Evolution of the diagnostic criteria of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Aten Primaria* 51, 579–585
- Musso T, Gusella GL, Brooks A, Longo DL, Varesio L (1994): Interleukin-4 inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human monocytes. *Blood* 83, 1408–1411
- Myint A, Kim YK (2003): Cytokine-serotonin interaction through IDO: A neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses* 61, 519–525
- Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B (2007): Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord* 98, 143–151
- Nabkasorn C, Miyai N, Sootmongkol A, Junprasert S, Yamamoto H, Arita M, Miyashita K (2006): Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *Eur J Public Health* 16, 179–184
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS (1995): Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 15, 7539–7547
- Nijs J, Mairesse O, Neu D, Leysen L, Danneels L, Cagnie B, Meeus M, Moens M, Ickmans K, Goubert D (2018): Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther* 98, 325–335
- Nobunaga T, Yamauchi S (1977): Rheumatoid arthritis with physical disability and its rehabilitation: with special reference to the effect of cryomassage. *Ryumachi* 17, 232–235
- Ohayon MM, Schatzberg AF (2003): Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 60, 39–47
- Olson LG, Ambrogetti A, Sutherland DC (2003): A pilot randomized controlled trial of dexamphetamine in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics* 44, 38–43
- Oxenkrug G (2013): Serotonin – kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. *Curr Drug Targets* 14, 514–521

- Papadopoulos AS, Cleare AJ (2011): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 8, 22–32
- Papenfuss W: Die Kraft aus der Kälte: Ganzkörperkältetherapie bei -110 °C. Eine physikalische Kurzzeittherapie mit Langzeitwirkung. 3. Auflage; edition k, Regensburg 2015
- Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM (2003): Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* 43, 60–66
- Patetsos E, Horjales-Araujo E (2016): Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know? *Pain Res Manag* 2016, 2020915
- Pawik M, Kowalska J, Rymaszewska J (2019): The effectiveness of whole-body cryotherapy and physical exercises on the psychological well-being of patients with multiple sclerosis: A comparative analysis. *Adv Clin Exp Med* 28, 1477–1483
- Piana LE, Garvey KD, Burns H, Matzkin EG (2018): The Cold, Hard Facts of Cryotherapy in Orthopedics. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 47, 9
- Pilch W, Wyrostek J, Piotrowska A, Czerwińska-Ledwig O, Zuziak R, Sadowska-Krępa E, Maciejczyk M, Żychowska M (2021): Blood pro-oxidant/antioxidant balance in young men with class II obesity after 20 sessions of whole body cryostimulation: a preliminary study. *Redox Rep* 26, 10–17
- Pournot H, Bieuzen F, Louis J, Mounier R, Fillard JR, Barbiche E, Hausswirth C (2011): Time-course of changes in inflammatory response after whole-body cryotherapy multi exposures following severe exercise. *PLoS ONE* 6, e22748
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM (2001): C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286, 327–334
- Qu C, Wu Z, Xu M, Qin F, Dong Y, Wang Z, Zhao J (2020): Cryotherapy Models and Timing-Sequence Recovery of Exercise-Induced Muscle Damage in Middle- and Long-Distance Runners. *J Athl Train* 55, 329–335
- Radecka A, Knyszyńska A, Łuczak J, Lubkowska A (2021): Adaptive changes in muscle activity after cryotherapy treatment: Potential mechanism for improvement the functional state in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 48, 119–131
- Ran C, Chen X (2019): Probing the coding logic of thermosensation using spinal cord calcium imaging. *Exp Neurol* 318, 42–49
- Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, Wood GE, McEwen BS, Grillo CA (2007): Tianeptine increases brain-derived neurotrophic factor expression in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol* 565, 68–75
- Rivera J, Tercero MJ, Salas JS, Gimeno JH, Alejo JS (2018): The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatol Int* 38, 2243–2250
- Romanowski MW, Straburzyńska-Lupa A (2020): Is the whole-body cryotherapy a beneficial supplement to exercise therapy for patients with ankylosing spondylitis? *J Back Musculoskelet Rehabil* 33, 185–192
- Russell M, Birch J, Love T, Cook CJ, Bracken RM, Taylor T, Swift E, Cockburn E, Finn C, Cunningham D, et al. (2017): The Effects of a Single Whole-body Cryotherapy

- Exposure on Physiological, Performance, and Perceptual Responses of Professional Academy Soccer Players After Repeated Sprint Exercise. *J Strength Cond Res* 31, 415–421
- Rymaszewska J, Tulczyński A, Zagrobelny Z, Kiejna A, Hadrys T (2003): Influence of whole body cryotherapy on depressive symptoms - preliminary report. *Acta Neuropsychiatr* 15, 122–128
- Rymaszewska J, Ramsey D, Chłodzińska-Kiejna S, Kiejna A (2007): Can short-term exposure to extremely low temperatures be used as an adjuvant therapy in the treatment of affective and anxiety disorders? *Psychiatr Pol* 41, 625–636
- Rymaszewska J, Ramsey D, Chłodzińska-Kiejna S (2008): Whole-body cryotherapy as adjunct treatment of depressive and anxiety disorders. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 56, 63–68
- Rymaszewska J, Urbanska KM, Szczesniak D, Stanczykiewicz B, Trypka E, Zabłocka A (2018): The Improvement of Memory Deficits after Whole-Body Cryotherapy - The First Report. *Cryo Letters* 39, 190–195
- Rymaszewska J, Urbanska K, Szczesniak D, Pawłowski T, Pieniawska-Śmiech K, Kokot I, Pawlik-Sobecka L, Płaczkowska S, Zabłocka A, Stańczykiewicz B (2019): Whole-body cryotherapy - promising add-on treatment of depressive disorders. *Psychiatr Pol* 53, 1053–1067
- Rymaszewska J, Lion KM, Pawlik-Sobecka L, Pawłowski T, Szczesniak D, Trypka E, Rymaszewska JE, Zabłocka A, Stanczykiewicz B (2020): Efficacy of the Whole-Body Cryotherapy as Add-on Therapy to Pharmacological Treatment of Depression-A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry* 11, 522
- Rymaszewska J, Lion KM, Stańczykiewicz B, Rymaszewska JE, Trypka E, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Płaczkowska S, Zabłocka A, Szczesniak D (2021): The improvement of cognitive deficits after whole-body cryotherapy - A randomised controlled trial. *Exp Gerontol* 146, 111237
- Sadura-Siekłucka T, Sołtysiuk B, Karlicka A, Sokołowska B, Kontny E, Księżopolska-Orłowska K (2019): Effects of whole body cryotherapy in patients with rheumatoid arthritis considering immune parameters. *Reumatologia* 57, 320–325
- Savitz J, Drevets WC, Wurfel BE, Ford BN, Bellgowan PSF, Victor TA, Bodurka J, Teague TK, Dantzer R (2015): Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 46, 55–59
- Schaal K, LE Meur Y, Louis J, Filliard JR, Hellard P, Casazza G, Hauswirth C (2015): Whole-Body Cryostimulation Limits Overreaching in Elite Synchronized Swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 47, 1416–1425
- Schlagenhauf F, Schmitz N (2004): Messung körperlicher Beschwerden mit dem Gießener Beschwerdebogen in einer ambulanten psychosomatischen Patientenstichprobe. *Psychother Psychosom Med Psychol* 54, AB101
- Seifert O, Baerwald C (2021): Interaction of pain and chronic inflammation. *Z Rheumatol* 80, 205–213

- Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM (2009): The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron* 64, 33–39
- Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA (2002): Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 181, 208–213
- Stanek A, Cholewka A, Gadula J, Drzazga Z, Sieron A, Sieron-Stoltny K (2015): Can Whole-Body Cryotherapy with Subsequent Kinesiotherapy Procedures in Closed Type Cryogenic Chamber Improve BASDAI, BASFI, and Some Spine Mobility Parameters and Decrease Pain Intensity in Patients with Ankylosing Spondylitis? *Biomed Res Int* 2015, e404259
- Stanek A, Cholewka A, Wielkoszyński T, Romuk E, Sieroń A (2018a): Decreased Oxidative Stress in Male Patients with Active Phase Ankylosing Spondylitis Who Underwent Whole-Body Cryotherapy in Closed Cryochamber. *Oxid Med Cell Longev* 2018, 7365490
- Stanek A, Cholewka A, Wielkoszyński T, Romuk E, Sieroń A (2018b): Whole-Body Cryotherapy Decreases the Levels of Inflammatory, Oxidative Stress, and Atherosclerosis Plaque Markers in Male Patients with Active-Phase Ankylosing Spondylitis in the Absence of Classical Cardiovascular Risk Factors. *Mediators Inflamm* 2018, 8592532
- Stanek A, Romuk E, Wielkoszyński T, Bartuś S, Cieślak G, Cholewka A (2019): Decreased Lipid Profile and Oxidative Stress in Healthy Subjects Who Underwent Whole-Body Cryotherapy in Closed Cryochamber with Subsequent Kinesiotherapy. *Oxid Med Cell Longev* 2019, 7524878
- Stier-Jarmer M, Throner V, Kirschneck M, Frisch D, Schuh A (2021): Effekte der Kneipp-Therapie: Ein systematischer Review der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse (2000–2019). *Complement Med Res* 28, 146–159
- Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, et al. (2003): ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112, 819–829
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000): Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 157, 1552–1562
- Sutkowy P, Augustyńska B, Woźniak A, Rakowski A (2014): Physical exercise combined with whole-body cryotherapy in evaluating the level of lipid peroxidation products and other oxidant stress indicators in kayakers. *Oxid Med Cell Longev* 2014, 402631
- Sutkowy P, Woźniak A, Rajewski P (2015): Single whole-body cryostimulation procedure versus single dry sauna bath: comparison of oxidative impact on healthy male volunteers. *Biomed Res Int* 2015, 406353
- Szczepańska-Gieracha J, Borsuk P, Pawik M, Rymaszewska J (2014): Mental state and quality of life after 10 session whole-body cryotherapy. *Psychol Health Med* 19, 40–46
- Szygula Z, Lubkowska A, Giemza C, Skrzek A, Bryczkowska I, Dołęgowska B (2014): Hematological parameters, and hematopoietic growth factors: EPO and IL-3 in response to whole-body cryostimulation (WBC) in military academy students. *PLoS ONE* 9, e93096

- Szymura J, Wiecek M, Maciejczyk M, Gradek J, Kantorowicz M, Szygula Z (2018): Unchanged Erythrocyte Profile After Exposure to Cryogenic Temperatures in Elder Marathon Runners. *Front Physiol* 9, 659
- Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, Hakariya Y, Tatsumi KI, Takano T, Kanakura Y, Amino N (2003): Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med* 12, 225–230
- Tischler L, Petermann F (2010): Trail making test (TMT). *ZPPP* 58, 79–81
- Tsai YJ, Huang CT, Lin SC, Yeh JH (2012): Effects of regional and whole-body hypothermic treatment before and after median nerve injury on neuropathic pain and glial activation in rat cuneate nucleus. *Anesthesiology* 116, 415–431
- van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M (2019): An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain* 160, 860–869
- van Dessel N, den Boeft M, van der Wouden JC, Kleinstäuber M, Leone SS, Terluin B, Numans ME, van der Horst HE, van Marwijk H (2014): Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 11, CD011142
- Van Houdenhove B, Van Den Eede F, Luyten P (2009): Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a „crash“ in the stress system? *Med Hypotheses* 72, 701–705
- Veluchamy A, Hébert HL, Meng W, Palmer CNA, Smith BH (2018): Systematic review and meta-analysis of genetic risk factors for neuropathic pain. *Pain* 159, 825–848
- Verduijn J, Verhoeven JE, Milaneschi Y, Schoevers RA, van Hemert AM, Beekman ATF, Penninx BWJH (2017): Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med* 15, 215
- Videbech P, Ravnkilde B (2004): Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 161, 1957–1966
- Vitenet M, Tubez F, Marreiro A, Polidori G, Taiar R, Legrand F, Boyer FC (2018): Effect of whole body cryotherapy interventions on health-related quality of life in fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 36, 6–8
- White PD, Cleary KJ (1997): An open study of the efficacy and adverse effects of moclobemide in patients with the chronic fatigue syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 12, 47–52
- White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, et al. (2011): Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 377, 823–836
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, Lunn MPT, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA (2013): Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 11, CD010567

- Wirth K, Scheibenbogen C (2020): A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Autoimmun Rev* 19, 102527
- Wojciak G, Szymura J, Szygula Z, Gradek J, Wiecek M (2020): The Effect of Repeated Whole-Body Cryotherapy on Sirt1 and Sirt3 Concentrations and Oxidative Status in Older and Young Men Performing Different Levels of Physical Activity. *Antioxidants (Basel)* 10, 37
- Xu D, Zhao Hui, Gao H, Zhao Huiling, Liu D, Li J (2018): Participation of pro-inflammatory cytokines in neuropathic pain evoked by chemotherapeutic oxaliplatin via central GABAergic pathway. *Mol Pain* 14, 1-10
- Yancey JR, Thomas SM (2012): Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 86, 741–746
- Yilmaz N, Kiyak E (2017): The effects of local cold application on fibromyalgia pain. *Int J Rheum Dis* 20, 929–934
- Yongjun Z, Tingjie Z, Xiaoqiu Y, Zhiying F, Feng Q, Guangke X, Jinfeng L, Fachuan N, Xiaohong J, Yanqing L (2020): A survey of chronic pain in China. *Libyan J Med* 15, 1730550
- Yoshida R, Imanishi J, Oku T, Kishida T, Hayaishi O (1981): Induction of pulmonary indoleamine 2,3-dioxygenase by interferon. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78, 129–132
- Zagrobelny Z, Halawa B, Negrusz-Kawecka M, Spring A, Gregorowicz H, Wawrowska A, Rozwadowski G (1992): Hormonal and hemodynamic changes caused by whole body cooling in patients with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn* 87, 34–40
- Ziemann E, Olek RA, Kujach S, Grzywacz T, Antosiewicz J, Garsztko T, Laskowski R (2012): Five-day whole-body cryostimulation, blood inflammatory markers, and performance in high-ranking professional tennis players. *J Athl Train* 47, 664–672
- Ziemann E, Olek RA, Grzywacz T, Antosiewicz J, Kujach S, Łuszczczyk M, Smaruj M, Sledziwska E, Laskowski R (2013): Whole-body cryostimulation as an effective method of reducing low-grade inflammation in obese men. *J Physiol Sci* 63, 333–343
- Ziemann E, Olek RA, Grzywacz T, Kaczor JJ, Antosiewicz J, Skrobot W, Kujach S, Laskowski R (2014): Whole-body cryostimulation as an effective way of reducing exercise-induced inflammation and blood cholesterol in young men. *Eur Cytokine Netw* 25, 14–23
- Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, Thuret S, Price J, Pariante CM (2012): Interleukin-1 $\beta$ : a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 37, 939–949

## Danksagung

Ganz herzlich danken möchte ich **Herrn Prof. Dr. Jens Wiltfang** für die Möglichkeit, in seiner Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie promovieren zu können.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. Dirk Wedekind** für die hilfreiche und kompetente Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie sowie dem Korrekturlesen und der stetigen Ermutigungen.

Zudem möchte ich **Herrn PD Dr. Michael Belz** für die Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der Studiendaten danken.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei **Herrn Prof. Dr. Michael Weber** für das Bereitstellen der Räumlichkeiten und der Kältekammer bedanken.

Danken möchte ich zudem **Frau Dr. Silke von der Heide** für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.