

Aus dem Zentrum für Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. Sven Gottschling

**Prospektive klinische Studie zur Wirksamkeit von  
Niedrigenergie-Lasertherapie (Low-Level-Lasertherapie)  
bei Patientinnen mit Lymphödem nach Mastektomie  
oder brusterhaltender Therapie**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2016

vorgelegt von: Maximilian Andreas Justus Helmut Storz  
geb. am: 02.03.1990 in Pforzheim

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	5
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	9
2.1	Das Mammakarzinom	10
2.1.1	Epidemiologie des Mammakarzinoms	10
2.1.2	Ätiologie des Mammakarzinoms und Risikofaktoren	12
2.1.3	Ausgewählte Aspekte der chirurgischen Therapie	13
2.2	Das Lymphödem der oberen Extremität	14
2.2.1	Definition und Einteilung	14
2.2.2	Häufigkeit im Rahmen bösartiger Neubildungen der Mamma	16
2.2.3	Komplikationen	17
2.2.4	Therapie des Lymphödems	18
2.2.4.1	Prophylaxe	19
2.2.4.2	Kombinierte physikalische Entstauungstherapie	20
2.2.4.3	Medikamentöse Therapie	21
2.2.4.4	Chirurgische Behandlung	22
2.3	Niedrigenergie-Lasertherapie	22
2.3.1	Einführung in die Niedrigenergie-Lasertherapie	22
2.3.2	Erzielte Effekte und Einsatzgebiete in der Medizin	23
2.3.3	Molekulare Wirkmechanismen	24
2.3.4	LLLT bei sekundären Lymphödem nach Mammakarzinom	25
2.3.5	Arbeitshypothese und Fragestellungen	28

<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	30
3.1	Patientengut	30
3.2	Fallzahlplanung und Randomisierung der Patientinnen	30
3.3	Datenerhebung	31
3.3.1	Zeitpunkt der Datenerhebung	31
3.3.2	Evaluation der Lebensqualität	32
3.3.2.1	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	33
3.3.2.2	McGill Lebensqualitätsfragebogen	34
3.3.2.3	Fragebogen zu Lymphödem relevanten Komplikationen	35
3.3.3	Messung der Armvolumina durch Umfangsmessung nach Kuhnke	37
3.3.4	Messung der Griffstärke	38
3.3.5	Messung der Hautdicke mittels Sonografie	41
3.4	Die Laserbehandlung	42
3.4.1	Technische Daten und Aufbau des verwendeten Lasergeräts	42
3.4.2	Kontraindikationen	45
3.4.3	Anatomische Lokalisation des zu bestrahlenden Areals	46
3.4.4	Ablauf der Laserbehandlung	48
3.5	Statistische Analyse	50
3.5.1	Deskriptive Statistik	50
3.5.2	Inferenzstatistik	51
3.5.3	Regressionsmodelle und die GEE-Methode	52
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	54
4.1	Beschreibung der untersuchten Stichprobe	54
4.1.1	Baseline-Charakteristika: Demographische Daten	54
4.1.2	Baseline-Charakteristika: Krankengeschichte	54
4.1.3	Baseline-Charakteristika: Lebensqualität	58
4.1.4	Baseline-Charakteristika: Griffstärke, Armvolumina und Hautdicke	59

4.2	Beschreibung der Veränderungen im Studienverlauf .....	61
4.2.1	Veränderungen der Lebensqualität nach Laserbehandlung .....	61
4.2.2	Veränderungen der Griffstärke nach Laserbehandlung .....	67
4.2.3	Veränderungen der Armvolumina nach Laserbehandlung .....	69
4.2.4	Veränderungen der Hautdicke nach Laserbehandlung .....	70
4.3	Ergebnisse der angewandten GEE-Analyse .....	71
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>76</b>
5.1	Zusammenfassung der Studienergebnisse .....	76
5.2	Bewertung der Studienergebnisse .....	77
5.3	Mögliche Ursachen im Überblick .....	78
5.3.1	Energiedichte und Behandlungsdauer .....	78
5.3.2	Behandlungsintervall und Gesamtzahl der Behandlungen .....	81
5.3.3	Verwendete Wellenlänge und Applikationsort .....	82
5.3.4	Patientengut und Krankheitsausprägung .....	83
5.4	Notwendigkeit einheitlicher Dokumentationsstandards .....	85
5.5	Ausblick .....	86
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>95</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>96</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>97</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>99</b>

## 1 Zusammenfassung

Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es, die Wirksamkeit von niedrigenergetischer Lasertherapie (Low-Level-Lasertherapie) bei Patientinnen mit sekundärem Lymphödem der oberen Extremität nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie zu untersuchen.

Hierzu wurde eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie mit insgesamt 40 betroffenen Patientinnen durchgeführt. Die Teilnehmerinnen wurden dabei zu Studienbeginn in eine der beiden vorhandenen Lasergruppen (Verumlaser vs. Placebolaser) randomisiert. Zur Beurteilung der Effektivität der Therapie wurden sowohl subjektive als auch objektive Parameter herangezogen.

Im Rahmen der subjektiven Parameter wurde anhand zweier Fragebögen (McGill Quality of Life Questionnaire und mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen) die Lebensqualität erfasst. Zusätzlich wurden mit einem weiteren Fragebogen gezielt relevante Komplikationen, die im Zusammenhang mit Lymphödem der oberen Extremität bekannt sind, untersucht. Als primäre Zielvariable unter den objektiven Parametern wurde die Armvolumendifferenz beider Extremitäten festgelegt. Darüber hinaus erfolgte eine Bestimmung der Handkraft beider Extremitäten und eine sonographische Messung der Hautschichtdicke. Alle Parameter wurden zu Studienbeginn und unmittelbar nach Abschluss der Therapie erhoben. Weitere Untersuchungen erfolgten jeweils im Abstand von vier Wochen im Zuge einer dreimonatigen Follow-up Periode.

Ein besonderer Fokus der hier vorgelegten Arbeit lag dabei v. a. auf der angewandten Kombination aus applizierter Energiedichte, Behandlungsdauer und dem verwendeten Flächenlaser. Es stellte sich dabei die Frage, ob durch Verwendung eines potenten Lasers mit einer, im Vergleich zu den bisherigen Studien, höheren applizierten Energiedichte und einem größeren Bestrahlungsareal die Anzahl der Lasertermine bzw. die Dauer einer einzelnen Behandlung reduziert werden kann.

Die Behandlung selbst erfolgte mit der Flächensonde „TIMELAS Vital“ (schwa-medico, medizinische Apparate Vertriebsgesellschaft mbH, Gehrstraße 4, 35630 Ehringshausen) über einen Zeitraum von zehn Minuten pro Lasersitzung. Es handelt sich hierbei um einen nicht-thermalen Infrarotniedrigenergielaser der Klasse 3B mit einer Wellenlänge von 830 Nanometern und 16 CW-Laserdioden. Jede einzelne Diode hat eine Leistung von 40 mW und deckt ein Bestrahlungsareal von 4,9 cm<sup>2</sup> auf der Haut ab. Bei 16 aktivierten Dioden ergaben

sich daraus eine Laserleistung von 640 mW und eine bestrahlte Fläche von insgesamt 78,54 cm<sup>2</sup>. Die applizierte Energie pro „Bestrahlungspunkt“ betrug in unserer Studie 24 Joule bzw. 340 Joule über der ganzen Axillarregion. Hieraus resultierten folglich eine Energiedichte von 4,89 J/cm<sup>2</sup> und eine Leistungsdichte von 8,14 mW/cm<sup>2</sup>. Die Teilnehmerinnen wurden über vier Wochen hinweg jeweils zwei Mal pro Woche behandelt.

Während insbesondere in der Verumgruppe eine deutliche Steigerung der durchschnittlichen Lebensqualität bzw. eine eindeutige Reduktion der medianen Schmerzintensität zu verzeichnen war, fielen die Messungen der Armvolumina eher überraschend aus. Die erzielte Reduktion von knapp 9 cm<sup>3</sup> in der Verumgruppe liegt deutlich unter dem erzielten Ergebnis der Placebogruppe (80 cm<sup>3</sup>). Die durchschnittliche ermittelte Handkraft der betroffenen Extremität lag nach erfolgter Therapie zu allen Messzeitpunkten immer deutlich über den zu Studienbeginn erhobenen Werten. Trotz deutlicher Verbesserung waren auch hier die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen eher gering. Zusammenfassend konnten zu keinem Zeitpunkt bezüglich der erhobenen Parameter statistisch signifikante intergruppalen Unterschiede ermittelt werden.

Daraus lässt sich schließen, dass ein intensives, konzentriertes Behandlungsschema unter Verwendung eines Flächenlasers mit einer applizierten Energiedichte von 4,89 J/cm<sup>2</sup> zur Behandlung von sekundären Lymphödemen der oberen Extremität nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie wenig effektiv zu sein scheint. Nichtsdestotrotz können ggf. andere Arbeitsgruppen beim Design kommender Studien von den von uns veröffentlichten Werten profitieren und diese in die Planung ihrer Studie miteinbeziehen. Insbesondere die Frage nach einer idealen Kombination von Energiedichte und Behandlungsintervall bleibt also weiter offen.

## English Version

Low-level laser therapy (LLLT), also known as photobiomodulation, is becoming increasingly popular in the management of breast cancer-related lymphedema (BCRL). In the past, multiple studies have been conducted in order to evaluate its effectiveness in the treatment of affected patients. The aim of our study was to examine the effects of LLLT in the treatment of BCRL using a compactly designed treatment regime consisting of eight therapy sessions in combination with an applied energy density of 4.89 J/cm<sup>2</sup> delivered by a cluster laser device covering a total area size of 78.54 cm<sup>2</sup> over the axillary.

Forty women with unilateral lymphedema who had undergone either mastectomy or breast-conserving surgery were enrolled in this double-blind, placebo controlled trial. Life quality was determined using two standardized questionnaires including McGill Quality of Life Questionnaire. Additionally, a special questionnaire was designed to investigate possible therapy effects on commonly known complications, e.g. pain, itching and swelling, related to secondary lymphedema. Objective parameters included difference in limb volume as well as grip strength and changes in skin thickness.

Participants received irradiation for ten minutes per session using a cluster laser device („TIMELAS Vital“, schwa-medico, medizinische Apparate Vertriebsgesellschaft mbH, Gehrstraße 4, 35630 Ehringshausen) emitting at a wavelength of 830 nm. Equipped with 16 diodes, each one provided a power output of 40 mW and covered a “point” with a spot size of 4.9 cm<sup>2</sup> on the skin resulting in a total beam area of 78.54 cm<sup>2</sup>. The energy applied per “point” was 24 Joules and 340 Joules over the whole axillary respectively, giving an energy density of 4.89 J/cm<sup>2</sup>. Irradiation was performed two times a week for four weeks. In order to evaluate therapy effects, subjective and objective parameters were measured before the treatment and after completion of the whole laser cycle. Follow-up sessions were performed at four, eight and twelve weeks respectively.

In both groups, median pain scores tended to decline while mean stated quality of life definitely showed a positive tendency. On the other hand, measurements of differences in limb volume revealed rather surprising results. Post-treatment, limb volume difference decreased in both treatment arms, however, decrease was almost negligible in the active laser

group (8.64 cm<sup>3</sup>). Additionally, determined grip strength in both groups was higher after treatment and in the follow-up period compared to baseline measurements. Despite remarkable improvements regarding grip strength, difference between both groups was negligibly small.

Regarding our whole collected data, no statistically significant intergroup differences were found at any time of the study. In conclusion, we found that LLLT using a cluster laser device covering a total area size of 78.54 cm<sup>2</sup> over the axillary in combination with the compactly designed treatment regime described above, seems not be effective in reducing limb volume difference. However, our acquired data might be of high value for other study groups while planning and designing new trials in regard to the subject under discussion. Further well-designed studies including more patients are required to precisely determine which combination of dosage parameters and treatment scheme is best used in this specific setting.

## 2 Einleitung

Das Mammakarzinom-bedingte Lymphödem der oberen Extremität gehört zu den häufigsten Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen und anschließender Radiotherapie im Rahmen bösartiger Neubildungen der weiblichen Brustdrüse. Abhängig vom gewählten Operationsverfahren beträgt die Inzidenz bis zu 49 %. Die Bedeutung dieser Erkrankung wird insbesondere im Hinblick auf die weltweit ca. 1,4 Millionen Fälle von neu diagnostiziertem Brustkrebs pro Jahr deutlich [80]. Ihre ökonomische Bedeutung sowie die zentrale Rolle in der postoperativen Versorgung von Brustkrebspatientinnen sind unumstritten.

Das Lymphödem selbst ist definiert als eine Schwellung des subkutanen Gewebes mit Stau der Lymphflüssigkeit durch Einschränkung der Transportkapazität der Lymphgefäße [30]. Übersteigt die lymphpflichtige Last die vorhandene Transportkapazität des Lymphsystems, kommt es zur Entstehung eines eiweißreichen interstitiellen Ödems. Diese chronisch progrediente Erkrankung kann, sofern nicht ausreichend therapiert, massive Komplikationen bis hin zur Invalidität zur Folge haben [20].

Neben physischen Einschränkungen spielen dabei auch psychische Aspekte eine wichtige Rolle [24] [74]. Chronische Schmerzen, Missempfindungen, Schweregefühle, ödematöse Extremitäten und mangelnde Kraft des betroffenen Arms sind für viele Patientinnen alltäglich. Nicht selten führen die dadurch verringerte Lebensqualität bzw. damit verbundene Depressionen zur sozialen Isolation. Die Erkrankung gilt bis heute als unheilbar, kann allerdings in ihrer Progredienz durch eine adäquate Therapie deutlich verlangsamt werden. Die Basis bildet hier die kombinierte physikalische Entstauungstherapie, ein multimodales Therapiekonzept bestehend aus manueller Lymphdrainage, Kompressionsbehandlungen, entstauer Bewegungstherapie und Hautpflege. Allerdings ist dieses Therapiekonzept nicht nur kostenintensiv, sondern auch sehr zeitaufwändig [23].

Mit der Verwendung von niederenergetischem Laserlicht, besser als Low-Level-Lasertherapie bekannt, steht seit einiger Zeit eine weitere Therapiemöglichkeit zur Behandlung von Lymphödemem zur Verfügung. Es handelt sich dabei um den medizinischen Einsatz von rotem oder infrarotem, kohärentem und niederenergetischem Licht (mit einer Wellenlänge von 600 bis 1000 Nanometern) mit dem Ziel, einen analgetischen, entzündungshemmenden und geweberegenerativen Effekt zu erzielen. Während das Verfahren im Zusammenhang mit anderen Indikationen bereits in hochrangig publizierten Metanalysen Erwähnung findet [14], ist es zur Behandlung von sekundären Lymphödemem nach Mammakarzinom noch recht

unpopulär. Obwohl durch Photobiomodulation nachweislich das Extremitätenvolumen reduziert und die Schulterbeweglichkeit sowie die Griffstärke bei betroffenen Patientinnen verbessert wurde, gibt es zu diesem Themenkomplex nur eine Hand voll klinischer Studien.

Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es, die Wirksamkeit von niedrigenergetischer Lasertherapie (Low-Level-Lasertherapie) bei Patientinnen mit sekundärem Lymphödem der oberen Extremität nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie zu untersuchen. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der Frage, ob durch Verwendung eines potenten Lasers mit einer, im Vergleich zu den bisherigen Studien, höheren Energiedichte und einer großen Sondenfläche die Anzahl der Lasertermine bzw. die Dauer einer einzelnen Behandlung reduziert werden kann.

Der Leser wird eingeladen, an diesem Exkurs zum Thema Photobiomodulation in ein relativ unbekanntes Terrain der Medizin mit bislang geringer klinischer Anwendung teilzunehmen.

## **2.1 Das Mammakarzinom**

### **2.1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms**

Mit weltweit fast 1,4 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr [80] ist das Mammakarzinom die mit Abstand häufigste maligne Neubildung der Frau. Man geht aktuell davon aus, dass sich diese Zahl bis zum Jahr 2050 mehr als verdoppeln wird und rechnet dann mit einer Inzidenz von ca. 3,2 Millionen weltweit [80]. Allein in Deutschland wurde im Jahr 2010 bei rund 70.000 Frauen Brustkrebs diagnostiziert. Für das Jahr 2014 wurde auch hier ein leichter Anstieg auf ca. 75.000 Fälle prognostiziert [81].

Unter Verwendung aktueller Inzidenzraten erkrankt hierzulande rechnerisch eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das Lebenszeitrisiko („lifetime risk“) wird mit 12,9 % angegeben [81]. Mit 31,3 % sind Neubildungen der Brustdrüse nicht nur die häufigste maligne Tumorentität unter Frauen in Deutschland, sondern auch ungefähr 2,5 Mal häufiger als Darmkrebs, das zweihäufigste Tumorleiden (Abb. 01).

Ca. 90 % der Betroffenen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 45 Jahre, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren [81]. Weiterhin steht Brustkrebs mit 16,1 % an erster Stelle der häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland (Abb. 02), 2012 wurden 17.466 brustkrebsbedingte Sterbefälle registriert. Die relative Fünfjahresüberlebensrate liegt momentan laut Robert Koch Institut bei 87 % [81].

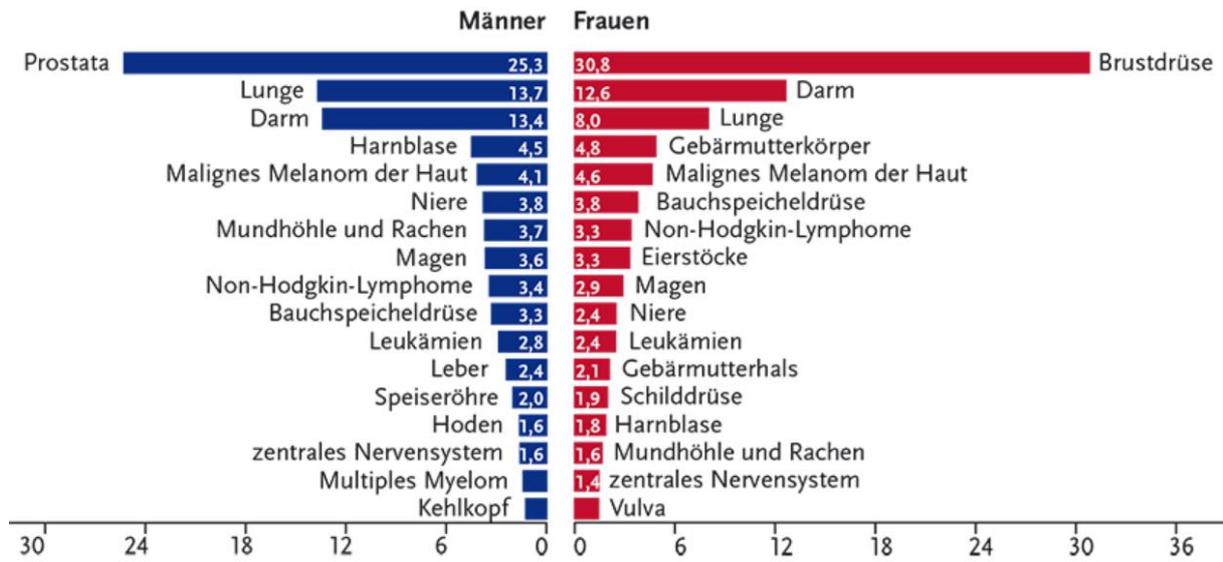


Abb. 01: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 ([http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html), Zugriff am 01.12.2015)



Abb. 02: Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2012 (aus Krebsmortalität nach einzelnen Organen, dt. Krebsforschungszentrum: <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/organ.html>, Zugriff am 01.12.2015)

### 2.1.2 Ätiologie des Mammakarzinoms und Risikofaktoren

Die genauen Ursachen des Mammakarzinoms sind bis heute unbekannt. In der Vergangenheit konnten verschiedene Faktoren ermittelt werden, die die Brustkrebsentwicklung begünstigen können. Hierzu gehören in erster Linie die lebenslange Östrogenexposition sowie die genetische Prädisposition. Kinderlosigkeit (Nulliparität), eine späte Erstparität, frühes Menarche-Alter (vor dem elften Lebensjahr) und spätes Menopausenalter (nach dem 54. Lebensjahr) sind mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert [54][81]. Eine frühe erste Geburt, mehrere Geburten vor dem 30. Lebensjahr und längeres Stillen gelten umgekehrt als protektiv und Risiko reduzierend [26].

Übergewicht, Bewegungsmangel, postmenopausale Adipositas und Diabetes Mellitus sind ebenfalls als Risikofaktoren belegt. Auch erhöhter Alkohol- und Nikotinkonsum sowie ionisierende Strahlung (v. a. bei Zustand nach Strahlentherapie in jungen Jahren) besitzen eine risikosteigernde Wirkung [29]. Japanische Kinder und Frauen, die zur Zeit der Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki zwischen zehn und 20 Jahre alt waren, haben ein dreifach erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken [26].

Die Hormonersatztherapie zur Behandlung von Beschwerden während und nach dem Klimakterium erhöht das Risiko deutlich, insbesondere, wenn längerfristig eine Kombination aus Östrogen und Progesteron verabreicht wurde. Frauen, denen über 15 Jahre hinweg Hormone verschrieben wurden, haben gegenüber Frauen, die auf diese Therapie verzichteten, ein 55 % höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken [29]. Die Rolle von oralen Kontrazeptiva bei der Entwicklung von Brustkrebs wird dagegen immer noch kontrovers diskutiert. Es ist allerdings davon auszugehen, dass auch sie substanz- und dosisabhängig das Risiko geringfügig erhöhen [81].

Man nimmt heute an, dass 5 bis 10 % Prozent der Brustkrebserkrankungen in Deutschland erblich bedingt sind [26]. Eine positive Familienanamnese erhöht je nach Anzahl der betroffenen Personen und dem Zeitpunkt der Erkrankung das Risiko an Brustkrebs zu erkranken deutlich. Es ist mehr als doppelt so hoch, wenn bereits bei einer erstgradigen Verwandten (Mutter, Schwester oder Tochter) in der Familie Brustkrebs vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde [54]. Am häufigsten sind Mutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA-1 und BRCA-2. Mutationsträgerinnen haben ein um bis zu 80 % erhöhtes Risiko an einem Karzinom zu erkranken [26]. Daneben sind weitere, deutlich seltenere Mutationen in anderen Genen (TP53, PTEN) bekannt. Diese führen häufig zu

familiären Syndromen (z. B. Li-Fraumeni-Syndrom), die mit der Entstehung von multiplen Tumoren, unter anderem dem Mammakarzinom, einhergehen können.

### **2.1.3 Ausgewählte Aspekte der chirurgischen Therapie**

Neben Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie und der immer mehr an Bedeutung gewinnenden zielgerichteten Antikörpertherapie, ist die operative Therapie bis heute zentraler Bestandteil in der Behandlung des Mammakarzinoms. Chirurgische Verfahren werden sowohl mit kurativer Absicht, als auch palliativ zur Reduktion von Tumormasse bei inoperablen Tumoren, z. B. bei bereits vorhandenen Fernmetastasen, eingesetzt [26].

Die brusterhaltende Therapie (BET) und die modifizierte radikale Mastektomie (MRM) sind dabei die heute gängigsten Verfahren. Erstere ist zur Senkung des Lokalrezidivrisikos immer an eine obligate Bestrahlung (50-60 Gray) des Restdrüsenkörpers gekoppelt und heute bei ca. 70 % der Patientinnen möglich [41]. Falls eine BET aus medizinischen Gründen unmöglich ist, so ist die modifizierte radikale Mastektomie indiziert. Hier werden neben der kompletten Brustdrüse auch die Pektoralisfaszie und die axillären Lymphknoten entfernt.

Eng verbunden mit beiden Operationsmethoden ist die Entnahme einer oder mehrerer Lymphknoten, um den axillären Nodalstatus zu bestimmen [42]. Dieser gilt als einer der stärksten Prognosefaktoren und ist mitunter für das weitere therapeutische Vorgehen entscheidend [3] [51]. Liegt ein Tumorbefall der axillären Lymphknoten vor, dient die Entnahme nicht nur der Bestimmung des Lymphknotenstatus an sich, sondern auch der lokalen Tumorkontrolle. Für die Gewinnung von Lymphknoten zur histologischen Diagnostik bzw. zur Bestimmung des Nodalstatus, stehen zwei unterschiedliche Verfahren zur Verfügung: die klassische Axilladisektion und die modernere Sentinel-Lymphonodektomie.

Bei der axillären Lymphonodektomie, auch kurz Axilladisektion genannt, wird das komplette Lymphknoten-Fettgewebe aus den Lymphknotenlevel I und II (bis zum Unterrand der Vena axillaris) exstirpiert. Mindestens zehn Lymphknoten sollten dabei entfernt und histologisch beurteilt werden [41]. Ein alternatives Verfahren hierzu ist die weniger radikale Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SNLB). Der Sentinel-Lymphknoten, auch als Wächterlymphknoten bezeichnet, ist definiert als der/die erste(n) Lymphknoten, der/die in der axillären lymphatischen Abflussbahn eines Tumors liegt/liegen. Diese Methode basiert auf der Theorie, dass Tumoren die primär lymphogen metastasieren, immer erst durch einen

Wächterlymphknoten drainiert werden [41]. Folglich hat dieser die höchste Wahrscheinlichkeit mit Metastasen befallen zu sein.

Die Sentinel-Lymphknoten können durch radioaktive Lymphszintigraphie (mittels dem Tracer Technetium 99m) oder durch Umspritzen des Tumors mit Blaufarbstoff markiert werden. Die markierten Lymphknoten werden anschließend entfernt und histopathologisch untersucht [42]. Über Indikationen sowie Vor- und Nachteile, insbesondere im Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate der jeweiligen Verfahren, wird kontrovers diskutiert [25] [76]. Beiden gemeinsam ist die Entfernung von Lymphknoten im Rahmen eines operativen Eingriffs mit meist nachfolgender Bestrahlung.

Unter den möglichen Komplikationen (Schmerzen, Infektionen, Blutungen, Serombildung, Parästhesien und Wundheilungsstörungen etc.) dieses multimodalen Therapiekonzepts ist eine ganz besonders gefürchtet: das postoperative Lymphödem der oberen Extremität.

## **2.2 Das Lymphödem der oberen Extremität**

### **2.2.1 Definition und Einteilung**

Das Lymphödem ist definiert als eine Schwellung des subkutanen Gewebes mit Stau der Lymphflüssigkeit durch Einschränkung der Transportkapazität der Lymphgefäße (durch Obstruktion, Destruktion, Hypoplasie) [30]. Übersteigt die lymphpflichtige Last die vorhandene Transportkapazität des Lymphsystems, kommt es zur Entstehung eines eiweißreichen interstitiellen Ödems.

Die Einteilung des Lymphödems erfolgt nach den auslösenden Faktoren. Wir unterscheiden eine angeborene (primäre) und eine sekundäre (erworbene) Form. Der primären Form liegen meist genetisch bedingte Erkrankungen zu Grunde, bei denen es zu Entwicklungsstörungen (Aplasie, Dysplasie, Hypoplasie) der Lymphgefäße und Lymphknoten kommt. Sekundäre Lymphödeme kommen deutlich häufiger vor und haben unterschiedliche Ursachen. Hier sind v. a. Erkrankungen zu nennen, die die Funktion und Morphologie des Lymphsystems einschränken oder beschädigen, so dass ein ausreichender Lymphabfluss nicht mehr gegeben ist.

Neben Tumoren, Infektionen und parasitären Erkrankungen (häufig Filarien), sind hier vor allem iatrogene Ursachen, hauptsächlich operative Eingriffe, Chemotherapeutika und Bestrahlung anzuführen [63]. Das Lymphödem wird je nach Ausmaß der Gewebsschädigung

und der Sekundärveränderungen in vier Verlaufsstadien (Stadium 0, Stadium 1, Stadium 2, Stadium 3) unterteilt [23] [30]. Diese Klassifikation ist weithin verbreitet und wird von Fachgesellschaften wie der deutschen Gesellschaft für Angiologie empfohlen [17].

#### Stadium 0:

Dieses Stadium wird auch als Latenzstadium bezeichnet. Die Transportkapazität der Lymphgefäße ist vermindert. Patienten beklagen keine Beschwerden, eine Schwellung ist nicht sichtbar. Zur Diagnose sind spezielle klinische Untersuchungen notwendig.

#### Stadium 1:

Hierbei handelt es sich noch um ein reversibles Stadium, ohne sekundären Gewebsumbau. Charakterisiert ist es durch eine weiche Schwellung, in die sich eine Delle drücken lässt. Durch Hochlagerung der Extremität verbessert sich der Lymphabfluss deutlich. Klinisch beklagen Patienten häufig ein Spannungsgefühl, die Bewegung kann bereits eingeschränkt sein.

#### Stadium 2:

Hierbei handelt es sich bereits um ein irreversibles Stadium, es kommt zur Fibrosierung der Haut. Mit dem Finger lässt sich nur noch eine sehr flache oder gar keine Delle mehr eindrücken. Der Lymphabfluss ist durch Hochlagerung kaum zu verbessern. Die Extremität fühlt sich hart an, Patienten klagen oft über Schmerzen. Die Hautfalte über den Zehen lässt sich nur schwer oder gar nicht mehr anheben. Dieses diagnostische Hilfsmittel ist auch als positives Stemmersches Zeichen bekannt und charakteristisch für das Stadium 2.

#### Stadium 3:

Es kommt zum Vollbild der lymphostatischen Elephantiasis. Die Haut ist stark fibrotisch verdickt, die betroffene Extremität schwer und nahezu unbeweglich. Ekzeme, Mykosen, schlecht heilende Wunden und andere dermatologische Begleiterkrankungen erhöhen den Leidensdruck der Patienten.

### 2.2.2 Häufigkeit im Rahmen bösartiger Neubildungen der Mamma

Besonders häufig ist dabei das Lymphödem der oberen Extremität nach chirurgischer Entfernung von Lymphknoten im Rahmen bösartiger Neubildungen der Mamma. Die Rate für die Entwicklung eines Lymphödems bei diesen Patientinnen hängt entscheidend vom gewählten Operationsverfahren ab. Sie ist bei Patientinnen, die sich einer Axilladisektion unterziehen mussten, deutlich höher als bei Patientinnen bei denen eine Wächterlymphknotenbiopsie vorgenommen wurde [40] [53].

Laut McLaughlin et al. liegt das Risiko nach SNLB ein Lymphödem zu entwickeln bei 5 %, in Kombination mit einer Axilladisektion dagegen bei 16 % [53]. Eine jüngst in der Fachzeitschrift *Lancet Oncology* veröffentlichte Metaanalyse untermauert diese Daten, wobei das Risiko ein Lymphödem nach Axilladisektion zu entwickeln hier mit 19,9 % angegeben wird [19]. Petrek et al. zeigen in ihrer Studie, dass zwanzig Jahre nach durchgeführter Axilladisektion bis zu 49 % der Patientinnen über Lymphödeme der oberen Extremität berichten [59]. Über die Häufigkeit dieser gefürchteten Komplikation wird unter Fachleuten kontrovers diskutiert. Studienlage und Zahlen dazu sind uneinheitlich und variieren stark. Dies liegt vor allem an uneinheitlichen Kriterien und Messmethoden in der Diagnostik.

Die Messungen der Armzirkumferenz sind nicht standardisiert und unter Verwendung eines einfachen Maßbandes häufig ungenau. Objektivere, zuverlässigere Verfahren wie die bioelektrische Impedanzanalyse oder die Lymphszintigraphie sind deutlich zeitaufwändiger und teurer. Bei der Lymphszintigraphie handelt es sich außerdem um ein invasives Verfahren, bei dem über eine Nadel Radiopharmaka appliziert werden. Erschwerend kommt hinzu, dass sich ein Lymphödem auch erst nach einigen Jahren manifestieren kann und Latenzzeiten von bis zu zehn Jahren keine Seltenheit sind. Durch zu kurze Follow-up Zeiten in vielen Studien wird das Risiko ein Lymphödem zu entwickeln dadurch deutlich unterschätzt.

Zusammenfassend ist also von einer weitaus höheren Dunkelziffer auszugehen. Als gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lymphödems konnten ein hoher BMI, Übergewicht, sowie Infektionen und Verletzungen an der betroffenen Extremität nach dem chirurgischen Eingriff ermittelt werden [53]. Hingegen gilt Bewegung als protektiv.

### 2.2.3 Komplikationen

Das Auftreten eines Lymphödems ist mit einer Reihe von häufigen Komplikationen vergesellschaftet. Neben physischen Einschränkungen spielen auch psychische Aspekte eine wichtige Rolle [24] [74]. Laut Girgis et al. haben 79 % der Betroffenen mit Lymphödem mindestens ein weiteres Symptom [24]. Viele Patienten berichten über ein „bleiernes“ Schweregefühl und Steifheit in der betroffenen Extremität. Durch die zusätzliche Wassereinlagerung ist das Armgewicht erhöht, dies kann zu Missempfindungen und Unbehagen führen.

Während die Schwellung zu Beginn meist schmerzlos ist, entwickeln sich durch fortschreitende Umbauprozesse in der Haut häufig Spannungsgefühle und Juckreiz. Ebenso kann durch die Schwellung die Schultermobilität eingeschränkt sein [22]. Bemerkbar wird dies vor allem bei Bewegungen, bei denen die Arme über die Schulterebene (Elevation) geführt werden [24] [57]. Alltägliche Arbeiten wie Haare waschen, Wäsche aufhängen oder Einkaufen sind teilweise nur noch eingeschränkt möglich. Patienten klagen dabei meist über Schwächegefühle und geben an, schneller zu ermüden. Die Griffstärke und das Feingefühl an der betroffenen Extremität können reduziert sein. Besonders problematisch ist dies bei Patienten, die beruflich handwerkliche Tätigkeiten ausüben.

Bei sehr stark ausgeprägten und unbehandelten Lymphödemem kann es bis zur Invalidität kommen [20]. Folglich wurde in vielen Fällen auch über Depressionen und Existenzängste berichtet. Ferner wirkt sich das Lymphödem bei einigen Patienten auf die Schlafqualität aus. Da eine nächtliche Hochlagerung der betroffenen Extremität empfohlen wird, kann unter Umständen die gewohnte Schlafposition nicht mehr eingenommen werden. Der Einfluss auf das äußere Erscheinungsbild wird ebenfalls von vielen Betroffenen als gravierend beschrieben. Dabei nehmen Frauen die optischen Veränderungen als besonders entstellend wahr. Die Zunahme des Extremitätenvolumens kann das Tragen speziell angepasster Kleidung erfordern.

Neben der Bildung von Narben und Verhärtungen, neigt die Haut zu vermehrten Infektionen und Ausschlägen. Häufig handelt es sich hierbei um Pilzinfektionen und um das vorwiegend durch Streptokokken hervorgerufene Erysipel. Auch das Auftreten von Hyperkeratosen, Lymphfisteln, Lymphzysten und der Papillomatosis Cutis Lymphostatica wird in der Literatur beschrieben [20]. Besonders gefürchtet ist das sehr seltene Stewart-Treves-Syndrom, das fast ausschließlich bei lange unbehandelten Lymphödemem zu finden ist. Dieser aggressive,

schnell metastasierende Tumor wurde 1948 von Stewart und Treves als „Lymphangiosarkom nach Mastektomie“ beschrieben [69]. Die Prognose gilt trotz maximaler Therapie bis heute als äußerst ungünstig.

Bereits 1993 konnten Tobin et al. ein erhöhtes Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen im Zusammenhang mit Lymphödemen der Arme nachweisen [74]. Aus Frustration und Scham kommt es zur Reduktion der sozialen Kontakte und Hobbys auf ein Minimum. Der soziale Rückzug begünstigt nicht nur die Bildung von Depressionen, sondern führt auch zu einer Verminderung des Selbstwertgefühls. Dies trägt dazu bei, dass Betroffene vermehrt über Schwierigkeiten bei der Aufrechterhaltung ihrer sexuellen und zwischenmenschlichen Beziehungen berichten [74].

Die Behandlung des Lymphödems ist zeitaufwändig und erfordert ein hohes Maß an Disziplin. Eine jüngst veröffentlichte Studie aus Australien diente der Untersuchung der unbefriedigten Bedürfnisse und Wünsche bei Patientinnen mit Lymphödem nach Brustkrebs [24]. Betroffene Patientinnen beklagten dabei, dass das Lymphödem von Ärzten und Pflegepersonal häufig nicht als ernstes Krankheitsbild wahrgenommen wird. Weiterhin wurde bemängelt, dass Ärzte nicht ausreichend über dieses Krankheitsbild informiert sind [24]. Bis zu 30 % fühlen sich mit ihren gesundheitlichen Problemen allein gelassen und wünschen sich eine bessere Betreuung.

#### **2.2.4 Therapie des Lymphödems**

Das Lymphödem ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die häufig verharmlost wird. Zu spätes Erkennen oder eine nicht ausreichende Behandlung können massive Komplikationen (siehe 2.2.3) bis hin zur Invalidität zur Folge haben [20]. Die Erkrankung gilt bis heute als unheilbar, allerdings kann durch eine adäquate Therapie die Progredienz deutlich verlangsamt werden.

Die zeitaufwändige Therapie erstreckt sich meist über das ganze Leben und häufig sind mehrere Therapiekonzepte nötig, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erzielen. Therapieziel ist es, die Erkrankung in das Stadium 0 (Latenzstadium) oder das Stadium 1 zurückzuführen. Je früher dabei mit der Therapie begonnen wird, desto eher lassen sich Komplikationen vermeiden. Abb. 03 gibt eine Übersicht über die unterschiedlichen Komponenten der multimodalen, interdisziplinären Therapie des Lymphödems.

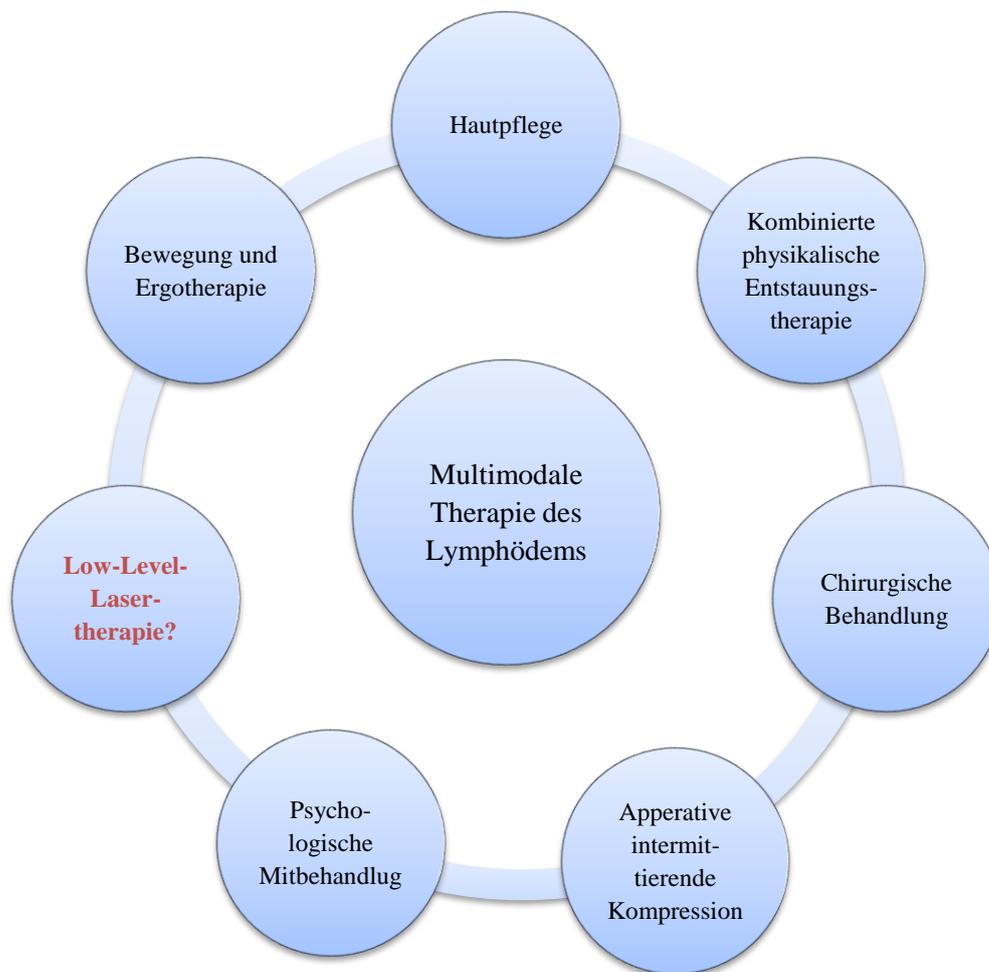


Abb. 03: Multimodale Therapie des Lymphödems

#### 2.2.4.1 Prophylaxe

Die betroffene Extremität sollte keinesfalls zusätzlich komprimiert oder belastet werden. Einschneidende, zu enge Kleidung, Uhren, Schmuck und Ringe sind am betroffenen Arm zu vermeiden. Blutentnahmen, Blutdruckmessungen und periphere Venenpunktion sollten ausschließlich an der nicht betroffenen Extremität erfolgen. Der Hautpflege kommt ebenfalls eine besondere Bedeutung zu, da eine nicht intakte Hautbarriere stets eine Eintrittspforte für pathogene Keime darstellt und somit das Infektionsrisiko erhöht. Es ist deshalb ratsam, auch kleine Wunden umgehend zu desinfizieren und bei Haus- und Gartenarbeiten Handschuhe zu tragen. Selbst kleinere Bagateltraumata sollten zeitnah ärztlich abgeklärt werden. Weiterhin ist es ratsam, die betroffene Extremität vor Überwärmung und übermäßiger Sonnenbestrahlung zu schützen, da dadurch die Lymphbildung angeregt wird.

#### **2.2.4.2 Kombinierte physikalische Entstauungstherapie**

Die kombinierte physikalische Entstauungstherapie hat sich laut Földi in den letzten Jahren als Basistherapie in der Behandlung des Lymphödems etabliert [23]. Die Wirksamkeit dieses Konzepts wurde in mehreren klinischen Studien nachgewiesen [46]. Es handelt sich dabei um ein multimodales Therapiekonzept, das neben manueller Lymphdrainage auch Kompressionsbehandlungen, entstauende Bewegungstherapie und Hautpflege beinhaltet.

Die Durchführung erfolgt in zwei Phasen [23]. Ziel der ersten Phase (Enstauungsphase) ist es, die zurückgestaute, eiweißreiche Ödemflüssigkeit zu mobilisieren. Die zweite Phase wird weiter in Optimierungsphase (Phase II a) und Konservierungsphase (Phase II b) unterteilt. Sie dient der Festigung der erzielten Therapieerfolge.

Kompressionstherapie:

Im Rahmen der Kompressionstherapie wird die betroffene Extremität mit komprimierenden Bandagen fest umwickelt, dadurch entstehen äußere Drücke zwischen 20 und 50 mmHg. Die pathologisch gesteigerte Ultrafiltration wird reduziert und das Lymphzeitvolumen erhöht [2]. Diese Maßnahme wirkt sich ebenfalls positiv auf die Muskelpumpe aus. Um das Ödemvolumen langfristig zu reduzieren, müssen die Kompressionsbandagen regelmäßig und lange getragen werden. Földi spricht von einem Zeitraum zwischen 18 und 22 Stunden pro Tag [23].

Auch das Anbringen der meist mehrschichtigen Verbände gestaltet sich für viele Patienten schwierig. Um Komplikationen wie Schmerzen und Gefühlslosigkeit zu vermeiden, sind für einen fachgerechten Verband zwingend auch Schaumgummiplatten und Vliespolster notwendig. Um ein optimales Ergebnis zu erzielen ist es erforderlich, die verwendeten Kompressionsbandagen kontinuierlich an den Extremitätenumfang anzupassen.

In Phase II werden die Bandagen schließlich durch medizinische Kompressionsstrümpfe oder Ärmel ersetzt. Auch hier bedarf es einer regelmäßigen, individuellen Anpassung des Kompressionsdrucks durch entsprechend geschultes Fachpersonal. Eine lebenslange Anwendung wird daher dringend empfohlen.

### Manuelle Lymphdrainage:

Bei der manuellen Lymphdrainage handelt es sich um eine Reihe von Massagetechniken, die dabei helfen, die gestaute Ödemflüssigkeit zu mobilisieren und den Lymphabfluss anzuregen. Durch spezielle Grifftechniken, insbesondere rhythmische Dreh- und Pumpbewegungen, wird die lymphangiomotorische Aktivität gesteigert. Die Behandlung wird meist von eigens dafür ausgebildeten Physiotherapeuten durchgeführt. Selbst bei konsequenter Anwendung durch einen erfahrenen Therapeuten sind, je nach Stadium, oft mehrere Sitzungen mit anschließender Kompressionsbehandlung pro Woche notwendig.

### Entstauende Bewegungstherapie:

Regelmäßige entstauende Bewegungsübungen sind fester Bestandteil der kombinierten physikalischen Entstauungstherapie. Durch Bewegung und Kompression der betroffenen Region kann sowohl der venöse als auch der lymphatische Abfluss verbessert werden. Die entsprechenden Übungen werden mehrmals täglich durchgeführt, wobei auch die nicht betroffene Extremität mit einbezogen wird. Das Tragen von Kompressionsbandagen erhöht die Wirksamkeit. Da für diese Form der Sporttherapie weder Arzt noch Physiotherapeut benötigt werden, kann der Patient Ort und Zeitpunkt selbst bestimmen. Die Bewegungstherapie ist somit als „hochwirksame Selbstbehandlungsmaßnahme“ mit allgemein gesundheitsfördernder Auswirkung auf den Organismus anzusehen [23].

#### **2.2.4.3 Medikamentöse Therapie**

Eine kausale medikamentöse Therapie des Lymphödems existiert bisher nicht [23]. Die bei herkömmlichen Ödemen eingesetzten Diuretika sind zur Behandlung des sekundären Lymphödems nicht indiziert (außer bei malignen Lymphödemem infolge von Tumorrezidiven). Durch die Diurese und der damit verbundenen Volumenreduktion kommt es zu einer vermehrten Konzentrierung des proteinreichen Extravasats. Als Folge werden die fibrosklerotischen Umbauvorgänge weiter beschleunigt und das Krankheitsbild verschlimmert sich [2]. Folglich kann durch die Erhöhung des osmotischen Gradienten die Ödementwicklung weiter begünstigt werden.

#### **2.2.4.4 Chirurgische Behandlung**

In der Vergangenheit wurden verschiedene Konzepte zur operativen Behandlung des Lymphödems entwickelt. Man versucht dabei die angestaute Lymphflüssigkeit in andere, funktionsfähige Gefäßsysteme umzuleiten und so die betroffene Extremität zu entlasten. Dies geschieht häufig über sogenannte lymphovenöse oder lymphonodulovenöse Anastomosen [23]. Mit Hilfe mikrochirurgischer Operationsgeräte können noch vorhandene Lymphgefäße rekonstruiert werden. Auch radikale Resektionsverfahren und Liposuktion kommen teilweise zum Einsatz. Trotz des breiten Spektrums an Möglichkeiten konnte sich keines der Verfahren als Standardtherapie durchsetzen. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis ist als eher ungünstig einzustufen und die Indikation zu chirurgischen Verfahren sollte nach strengsten Kriterien erfolgen.

### **2.3 Niedrigenergie-Lasertherapie**

#### **2.3.1 Einführung in die Niedrigenergie-Lasertherapie**

Die Anwendung von niedrigenergetischem Laserlicht, auch als Low-Level-Lasertherapie (LLLT) bezeichnet, beschreibt den medizinischen Einsatz von rotem oder infrarotem, kohärentem und niederenergetischem Licht (mit einer Wellenlänge von 600 bis 1000 Nanometern) mit dem Ziel einen analgetischen, entzündungshemmenden und geweberegenerativen Effekt zu erzielen.

Von den in der Chirurgie bzw. Ophthalmologie eingesetzten Hochleistungslasern unterscheiden sich Niedrigenergie-Lasergeräte v. a. in der verwendeten Wellenlänge und in ihrer Leistung. Diese liegt üblicherweise im Milliwattbereich, während chirurgische Laser deutlich potenter sind und im Wattbereich arbeiten. Die Verwendung von niedrigenergetischem Laserlicht in der Medizin ist seit seinem ersten Einsatz durch Dr. Endre Mester im Jahre 1967 Gegenstand intensiver Forschung, konnte sich allerdings bisher in keinem Fachgebiet als Standardtherapie durchsetzen.

Allein in den Datenbanken Pubmed und Medline finden sich heute mehr als 4.250 Publikationen (Stand April 2016) zu Wirkungsmechanismen und möglichen Indikationen der LLLT. Bis heute wurden fachübergreifend insgesamt mehr als 300 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zum Einsatz von niedrigenergetischem Laserlicht durchgeführt [12].

### 2.3.2 Erzielte Effekte und Einsatzgebiete in der Medizin

Das Anwendungsspektrum ist breit und nicht auf eine klinische Disziplin beschränkt [5]. Neben der häufigen Anwendung bei muskuloskelettalen und degenerativen Erkrankungen kommt das Verfahren z. T. auch bei internistischen Krankheitsentitäten wie dem diabetischen Fuß, bei dermatologischen Krankheitsbildern wie Ekzemen und in der Zahnheilkunde, u. a. bei Stomatitis und Mucositis, zum Einsatz.

Chow et al. konnten in einer 16 Studien umfassenden Metaanalyse die analgetische Wirkung der LLLT in der Behandlung von akuten und chronischen Nackenschmerzen nachweisen [14]. Schmerzlindernde Effekte durch den Einsatz von niedrigerenergetischem Laserlicht wurden ebenfalls bei Gelenkschmerzen und bei Schmerzen im Rahmen von Meniskusrissen erzielt [33] [52]. Kajagar et al. beschreiben in ihrer Studie zur Behandlung diabetischer Fußulzera eine signifikante Reduktion der prozentualen Wundfläche durch die zusätzliche Verwendung von LLLT zur Standardtherapie gegenüber alleiniger Standard-Wundtherapie [35].

Bereits 2001 konnte V. Schubert durch den Einsatz von niedrigerenergetischem Laserlicht bei Druckulzera eine deutliche Verkürzung der Heilungszeit und eine Erhöhung der Heilungsrate feststellen. Druckulzera von Patienten, die neben der Standardtherapie zusätzlich die Laserbehandlung erhielten, hatten eine ca. 50 % höhere Heilungsrate als Druckulzera von Patienten aus der Kontrollgruppe [66]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass durch die Applikation von LLLT nach einer Leistenbruchoperation der Keloidbildung effektiv vorgebeugt bzw. die Narbenqualität verbessert wird [13]. Auch im Rahmen der Verbesserung der Narbenqualität nach chirurgischen Eingriffen kam das Verfahren bereits erfolgreich zum Einsatz. Hier konnte eine Aufweichung des vernarbten bzw. fibrösen Gewebes erzielt werden [56].

Allerdings konnte sich das Verfahren trotz der positiven Studienlagen und seiner vielseitigen Einsetzbarkeit bisher nicht in der alltäglichen klinischen Praxis etablieren. Da der genaue molekulare Wirkmechanismus nur unzureichend verstanden ist, wird das Verfahren von vielen Schulmedizinern immer noch sehr kritisch bewertet und es werden ihm höchstens placeboähnliche Effekte zugeschrieben. Auf den bisherigen Wissensstand und mögliche Theorien bezüglich molekularer Effekte der LLLT soll im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden.

### 2.3.3 Molekulare Wirkmechanismen

Bei der Behandlung mit niedrigenergetischem Laserlicht handelt es sich weder um ein ablatives noch ein thermisches Verfahren. Das applizierte monochromatische und quasimonochromatische Laserlicht stimuliert direkt die bestrahlten Zellen [36]. Ein großer Teil der dabei induzierten Stoffwechselprozesse findet in den Mitochondrien statt. Die dort lokalisierte Atmungskette bildet nach Absorption des Laserlichts vermehrt Adenosintriphosphat, den universellen Energieträger der Zelle. Daraus resultierend steht der Zelle zusätzliche Energie zur Verfügung, um weitere Signalkaskaden und Stoffwechselprozesse zu aktivieren.

Das Enzym Cytochrom c Oxidase spielt bei der Absorption des Laserlichts eine entscheidende Rolle [36] [37] [62]. In der mitochondrialen Atmungskette fungiert es physiologisch als Elektronenüberträger von Cytochrom c auf molekularen Sauerstoff. Der Sauerstoff wird reduziert, dabei entsteht Wasser. Hierfür entscheidend sind die katalytisch aktiven Zentren des Enzyms  $Cu_A$  und  $Cu_B$ . Sie fungieren als Redoxsysteme und gelten heute in der Therapie mit niedrigenergetischem Laserlicht als entscheidende Fotorezeptoren [36] [37]. Ihre Fähigkeit, Licht aus dem Bereich des roten bis infraroten Spektrums zu absorbieren, konnte bereits von Karu et al. nachgewiesen werden [37]. Durch Aktivierung dieser Redoxsysteme werden weitere zelluläre Prozesse in Gang gesetzt.

In geschädigten, ischämischen Geweben, die oxidativem Stress ausgesetzt sind, kommt es häufig zu einer vermehrten Bildung von Stickstoffmonoxid. Dieser konkurriert mit Sauerstoff um die Bindung an das katalytische Zentrum der Cytochrom c Oxidase und kann diesen verdrängen [12]. Daraus resultiert eine verminderte ATP Produktion und vermehrter oxidativer Stress auf die Zelle. Durch Bestrahlung mit niedrigenergetischem Laserlicht kommt es zu einer Dissoziation des Stickstoffmonoxids vom katalytischen Zentrum der Cytochrom c Oxidase. Die zuvor funktionell inaktivierte Elektronentransportkette steht dem Mitochondrium erneut zur Energiegewinnung zur Verfügung [62]. Die intrazellulären Konzentrationen von ATP und reaktiven Sauerstoffspezies steigen folglich an. Über die Second Messenger cAMP und Proteinkinase D werden weitere Signalkaskaden angeregt. Transkriptionsfaktoren wie AP-1 und NF- $\kappa$ B werden aktiviert, die Synthese von DNA und RNA wird gesteigert [12].

Auch das zuvor vom katalytischen Zentrum der Cytochrom c Oxidase dissoziierte NO spielt eine wichtige Rolle als Signalmolekül. Neben seiner bekannten Funktion als Vasodilatator hat

es auch entzündungshemmende, immunsuppressive Effekte. Die Proliferation von B- und T-Zellen, sowie die Antikörperproduktion durch CD5+ B-Zellen werden gehemmt. Die Adhäsion und Extravasation von Leukozyten wird unterdrückt [7]. Die Wirkung der Behandlung mit niedrigenergetischem Laserlicht ist dabei nicht auf die bestrahlten Zellen beschränkt. Mit Laserlicht stimulierte Zellen geben Signalmoleküle in ihre Umgebung ab und regen diese indirekt an. Es ist davon auszugehen, dass auch im Lymph- und Blutkreislaufsystem zirkulierende Zellen aktiviert werden und somit ein systemischer Effekt hervorgerufen werden kann [12].

Zusammengefasst kann durch die Behandlung mit LLLT ein analgetischer, antiinflammatorischer und gewebsregenerativer Effekt erzielt werden, wobei die exakten molekularen Wirkmechanismen bis heute trotz intensiver Forschung nur unzureichend verstanden sind.

#### **2.3.4 LLLT bei sekundären Lymphödem nach Mammakarzinom**

Die Anzahl der bisher durchgeführten Studien zum Einsatz von niedrigenergetischem Laserlicht bei Patientinnen mit Lymphödem nach Mastektomie ist überschaubar und die Studienlage teils widersprüchlich. Zum Zeitpunkt der Studienplanung lagen uns weniger als zehn veröffentlichte Studien zu dieser Thematik vor. Effekte, die in einigen Studien erzielt wurden, konnten in anderen Studien nicht vollständig reproduziert werden.

Die verwendeten Lasertherapieprotokolle und Geräte weisen zum Teil deutliche Unterschiede auf. Dies betrifft nicht nur die technischen Eigenschaften der verwendeten Lasergeräte (Leistung, applizierte Energie pro cm<sup>2</sup>, verwendete Wellenlänge), sondern gilt auch bezüglich Applikationsdauer, Applikationsfrequenz und der Wahl des zu bestrahlenden Areals [21]. Der folgende Abschnitt soll einige der bereits erzielten Erfolge und wichtige Unterschiede im Rahmen der verwendeten Studienprotokolle zusammenfassen.

Bisher konnte gezeigt werden, dass durch die Applikation von LLLT das Extremitätenvolumen reduziert und die Schulterbeweglichkeit sowie die Griffstärke verbessert werden können. Omar et al. konnten diese Effekte bei 93 % der in ihrer Studie eingeschlossenen Patientinnen nachweisen [57]. Carati et al. berichten von einer signifikanten Abnahme des Extremitätenvolumens bei 31 % der Patientinnen innerhalb von zwei bis drei Monaten nach dem Einsatz von LLLT [10]. Dirican et al. konnten in ihrer Studie bereits nach dreiwöchiger Laserbehandlung (mit je drei Behandlungen pro Woche) eine Reduktion des

Extremitätenvolumens bei allen Studienteilnehmerinnen verzeichnen. Bei 82 % der eingeschlossenen Patientinnen kam es zusätzlich zu einer Verbesserung der Schulterbeweglichkeit bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzen bei Bewegung [18]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Kombination physikalischer Entstauungstherapie und additiver Lasertherapie einem konventionellen Behandlungsschema, ausschließlich aus KPE bestehend, überlegen ist [18]. Allerdings konnte die Mehrheit der bisher durchgeführten Studien keine statistisch signifikante Verbesserung subjektiver Symptome nach Behandlung mit LLLT aufzeigen [21].

Während im Rahmen der erhobenen Daten meist die subjektive analgetische Wirkung dieser Behandlungsmethode im Vordergrund stand [67], sind die Untersuchungen bezüglich der Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen spärlich. Lediglich Carati et al. berichteten drei Monate nach Abschluss der letzten Laserbehandlung über eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität [10]. Erwähnenswert sind ebenfalls die sehr unterschiedlichen Follow-up Zeiten der bisher durchgeführten Studien. Da häufig der Fokus gezielt auf die kurzfristig erzielten Effekte der LLLT gesetzt wurde [18] [47], gibt es nur wenige Arbeitsgruppen, die die Patientinnen über einen längeren Zeitraum begleitet haben [10] [44]. Während in einigen Studien bereits unmittelbar nach Abschluss der letzten Laserbehandlung statistisch signifikante Effekte beobachtet wurden [18] [47], berichteten Carati et al. erst im Rahmen der Nachbeobachtung, d. h. zwei bis drei Monate nach der letzten Laserbehandlung, über klinisch bzw. statistisch signifikante Resultate [10].

Damit nicht nur oberflächliche Effekte erzielt werden, wird eine bestimmte Eindringtiefe des applizierten Laserlichts benötigt. Nach bisherigen Erkenntnissen hängt diese von mehreren Faktoren ab. Neben dem Grad der Hautpigmentierung, der Hautbehaarung, dem Hämoglobingehalt des Blutes und der Hauthygiene (Verschmutzung, Verfettung), ist vor allem die verwendete Wellenlänge entscheidend [1] [73]. Laut Piller et al. sind Lasergeräte mit einer Wellenlänge von 904 Nanometern aufgrund ihrer Eindringtiefe von drei bis fünf Zentimetern für die Behandlung von Lymphödem besonders gut geeignet [61]. Mit kürzeren Wellenlängen nimmt hingegen die Eindringtiefe ab [73]. Sie liegt bei einer Wellenlänge von 632,9 Nanometern unter einem Zentimeter [61] [73].

Im Rahmen der bisher durchgeführten klinischen Studien wurden Geräte mit Wellenlängen zwischen 632 und 905 Nanometern verwendet [39] [47] [61]. Eine weitere grundlegende physikalische Größe, die entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis hat, ist die Energiedichte [6]. Es handelt sich dabei um das Produkt aus Leistungsdichte [ $\text{W}/\text{cm}^2$ ] und der Bestrahlungsdauer [s] [1]. Die Energiedichte wird meist in Joule pro Quadratcentimeter angegeben [ $\text{J}/\text{cm}^2$ ] und gilt als wichtige Kenngröße für gepulste Laser [6]. Im Rahmen bisheriger Studien wurden mehrheitlich Laser mit einer applizierten Energiedichte von  $1,5 \text{ J}/\text{cm}^2$  verwendet [10] [39] [44] [57]. Lediglich Lau et al. und Piller et al. verwendeten Geräte mit einer applizierten Energiedichte zwischen 2 und  $4 \text{ J}/\text{cm}^2$  [47] [61]. Über den idealen Wert wird weiterhin kontrovers diskutiert und die in der Literatur angegebenen Werte sind uneinheitlich. Man geht momentan davon aus, dass, je nach Indikation, zwischen einem und sechs Joule pro Quadratcentimeter notwendig sind um biostimulative Effekte zu erzielen [1]. Zu niedrige oder zu hohe Werte haben, sofern eine Leistungsdichte von  $700 \text{ mW}/\text{cm}^2$  nicht überschritten wird, wahrscheinlich keine oder sogar hemmende Effekte [1] [73].

Unterschiede in der Behandlungsfrequenz und der Gesamtdauer der Behandlungen erschweren weitere Vergleiche. Während im Rahmen der meisten Studienprotokolle drei Laserbehandlungen pro Woche angesetzt wurden, variiert die Anzahl der Gesamtbehandlungen zwischen 9 und 36 [10] [57]. Die Dauer einer einzelnen Laserbehandlung lag meist zwischen 17 Minuten [10] und 20 Minuten [44] [47] [57] [61].

Vergleicht man die bisher veröffentlichten Studien im Hinblick auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen durch die Anwendung von niedrigenergetischem Laserlicht bei sekundärem Lymphödem nach Mammakarzinom, so erwähnen drei Autoren Fälle von neu aufgetretener Cellulitis im Rahmen der Behandlung [18] [44] [57]. Sowohl Dirican et al. als auch Kozanoglu et al. sprechen über jeweils einen Fall während des gesamten Studienzeitraums [18] [44]. Omar et al. berichten über drei Fälle bei insgesamt 58 Patientinnen, davon allerdings zwei in der Placebogruppe [57]. Andere Autoren gaben an, dass weder von ihnen selbst noch von den Patientinnen unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet wurden [10] [39]. Die in diesem Kapitel angeführten Beobachtungen und Erkenntnisse ergaben eine Reihe von Fragestellungen und Hypothesen für unsere klinische Studie.

### 2.3.5 Arbeitshypothese und Fragestellungen

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse früherer Studien und des breiten Einsatzspektrums von niedrigerenergetischem Laserlicht in der Medizin, handelt es sich um ein relativ neues, nicht etabliertes Verfahren. Vor allem in der Therapie der Lymphödeme wird es von vielen Schulmedizinern weiterhin sehr kritisch beäugt. Ungeachtet der bisher erzielten Erfolge anderer Arbeitsgruppen ist diese Therapieform in Deutschland noch sehr unpopulär. In unseren Augen stellt sie allerdings gerade in der Therapie von Lymphödem, in der es bisher keine ausreichend zuverlässige Therapieform gibt, eine gute Behandlungsalternative bzw. Behandlungsergänzung dar. Weitere Wiederholungsstudien sind also dringend notwendig, um die Beweislage zu sichern und um eventuell neue Erkenntnisse gewinnen zu können.

Ziel dieser Studie war es, weitere Evidenz für die Wirksamkeit der LLLT bei sekundärem Lymphödem nach Mammakarzinom zu liefern. Neben naturwissenschaftlich objektivierbaren Größen sollte auch eine Reihe von subjektiven Parametern im Hinblick auf die Lebensqualität der Patientinnen erfasst werden. Hier sind v. a. die Auswirkungen auf die Armvolumina der Patientinnen und die Effekte auf die Griffstärke hervorzuheben.

Ebenso spannend sind die Folgen des von uns gewählten - im Vergleich zu anderen Studien - relativ straffen Therapieregimes mit insgesamt acht Behandlungsterminen (zwei Behandlungen pro Woche über vier Wochen insgesamt) auf die erzielten Ergebnisse. Es stellte sich die Frage, ob durch Verwendung eines Flächenlasers mit einem Bestrahlungsareal von  $78,54 \text{ cm}^2$  und einer applizierten Energiedichte von  $4,89 \text{ J/cm}^2$  die Anzahl der Lasertermine bzw. die Dauer einer einzelnen Behandlung reduziert werden kann.

Falls wir mit den bisherigen Studien vergleichbare Ergebnisse erzielen sollten, wäre dies unter zeitlichen und ökonomischen Aspekten ein enormer Fortschritt, da eine Patientin somit „nur“ zwei Mal pro Woche für eine Behandlungszeit von 10 Minuten einbestellt werden müsste. Insbesondere immobile und ältere Patientinnen mit weiteren Komorbiditäten, z. B. neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder Erkrankungen des Bewegungsapparates, würden hiervon besonders profitieren. Sicherlich würde sich auch die Compliance der betroffenen Patientinnen erhöhen, da trotz positiver Ergebnisse mit einem deutlich geringen Zeitaufwand gerechnet werden müsste und ein potenzieller Therapieplan deutlich überschaubarer wäre.

Wie bereits an früherer Stelle erwähnt, sind die genauen Auswirkungen der Therapie auf die Lebensqualität der Teilnehmerinnen nur spärlich untersucht. Mit einem speziell für Langzeitstudien konzipierten Fragenbogen, dem McGill Quality of Life Questionnaire und weiteren Messinstrumenten versuchten wir die Lebensqualität und das subjektive Wohlbefinden unserer Patientinnen während des Studienzeitraums besser zu erfassen.

Von großem Interesse sind auch die Auswirkungen der Behandlung auf andere Probleme, die häufig im Rahmen von Lymphödemen genannt werden. Mit einem selbst konzipierten Fragenbogen versuchten wir mögliche Effekte der Behandlung auf die Schlafqualität, die Ästhetik, den Juckreiz und die Beeinträchtigung bei alltäglichen Arbeiten zu bestimmen. Im Rahmen der Nachbeobachtung erhoffen wir uns detaillierte Aussagen über die Nachhaltigkeit der erzielten Effekte treffen zu können. Da unter Umständen einige Effekte nicht unmittelbar eintreten oder nicht lange anhalten, können so ggf. effektivere Planungen bezüglich Therapieschemata angestellt werden.

Obwohl der Einsatz von LLLT unter Beachtung der entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen und Kontraindikationen als sicher gilt, sind weitere, bisher unbekannte, unerwünschte Nebenwirkungen nicht auszuschließen. Ein weiteres Ziel der Studie war es, durch persönliche Gespräche mit den Teilnehmerinnen im Anschluss an die Behandlung und durch offene Fragen in den jeweiligen Fragebögen detailliertere Aussagen bezüglich des Nebenwirkungsprofils treffen zu können.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientengut**

Bei den Teilnehmerinnen handelt es sich um Patientinnen, die sich innerhalb der letzten fünf Jahre einer Mastektomie oder einer brusterhaltenden Operation unterziehen mussten. Nach erfolgter Axilladissektion bzw. Wächterlymphknotenentfernung bildete sich bei diesen Patientinnen ein Lymphödem aus. Dieses wird je nach Ausmaß der Gewebsschädigung und der Sekundärveränderungen in vier Verlaufsstadien unterteilt (siehe Abschnitt 2.2.1). Für unsere Studie kamen vorwiegend die Stadien 1 und 2 in Betracht.

Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte durch die Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes. Das Mindestalter für die Teilnahme an der Studie wurde auf 18 Jahre festgelegt. Frauen mit bekannter Schwangerschaft wurden aus Sicherheitsgründen nicht in die Studie aufgenommen. Patientinnen mit entzündlichen Hauterkrankungen im geplanten Laserbestrahlungsgebiet der Axilla sowie mit aktivem Tumorleiden wurden ebenfalls ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren unzureichende Deutschkenntnisse und mangelnde kognitive Fähigkeiten, da hier unter Umständen die Lebensqualitätsfragebögen nicht adäquat beantwortet werden können.

Zusätzlich wurden von uns noch 50 weitere physiotherapeutische Praxen in der Umgebung (sowohl im Saarland als auch in Rheinland-Pfalz) per Post über die anstehende Studie informiert. Dazu wurde ein einseitiges Informationsschreiben mit den wichtigsten Eckdaten der Studie und möglichen Ansprechpartnern verschickt. Ein besonderer Fokus wurde dabei auf Fachpraxen für Lymphologie, Ödemerkrankungen und manuelle Lymphdrainage gelegt. Mit dem Ziel die Anfahrtszeiten für die Teilnehmerinnen möglichst gering zu halten, wurden ausschließlich Praxen in einem Umkreis von 40 Kilometern zur Universitätsklinik des Saarlandes angeschrieben.

### **3.2 Fallzahlplanung und Randomisierung der Patientinnen**

Im Rahmen des Studiendesigns wurde eine genaue a priori Fallzahlplanung durchgeführt. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde dabei auf 0,05 festgelegt, die Power (Teststärke) betrug 80 % ( $\beta = 0,2$ ). Diese Werte orientieren sich an den heute gängigen Standards klinischer Studien [71]. Die errechneten Gruppengrößen basieren auf der Annahme, dass 75 % der Patientinnen

der Verumgruppe und 33 % der Patientinnen der Placebogruppe nach der Therapie eine Reduktion des Armvolumens bzw. eine Verbesserung der Handkraft erfahren sollten. Unter der Voraussetzung, dass mit dem Fisher-Test bei o. g. Proportionen signifikante Unterschiede gefunden werden können, wurde eine Gruppengröße von jeweils 19 Teilnehmerinnen kalkuliert. Folglich wurden insgesamt mindestens 38 Patientinnen in die Studie eingeschlossen.

Die Randomisation erfolgte computergestützt durch das Randomisierungsprogramm „RITA“ (Randomization In Treatment Arms, Version 1.30) für klinische Studien. Als Randomisierungsverfahren wurde die permutierte Blockrandomisierung gewählt, die Blocklänge wurde auf  $B = 4$  festgelegt. Die Aufteilung der Patientinnen erfolgte in die Gruppen A und B. Die beiden verwendeten Lasergeräte (Gruppe A und Gruppe B) sind optisch identisch, somit wusste zum Behandlungszeitpunkt weder die Patientin noch der behandelnde Arzt, bei welchem der Geräte es sich um den Verumlaser bzw. das Placebogerät handelte. Die im Anschluss an die Studie erfolgte Entblindung ergab, dass es sich bei Laser A um den Verumlaser und bei Laser B um den inaktivierten Placebolaser handelte.

### 3.3 Datenerhebung

#### 3.3.1 Zeitpunkt der Datenerhebung

Die im folgenden Kapitel näher beschriebenen Parameter und Daten wurden bei allen Patientinnen nach einem festen Schema erhoben (vgl. Abb. 04). Vor Studienbeginn wurden fünf Messzeitpunkte (kurz als M1, M2, M3, M4 und M5 bezeichnet) zeitlich definiert.

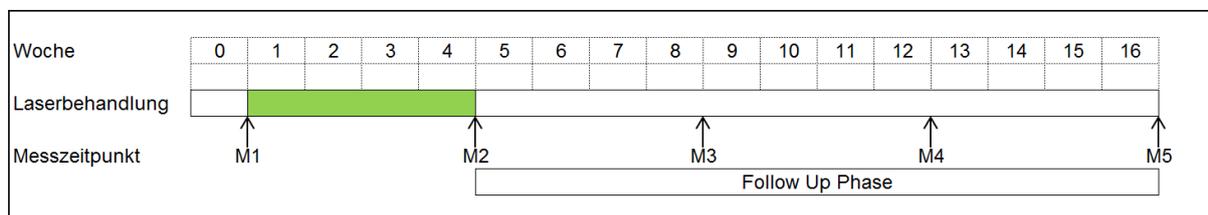


Abb. 04: Behandlungsprotokoll: Studienablauf in der Übersicht

Direkt vor der ersten Laserbehandlung fand die Baseline-Messung (M1) statt. Daraufhin erfolgte die Lasertherapie über einen Zeitraum von insgesamt vier Wochen (grün markiert). Die zweite Messung (M2) fand unmittelbar nach Abschluss der letzten Laserbehandlung statt. Der Nachbeobachtungszeitraum (M3, M4, M5) wurde auf drei Monate festgelegt. In dieser Zeit wurden, mit Ausnahme der Armvolumina beider Extremitäten, alle Parameter im

Abstand von vier Wochen erneut bestimmt (vgl. Tab. 01). Die dritte Messung (M3) erfolgte vier Wochen nach der letzten Laserbehandlung bzw. acht Wochen nach Studienbeginn. Die vierte Messung (M4) erfolgte acht Wochen nach der letzten Laserbehandlung bzw. zwölf Wochen nach Studienbeginn. Die fünfte und letzte Messung (M5) fand zwölf Wochen nach der letzten Laserbehandlung bzw. 16 Wochen nach Studienbeginn statt.

<b>Bestimmung der</b>	Studienbeginn (Baseline) M1	Nach 4 Wochen bzw. zum letzten Lasertermin M2	Nach 8 Wochen M3	Nach 12 Wochen M4	Nach 16 Wochen M5
Armvolumina	✓	✓	✗	✗	✗
Handkraft	✓	✓	✓	✓	✓
Hautschichtdicke	✓	✓	✗	✗	✗
<b>Evaluation der Lebensqualität</b>					
MDBF	✓	✓	✓	✓	✓
MQOL	✓	✓	✓	✓	✓
Lymphödem relevante Komplikationen	✓	✓	✓	✓	✓

Tab. 01: Messzeitpunkte (M1-M5) in der Übersicht

### 3.3.2 Evaluation der Lebensqualität

Im Rahmen der Studie kamen insgesamt drei verschiedene Fragebögen zum Einsatz. Es handelte sich dabei um den mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF), den McGill Lebensqualitätsfragebogen (MQOL) und einen selbst konzipierten Fragebogen mit speziell auf das Lymphödem angepassten Fragen. Alle drei wurden immer gemeinsam als Paket und nach einem festgelegten zeitlichen Schema ausgehändigt. Grundprinzip und Struktur des jeweiligen Bogens wurde den Teilnehmerinnen bei Erstkontakt erläutert. Die Bearbeitungszeit für das komplette Paket liegt bei ca. 15 Minuten.

Den Patientinnen wurde ein separater Raum zur Verfügung gestellt, in dem sie ungestört und ohne Unterbrechung die Bögen bearbeiten konnten. Weiterhin bestand auch die Möglichkeit, die Fragebögen mit nach Hause zu nehmen und per Post in einem vorfrankierten Umschlag an uns zurück zu senden. Die Teilnehmerinnen wurden gebeten, die Fragebögen vor der ersten Laserbehandlung, nach Abschluss der letzten Laserbehandlung (vier Wochen nach Beginn),

sowie nach acht, nach zwölf und nach 16 Wochen auszufüllen. Vor Abgabe wurden die Bögen sorgfältig auf Vollständigkeit überprüft und es wurde, wenn möglich, auf fehlende Angaben hingewiesen.

### 3.3.2.1 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Die Langform des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF) nach Steyer et al. (1997) wurde eingesetzt, um die aktuelle psychische Befindlichkeit der Studienteilnehmerinnen auf insgesamt drei bipolaren Dimensionen zu erfassen [9]. Es handelt sich um die Skalen „Gute-Schlechte-Stimmung“ (GS), „Wachheit-Müdigkeit“ (WM) sowie „Ruhe-Unruhe“ (RU). Gemeinsam sollen die Skalen die aus der Umgangssprache bekannte „aktuelle Stimmungslage“ wiedergeben [70].

Der MDBF umfasst insgesamt 24 Items, wobei jede der o. g. Subskalen durch jeweils acht Items vertreten ist. Ein Item besteht dabei lediglich aus einem einfachen Adjektiv, bei dem die Patientin ihre Zustimmung mittels einer fünfstufigen Likert-Skala beurteilen soll. Der Grad an Zustimmung reicht dabei von den Endpunkten 1 („überhaupt nicht“) bis 5 („sehr“). Folglich sind bei allen drei Skalen Werte zwischen 8 und 40 zu erreichen. Ebenso ist die Anzahl negativ gepolter und positiv gepolter Items für alle Dimensionen gleich.

Die Skala „Wachheit-Müdigkeit“ (WM) beinhaltet die Items „ausgeruht“, „munter“, „wach“ und „frisch“ zur Kennzeichnung des Pols „Wachheit“ und die Items „schlapp“, „müde“, „schläfrig“ und „ermattet“ für den Pol Müdigkeit. Hohe Punktwerte sprechen dabei für eine ausgeruhte, wache Patientin. Niedrige Werte lassen auf Müdigkeit, Schläfrigkeit und Schlaptheit schließen. Die Pole „Ruhe“ und „Unruhe“ der „Ruhe-Unruhe“ Skala werden durch die Items „gelassen“, „entspannt“, „ausgeglichen“ und „ruhig“ sowie „ruhelos“, „unruhig“, „angespannt“ und „nervös“ vertreten. Hohe Skalenwerte spiegeln innere Ruhe und Gelassenheit wieder. Angespannte und nervöse Patientinnen mit dem Gefühl innerer Unruhe erzielen eher niedrige Werte. Die Skala „Gute-Schlechte Stimmung“ beinhaltet die Adjektive „zufrieden“, „gut“, „wohl“, „glücklich“, „unwohl“, „schlecht“, „unglücklich“ und „unzufrieden“. Hohe Punktwerte deuten auf eine positive Stimmungslage hin, niedrige Punktwerte sprechen für Missbefinden.

Für die Beantwortung und das Ausfüllen der Langform des Fragebogens werden meist zwischen vier und acht Minuten benötigt. Bei wiederholter Anwendung reduziert sich der Zeitaufwand. Die Gütekriterien Reliabilität und Validität gelten als gut. Cronbachs Alpha, die

Maßzahl für die interne Konsistenz und somit eine Form der Reliabilität, wird für alle Subskalen mit Werten zwischen  $\alpha = 0,86$  und  $\alpha = 0,94$  angegeben [9]. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt mit Hilfe einer Auswertungsschablone, die es ermöglicht, die Item-Werte für jede der drei Subskalen direkt abzulesen und zu summieren. Die Ergebnisse wurden sowohl in den vorgefertigten Feldern des Fragebogens als auch in den Akten der Patientinnen vermerkt.

### 3.3.2.2 McGill Lebensqualitätsfragebogen

Zur genaueren Erfassung der Lebensqualität und des subjektiven Wohlbefindens der Patientinnen wurde noch ein weiterer Fragebogen eingesetzt: der McGill Quality of Life Questionnaire (MQOL) [15]. Dieser im Jahre 1995 von Cohen und Mount an der kanadischen McGill-Universität entwickelte Bogen eignet sich besonders für Longitudinalstudien und besteht aus vier Teilen (Teil A–D) [48] [60]. Die Teile B („körperliche Symptome und Probleme“) und C („Empfindungen“) bilden dabei mit insgesamt 16 Fragen die Hauptskala des Messinstruments [60]. Während aus ihnen der MQOL-Gesamtwert errechnet wird, fließen die Teile A und D nicht in das Gesamtergebnis ein. Teil A dient lediglich als „Referenzwert“ für die Gesamtsituation der Patientin, Teil D gibt der Betroffenen die Möglichkeit frei über weitere Faktoren, die jüngst ihre Lebensqualität beeinflussten, zu berichten.

Die Hauptskala teilt sich weiterhin in die fünf Untergruppen „physische Symptome“ (Items 1-3), „physisches Wohlbefinden“ (Item 4), „psychologisches Wohlbefinden“ (Items 5-8), „existenzielles Wohlbefinden“ (Items 9-14) und „Unterstützung“ (Items 15 und 16) auf [15][48][60]. Das Gesamtergebnis errechnet sich dabei aus dem Mittelwert aller Untergruppen. Allerdings ist es auch möglich, die körperlichen Beschwerden isoliert mit den Fragen 1-4 zu betrachten. Alle enthaltenen Fragen beziehen sich immer auf die vergangenen zwei Tage. Zur Bearbeitung des kompletten Fragebogens werden zwischen zehn und zwanzig Minuten benötigt.

Obwohl alle MQOL-Items eine Spanne von 0 bis 10 aufweisen, stellt der Endpunkt 10 nicht immer automatisch die beste Situation bzw. der Endpunkt 0 nicht immer die schlechteste Situation dar. Dies wird z. B. anhand der Fragestellung „In den letzten Wochen war ich wie oft traurig?“ und den möglichen Endpunkten „nie“ (0) bzw. „immer“ (10) deutlich. Für die Gesamtberechnung muss deshalb bei einigen Fragen (Items 1-3 und 5-8) transponiert werden, d. h. der erhaltene Wert wird von 10 subtrahiert [60]. Die angegebenen Daten für die Gütekriterien Reliabilität und Validität sind mit denen des mehrdimensionalen

Befindlichkeitsfragebogens vergleichbar. Cronbachs Alpha für die interne Konsistenz liegt zwischen  $\alpha = 0,83$  und  $\alpha = 0,89$  [48].

### 3.3.2.3 Fragebogen zu Lymphödem relevanten Komplikationen

Zusätzlich wurde ein speziell auf die Problematik des Lymphödems angepasster Fragebogen konzipiert (vgl. Abb. 06). Die enthaltenen Fragen beziehen sich ausschließlich auf Komplikationen, die häufig bei Patientinnen mit Lymphödem vorkommen. Es handelt sich um die Themen „Schmerz“, „Juckreiz“ sowie „Beeinträchtigung bei alltäglichen Arbeiten, in der Schlafqualität und im Aussehen“. Die standardisierte Schmerzerhebung erfolgte anhand der sogenannten Gesichter-Skala (Faces Pain Scale) nach Hicks et al. [32], die häufig in der Pädiatrie verwendet wird (vgl. Abb. 05).

Der empfundene Schmerz wird dabei einem bestimmten Gesichtsausdruck auf der vorgelegten Skala zugeordnet. Diese zeigt insgesamt sechs verschiedene Gesichter mit unterschiedlicher Mimik. Entsprechend den vorgegebenen Instruktionen wurde die Teilnehmerin darüber aufgeklärt, welches Gesicht für „keinen Schmerz“ steht und das die folgenden Bilder einen Schmerzanstieg bis hin zu „unerträglichen Schmerzen“ darstellen.

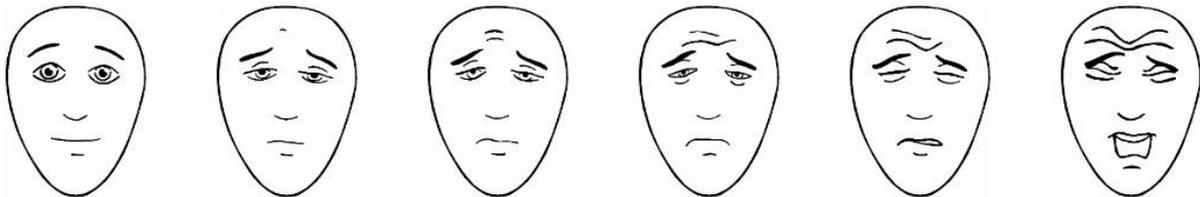


Abb. 05: The Faces Pain Scale Revised – nach Hicks et al.

Im Rahmen der Auswertungen werden den Gesichtern die Punkte 0, 2, 4, 6, 8 oder 10 von links nach rechts zugeordnet. Bei der Faces Pain Scale nach Hicks entspricht 0 einem neutralen Gesichtsausdruck, 10 wird durch ein stark schmerzverzerrtes Gesicht repräsentiert [32]. Die Skala bietet gegenüber den häufig verwendeten Smiley-Skalen den Vorteil, nicht mit „unglücklich sein“ oder „traurig sein“ verwechselt zu werden.

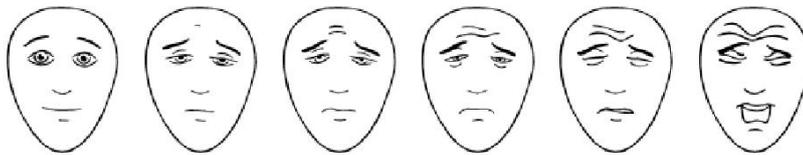
Außerdem wurden die Patientinnen gebeten, die Intensität des Juckreizes an der durch das Lymphödem betroffenen Extremität auf einer zehnstufigen Likertskala zu beurteilen. Die Zahl 1 entspricht dabei „keinem Juckreiz“, die Zahl 10 steht für „stärkst vorstellbarer Juckreiz“. Zusätzlich sollten die Teilnehmerinnen bei drei weiteren Fragen angeben, wie stark sie das Lymphödem an der betroffenen Extremität bei der alltäglichen Arbeit, in ihrer Schlafqualität

und in ihrem Aussehen (Ästhetik) beeinträchtigt. Hierfür wurde ebenfalls eine zehnstufige Skala mit den Endpunkten 1 (entspricht keiner Beeinträchtigung) und 10 (entspricht stärkst vorstellbarer Beeinträchtigung) verwendet.

**Sehr geehrte Patientin,**

die folgenden Fragen sind zur Auswertung der Effekte Ihrer Behandlung von besonderer Wichtigkeit. Bitte nehmen Sie sich Zeit und versuchen Sie, alle Fragen sorgfältig zu beantworten. **Vielen Dank!**

1.) Bitte geben Sie mit Hilfe der abgebildeten Skala an, welche Intensität Ihr **Schmerz** an der betroffenen Extremität hat. Dazu kreuzen Sie bitte das jeweils am ehesten zutreffende Gesicht an.



2.) Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 – 10 an, welche Intensität Ihr **Juckreiz** an der betroffenen Extremität hat? Dabei gilt: 1 = kein Juckreiz, 10 = stärkst vorstellbarer Juckreiz.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**Für die Fragen 3, 4 und 5 gilt: 1 = keine Beeinträchtigung, 10 = stärkst vorstellbare Beeinträchtigung**

3.) Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 – 10 an, wie schwer Sie durch Ihr Lymphödem an der betroffenen Extremität bei **alltäglichen Arbeiten beeinträchtigt** sind.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4.) Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 – 10 an, wie schwer Sie durch Ihr Lymphödem an der betroffenen Extremität in Ihrer **Schlafqualität** (z.B. durch unbequemes Liegen) beeinträchtigt sind.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5.) Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 – 10 an, wie schwer Sie durch Ihr Lymphödem an der betroffenen Extremität in **ihrem Aussehen** (Ästhetik) beeinträchtigt sind.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

-----  
Patientennummer(1-60): \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Lasergerät: A B

Messzeitpunkt: 1 2 3 4 5

	Betroffene Extremität:	Nicht betroffene Extremität:
Ergebnis Griffstärkemessung [kg]		

Abb. 06: Fragebogen zu Lymphödem relevanten Komplikationen

### 3.3.3 Messung der Armvolumina durch Umfangsmessung nach Kuhnke

Die Ermittlung der Armvolumina der beiden oberen Extremitäten erfolgte anhand der 4-cm-Scheibenmethode, modifiziert nach Professor E. Kuhnke (1976) [43]. Dazu wird der Arm idealisiert als geometrischer Zylinder betrachtet und in jeweils gleich breite Scheiben unterteilt. Als fixer Markierungspunkt dient der Processus styloideus ulnae des Handgelenks der Patientin, von dem aus im Abstand von vier Zentimetern jeweils der Armumfang (U) bestimmt und dokumentiert wird. Der letzte Messpunkt befindet sich hierbei auf Höhe der Axillarfalte. Das Einzelvolumen (V) einer Scheibe, mit einer Höhe (h) von vier Zentimetern, kann aus deren Umfang nach folgender Formel bestimmt werden:

$$V = \frac{U^2}{4\pi} \times h; \text{ mit } h = 4 \text{ cm und } \pi \sim 3,14$$

Die ermittelten Einzelvolumina werden darauf hin addiert und ergeben das Gesamtvolumen ( $V_{\text{Gesamt}}$ ) der gemessenen Extremität [31]:

$$V_{\text{Gesamt}} = V_1 + V_2 + V_3 + \dots + V_n$$

Da die Höhe einer Schicht bereits auf vier Zentimeter festgelegt wurde, kann das Gesamtvolumen der jeweiligen Extremität in  $\text{cm}^3$  bzw. ml vereinfacht auch nach folgender Formel berechnet werden [38].

$$V_{\text{Gesamt}} = \frac{(C_1)^2 + (C_2)^2 + \dots + (C_n)^2}{\pi}$$

Anschließend werden die beiden Armvolumina verglichen. Es erfolgt die Berechnung der Volumendifferenz zwischen der betroffenen Extremität (mit Lymphödem) und der nicht betroffenen Extremität (ohne Lymphödem). Diese in lymphologischen Fachkliniken bewährte Methode [31] erscheint auf den ersten Blick zeitaufwändig und komplex, bietet allerdings eine Reihe von nennenswerten Vorteilen.

Im Gegensatz zu anderen verfügbaren Methoden, insbesondere der optoelektronischen Messung mittels Perometer und der Plethysmografie, werden bis auf ein handelsübliches Maßband keine weiteren technischen Geräte benötigt. Die Methode ist somit kostengünstig und durch den standardisierten ersten Messpunkt gut reproduzierbar [68] [77]. Für die Berechnung der Handvolumina ist sie ungeeignet, da diese aufgrund ihrer Form nicht idealisiert als Kreiszyylinder betrachtet werden können [31]. Ein Markierungsgerät nach

Dr. J. Asdonk zur Verbesserung der Präzision stand uns nicht zur Verfügung. Das Verfahren ist nicht ganz exakt, reicht jedoch in der täglichen Praxis für eine ausreichend genaue Beschreibung des Armvolumens aus [31].

Die Armvolumina beider Extremitäten wurden bei Studieneintritt und im Anschluss an die letzte Laserbehandlung erfasst. Um die Effektivität der Behandlung auf die Armumfänge bzw. Armvolumina bei sekundären Lymphödemen nach Mammakarzinom zu beurteilen, schaut man sich insbesondere die Differenz beider Extremitäten zu Studienbeginn an ( $\Delta V_0$ ). Da der betroffene Arm sehr wahrscheinlich ein höheres Volumen als die kontralaterale Extremität aufweist, erhält man nach Subtraktion des Gesamtvolumens der nicht betroffenen Extremität ( $V_{\text{normal}}$ ) vom Gesamtvolumen der betroffenen Extremität ( $V_{\text{betroffener Arm}}$ ) die entsprechende Differenz ( $\Delta V$ ). Sollte diese Differenz nach Behandlung ( $\Delta V_n$ ) kleiner werden als zu Studienbeginn ( $\Delta V_n < \Delta V_0$ ), wäre dies als Therapieerfolg zu deuten. Durch Mobilisation von angestauter Lymphe im kranken Arm sowie durch gewebsregenerative Effekte soll sich das Volumen langsam dem der gesunden Extremität annähern [38]. Gleichbleibende Differenzen oder gar eine Zunahme ( $\Delta V_n > \Delta V_0$ ) deuten dagegen auf ein Therapieversagen hin.

$$\Delta V = V_{\text{betroffener Arm}} - V_{\text{normal}}$$

Weiterhin ist es so möglich die totale Volumenreduktion (TVR) durch die Therapie wie folgt zu berechnen:

$$\Delta V_0 - \Delta V_n = \text{TVR}$$

### 3.3.4 Messung der Griffstärke

Zur Messung der Handkraft wurde das mit einem Dehnungsmessstreifensensor ausgestatte elektronische Hand-Dynamometer „Trailite TL-LSC100“ (LiteXpress GmbH, Dülmener Straße 92, 48653 Coesfeld) verwendet. Das 358 Gramm schwere Gerät dient der präzisen Kraftmessung und ist mit einem LCD-Display ausgestattet. Der Maximalwert wird automatisch erfasst und angezeigt. Die Ergebnisbewertung erfolgt nach Alter und Geschlecht. Die beiliegende Bedienungsanleitung enthält hierzu eine übersichtliche Tabelle, die Auskunft über den Kraftstatus gemäß der Messergebnisse gibt. Neben einem absoluten Wert, angegeben in der Maßeinheit Kilogramm, wird der Kraftstatus in drei Grade (schwach, normal, stark) eingeteilt.



Abb. 07: Hand-Dynamometer Trailite TL-LSC100

Weiterhin ermöglicht das Gerät das Anlegen von mehreren Benutzern und das Speichern von Alter, Geschlecht und erzieltm Ergebnis. Somit konnte jeder Patientin ein individueller Benutzercode zugewiesen werden, was die Handhabung deutlich erleichterte. Die Speicherfunktion ermöglicht auch das Abfragen früherer Ergebnisse. Um eine optimale Griffposition vor der Messung zu gewährleisten, muss das Gerät an die Handgröße der Patientin angepasst werden. Dazu wird der Griff durch Rechts- oder Linksdrehung des Einstellrads nach oben oder unten verstellt.

Zur Kraftmessung wurden die Patientinnen aufgefordert, aufrecht auf einem Stuhl mit Rückenlehne Platz zu nehmen. Die Messung erfolgte bei adduzierter Schulter und 90° flexiertem Ellenbogengelenk. Es wurde außerdem darauf geachtet, dass der Vorderarm sich in neutraler Rotationsstellung befand und der Griff mindestens für drei Sekunden zusammengedrückt wurde.



Abb. 08: Messung der Handkraft bei einer Teilnehmerin

Das Ergebnis wurde automatisch vom Gerät gespeichert und zusätzlich auf einem entsprechenden Untersuchungsbogen schriftlich dokumentiert. Die Messungen erfolgten sowohl an der betroffenen Extremität (mit Lymphödem) als auch an der nicht betroffenen Extremität (ohne Lymphödem).

Tab. 02 gibt einen Überblick über die technischen Daten des verwendeten Geräts.

Maßeinheiten	kg / lb
Maximale Belastung	90 kg / 198 lb
Wiegeschritte	0,1 kg / 0,2 lb
Stromversorgung	2 x 1,5 V AAA Batterien
Toleranz	+/- 0,5 kg / 1 lb
Betriebsumgebung	0°-35° Celsius, 30 % - 90 % Luftfeuchtigkeit

Tab. 02: Technische Daten TL-LSC100 (aus User Manual: TL-LSC100, LiteXpress GmbH, Dülmenerstr. 92, 48653 Coesfeld)

### 3.3.5 Messung der Hautdicke mittels Sonografie

Zusätzlich zu den Armvolumina und der Handkraft wurde bei allen Teilnehmerinnen bei Studieneintritt und nach Abschluss der Lasertherapie die Hautschichtendicke der Cutis und Subcutis bestimmt. Die Messung erfolgte ultraschallgestützt an zwei standardisierten Punkten. Die verwendete Linearsonde wurde dazu jeweils fünf Zentimeter proximal (Bestimmung am Oberarm) und fünf Zentimeter distal (Bestimmung am Unterarm) der Ellenbeuge (fossa cubitalis) platziert.

Die Messung erfolgte an beiden Extremitäten unter Verwendung der Ultraschallplattform HI VISION Preirus (Hitachi Medical Systems GmbH, Otto-von-Guericke-Ring 3, 65205 Wiesbaden). Das Gerät gibt die Dicke der jeweiligen Schicht automatisch in Millimeter an. Patientinnen, die unter Mammakarzinom-bedingten Lymphödemen leiden, weisen bei Ultraschalluntersuchungen häufig Verdickung beider Schichten auf [50] [55] [72]. Laut Tassenoy et al. kann die Messung der Gewebisdicke der einzelnen Hautschichten zu Bewertung von Therapieergebnissen beitragen [72]. Eventuell erzielte strukturelle Veränderungen der Hautschichten durch Applikation von LLLT können so bildlich dargestellt werden. Weiterhin kam dieses Verfahren bereits in klinischen Studien zur Evaluation anderer therapeutischer Optionen in der Behandlung von Mammakarzinom-bedingten Lymphödem der oberen Extremität zum Einsatz [27].

Der Aufbau des Weichgewebes ist dabei nicht nur unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten interessant, sondern spielt auch klinisch eine Rolle. Ridner konnte bereits 2005 nachweisen, dass bestimmte Eigenschaften wie z. B. ein schwerer, ödematöser Arm mit einer niedrigeren Lebensqualität bei betroffenen Patientinnen assoziiert ist [64]. Die Messungen erfolgten ausschließlich durch Ärzte der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes.

### 3.4 Die Laserbehandlung

#### 3.4.1 Technische Daten und Aufbau des verwendeten Lasergeräts

Die Behandlung erfolgte mit der Flächensonde „TIMELAS Vital“ (Schwa-medico, medizinische Apparate Vertriebsgesellschaft mbH, Gehrstr. 4, 35630 Ehringshausen) über zehn Minuten mit einer Leistung von 640 mW. Bei einer bestrahlten Fläche von 78,54 cm<sup>2</sup> entspricht dies einer applizierten Leistungsdichte von 8,14 mW/cm<sup>2</sup> und einer Energiedichte von 4,89 J/cm<sup>2</sup> (siehe Kapitel 2.3.4).



Abb. 09: Grundgerät "TIMELAS Vital"

Bei dem Gerät handelt sich um einen nicht-thermalen Infrarotniedrigenergielaser der Klasse 3B mit einer Wellenlänge von 830 Nanometern und 16 CW-Laserdioden. Jede einzelne Diode hat eine Leistung von 40 mW; sind alle aktiviert, ergibt sich daraus die o. g. Laserleistung von insgesamt 640 mW. Eine direkt am Laserkopf angebrachte Kontrollleuchte zeigt die

momentane Leistung an und lässt somit stets Rückschlüsse auf die Anzahl der aktivierten Dioden zu. In Anlehnung an die Empfehlungen und Richtlinien der „World Association for Laser Therapy“ zur Anwendung von Niedrigenergie-Lasern in klinischen Studien zeigt die folgende englischsprachige Tabelle eine übersichtliche Darstellung aller relevanten Interventionsparameter unserer Studie [78].

<b>Intervention</b>	
Number of total treatment sessions	Eight sessions
Frequency of sessions per week	Two sessions per week
Intervall between treatments	At least 2-3 days
Anatomical location	Axillary
Application procedure	Stationary in non-contact mode
<b>Dose and beam parameters</b>	
Wavelength	830 nm
Pulse Parameters	Continuous-wave laser
Number of diodes in total	16
Average power output in mW per single diode	40 mW
Average power output in mW in total	640 mW
Treatment time in seconds	600 s
Single spot size on the skin in cm <sup>2</sup>	4.9 cm <sup>2</sup>
Total beam area on the skin in cm <sup>2</sup>	78.54 cm <sup>2</sup>
Average energy dose delivered in Joule per point	24 J
Average energy dose delivered in Joule in total	384 J
Power Density	8.14 mW/cm <sup>2</sup>
Energy density	4.89 J/cm <sup>2</sup>

Tab. 03: Interventionsparameter in Anlehnung an die WALT-Kriterien

An der Bedienungskonsole des Geräts befindet sich zudem ein Notschalter, um falls nötig die Behandlung sofort unterbrechen zu können (vgl. Abb. 09). Eine integrierte Timerfunktion erlaubt die sekundengenaue Festlegung der Behandlungsdauer. Die Laserdusche (vgl. Abb. 10) ist an einem Stativ befestigt und nahezu frei drehbar, somit muss sie während der Behandlung nicht mehr vom behandelnden Arzt gehalten werden.



Abb. 10: Flächenlaser "TIMELAS Vital"

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die technischen Daten des verwendeten Grundgeräts:

Spannungsversorgung	100-230 VAC 50-60 Hz
Stromaufnahme	65 – 120 mA
Netzsicherung	2 x T 3,15 A L 250 V
Schutzklasse	I

Tab. 04: Technische Daten: Grundgerät TIMELAS Vital (aus: User Manual, TIMELAS vital, Schwa Medico GmbH, Gehrstr. 4, 35630 Ehringhausen)

Bei dem verwendeten Flächenlaser handelt es sich nach Anhang IX der EG-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte um ein Produkt der Klasse IIa. Nach DIN EN 60825-1:2003 liegt ein Laser der Klasse 3B vor. Auf die Laserklasse und deren Bedeutung wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

### 3.4.2 Kontraindikationen

In einigen Situationen ist die therapeutische Verwendung von niedrig energetischem Laserlicht kontraindiziert. Bei dem von uns verwendeten Gerät handelt es sich um einen Laser der Klasse 3B (nach DIN EN 60825-1:2003) mit potenziell augenschädigender Wirkung, insbesondere im Bereich der Retina. Sowohl die direkte als auch die indirekte Bestrahlung der Augen ist unbedingt zu vermeiden. Die Verwendung einer geeigneten Schutzbrille für alle im Raum anwesenden Personen ist zwingend vorgeschrieben (vgl. Abb. 11 und Abb. 12).



Abb. 11: Sicherheitsbrille für den Anwender

Weiterhin darf der Laser nicht bei schwangeren Frauen eingesetzt werden, da die Folgen für den Fetus nicht ausreichend bekannt sind. Obwohl die bestrahlte Axillarregion relativ weit von Abdomen und Uterus entfernt liegt, wurden schwangere Patientinnen aus Sicherheitsgründen nicht in die Studie aufgenommen. Die Bestrahlung von Hoden, Ovarien und der Schilddrüse ist ebenfalls kontraindiziert, die genannten Organe haben allerdings ausreichend Sicherheitsabstand zu dem von uns bestrahlten Areal (siehe 3.4.3). Patientinnen mit studienrelevanten Komorbiditäten wie Photosensibilität, Zellulitis, chronisch inflammatorische Erkrankungen und primäre Lymphödeme in der betroffenen Region konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen. Anamnestisch wurden schwere Traumata

der betroffenen Extremitäten in der Vergangenheit und aktuell bekannte Metastasen ausgeschlossen. Patientinnen die sich aktuell in radiotherapeutischer Behandlung befanden, durften ebenfalls nicht teilnehmen.

Weitere Kontraindikationen sind offene Fontanellen bzw. Defekte des knöchernen Schädels. Diese wurden anamnestisch ausgeschlossen. Vorhandene Epiphysenareale in der Wachstumsphase, bei denen die Anwendung ebenfalls kontraindiziert ist, kamen aufgrund des Alters unseres Patientenguts nicht vor.



*Abb. 12: Sicherheitsbrille für die Teilnehmerinnen*

### **3.4.3 Anatomische Lokalisation des zu bestrahlenden Areals**

Bei dem zu bestrahlenden Areal (vgl. Abb. 13) handelt es sich um die Axillarregion (fossa axillaris) der betroffenen oberen Extremität der Patientinnen. Die Axillarregion liegt im Übergangsbereich zwischen Arm und Thorax und umfasst die beiden Achselfalten sowie die dazwischen befindliche Achselhöhle. Die vordere Achselfalte, die der vorderen Axillarlinie entspricht, wird vom freien Rand des Musculus pectoralis major (rote Linie) aufgeworfen. Der hinteren Achselfalte, die der hinteren Axillarlinie entspricht (grüne Linie), liegt der Musculus latissimus dorsi zugrunde [4]. Diese beiden Hilfslinien, sowie das nach kranial

begrenzende Schultergelenk (blaue Linie), bilden das zu bestrahlende Areal. Der Bestrahlungsdurchmesser hängt dabei von der Entfernung der Laserdusche zur Haut ab.

Bei dem von uns gewählten Abstand von fünf Zentimetern, ergibt sich laut Herstellerangaben ein Bestrahlungsdurchmesser von 10 cm (vgl. Tab. 05).

Behandlungsabstand	Bestrahlungsdurchmesser
0 cm	8 cm
5 cm	10 cm
10 cm	11,5 cm
15 cm	13 cm
20 cm	15 cm

Tab. 05: Bestrahlungsdurchmesser in Abhängigkeit von der Entfernung (aus: User Manual, TIMELAS vital, Schwa Medico GmbH, Gehrstr. 4, 35630 Ehringhausen)

Das bestrahlte Areal hat somit eine Gesamtfläche von 78,54 cm<sup>2</sup>. Die Bestrahlung selbst erfolgte ohne bedeckendes Oberteil, das Laserlicht wurde also direkt auf die zuvor gereinigte Haut appliziert.

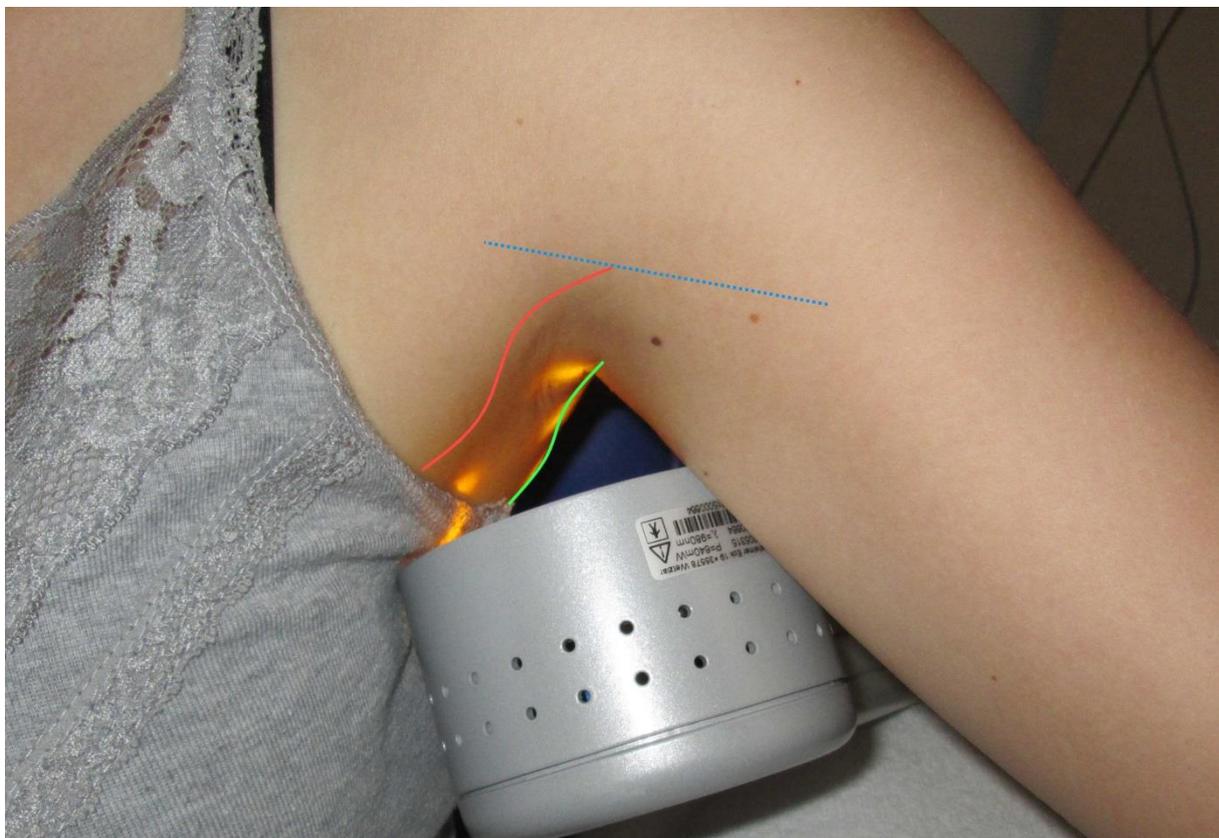


Abb. 13: Bestrahltes Areal von ventral

### 3.4.4 Ablauf der Laserbehandlung

Für einen einzelnen Behandlungstermin wurden pro Patientin zwischen 20 und 30 Minuten einkalkuliert. Die Dauer der eigentlichen Laserbehandlung war auf zehn Minuten festgesetzt. Es wurde darauf geachtet, dass die Teilnehmerinnen genug Zeit zum Umziehen und für mögliche Fragen und Anregungen die Studie betreffend bekamen. Daneben erfolgte vor jeder Behandlung eine gründliche Inspektion des Zustands der Haut im Axillarbereich.

Die Laserbehandlung selbst erfolgte in der Ambulanz des Zentrums für Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie in einem eigens dafür bereit gestellten Raum. Je nach Wunsch der Patientin konnte die Behandlung entweder im Liegen oder Sitzen mit jeweils abduziertem Arm erfolgen. Ziel war es, die Atmosphäre für die Teilnehmerinnen so angenehm wie möglich zu gestalten. Vor Einschalten des Lasergeräts wurde darauf geachtet, dass die Patientinnen eine für sie möglichst bequeme Position einnehmen konnten, um mögliche Bewegungen während der Laserbehandlung auf ein Minimum zu reduzieren.

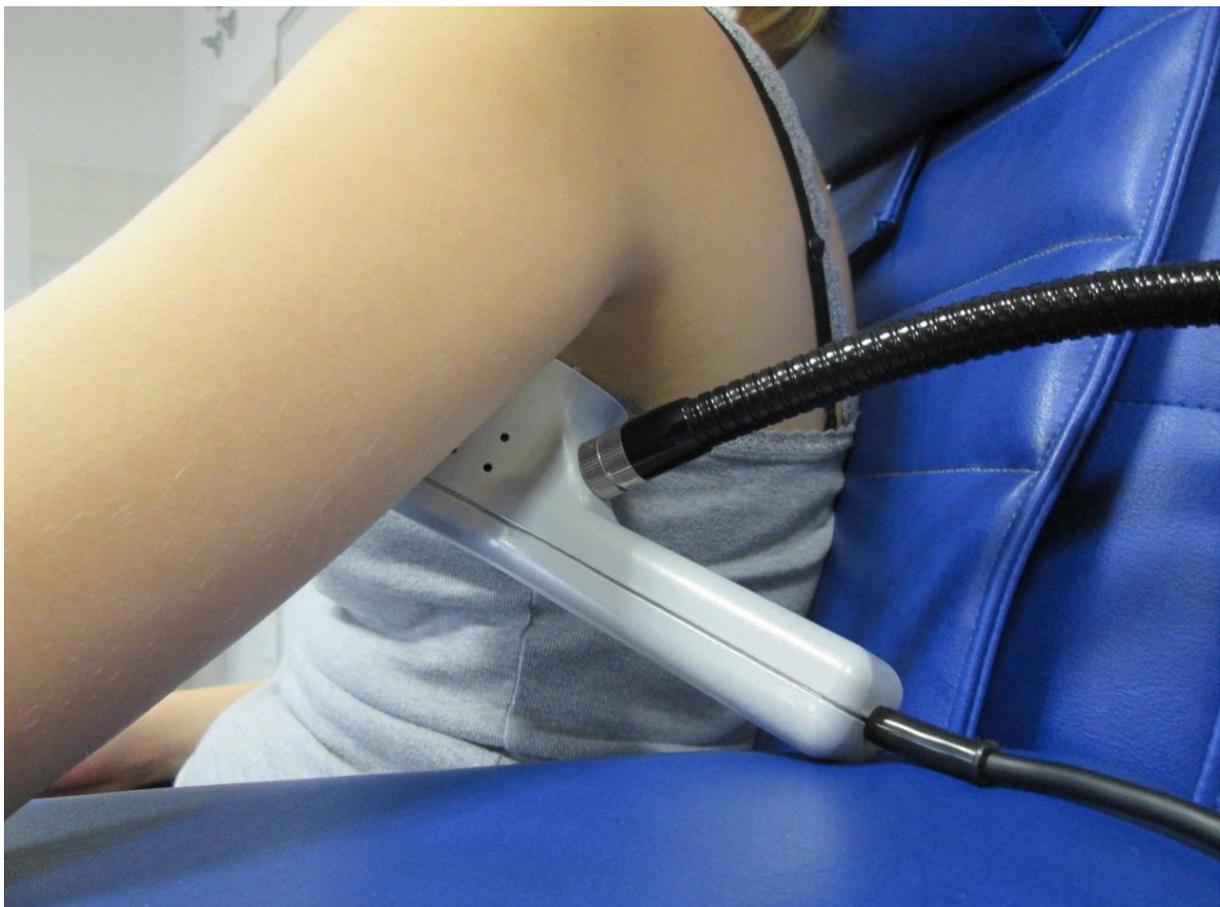
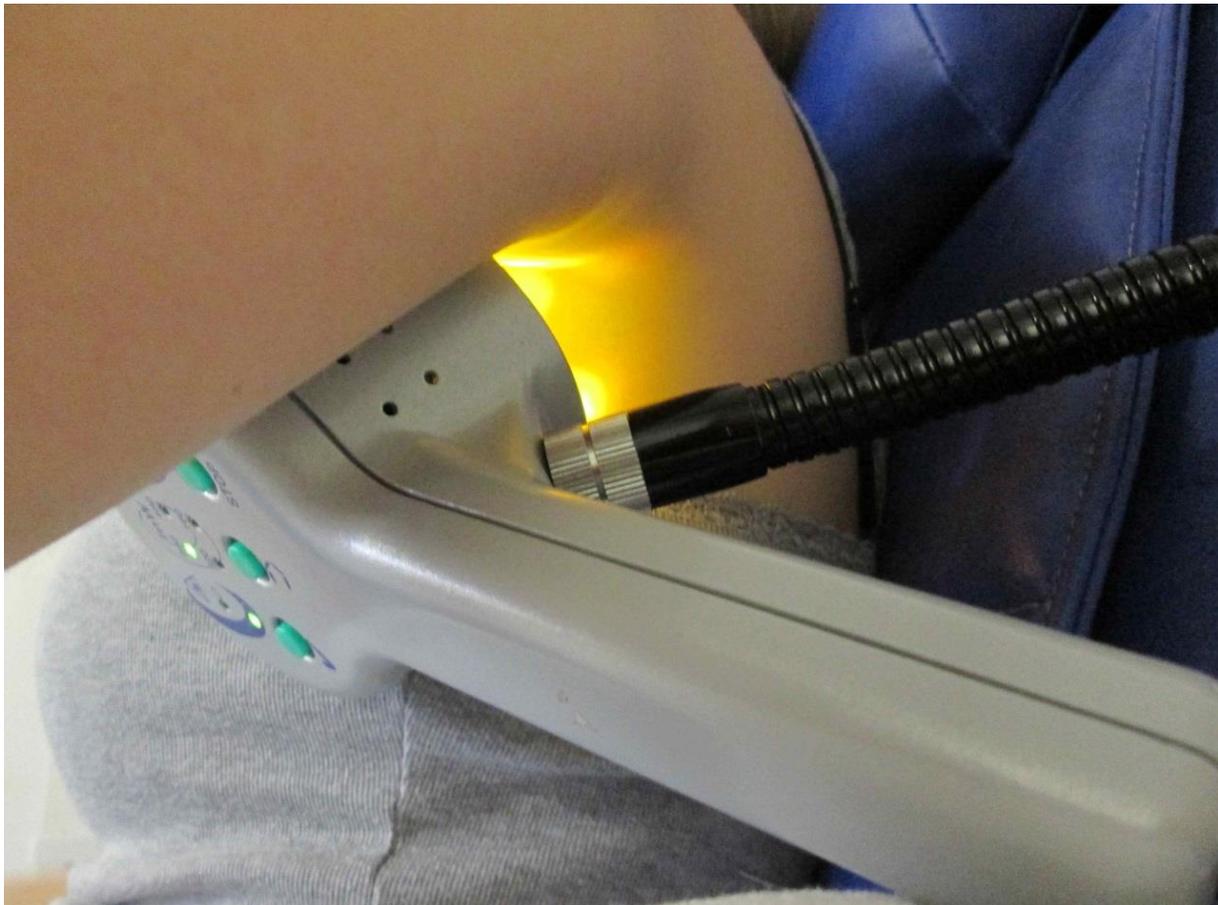


Abb. 14: Laserbehandlung, seitliche Ansicht, Laser inaktiviert

Da es sich nach DIN EN 60825-1:2003 um einen Laser der Klasse 3B mit potenzieller augenschädigender Wirkung handelt (siehe 3.4.2), ist die Verwendung einer geeigneten Schutzbrille (vgl. Abb. 12) für alle im Raum anwesenden Personen zwingend vorgeschrieben. Die Patientinnen erhielten eine spezielle Brille ohne Durchsichtfläche mit seitlich angebrachten Kunststoffklappen, die allseits vor Lasereinstrahlung schützt.

Um einen komplikationslosen Ablauf während der darauf beginnenden Behandlungen zu gewährleisten, war jederzeit eine im Umgang mit dem Gerät versierte Person im Raum. Nach Ablauf der Behandlungszeit von zehn Minuten konnte sich die Patientin wieder anziehen. Liege bzw. Stuhl wurden gereinigt und der Raum für die nächste Teilnehmerin vorbereitet. Bei Bedarf konnten Änderungen an den bisher vereinbarten Laserterminen ausgemacht werden.



*Abb. 15: Laserbehandlung, seitliche Ansicht, Laser aktiviert*



Abb. 16: Laserbehandlung, ventrale und inferiore Ansicht, Laser aktiviert

### 3.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung und Datenanalyse erfolgte mit dem Computerprogramm IBM SPSS Statistics (Statistical Packages for the Social Sciences) unter Verwendung der aktuellen Version 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, U.S.). Die Durchführung komplexer Regressionsanalysen (vgl. Abschnitt 3.5.3) erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

#### 3.5.1 Deskriptive Statistik

Zur genauen Beschreibung der Grundgesamtheit (Teilnehmerinnen an unserer Studie) wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik wichtige Kenngrößen (Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Interquartilsabstand, Häufigkeiten, etc.) studienrelevanter Parameter erhoben. Bei schiefen, unsymmetrischen Verteilungen (keine Normalverteilung) wurde streng darauf geachtet, den Median sowie den zugehörigen Interquartilsabstand anzugeben. Er teilt nicht nur die Stichprobe in zwei gleich große Hälften auf, sondern gilt weiterhin auch als sehr robust, d. h. er lässt sich von extremen Werten praktisch kaum beeinflussen [45].

Bei symmetrischen Verteilungen (Normalverteilung) wurde hingegen stets der Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung verwendet. Mit einem Stern („\*“) versehene Statistiken basieren dabei auf verfügbaren Fällen, da im Rahmen der Follow-up Untersuchungen auch Drop-Outs zu verzeichnen waren.

### 3.5.2 Inferenzstatistik

Im Zuge der inferentiellen Statistik kamen sowohl parametrische, verteilungsgebundene statistische Verfahren als auch nicht-parametrische statistische Verfahren zum Einsatz. Um eventuelle Unterschiede beider Gruppen zu Studienbeginn (Baseline-Charakteristika) miteinander zu vergleichen und auf Signifikanz zu überprüfen, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewandt.

Dieses parametrische Testverfahren dient dem Vergleich der Mittelwerte der erhobenen Parameter in beiden Gruppen. Die Anwendung des Verfahrens setzt allerdings voraus, dass die Zielvariable in beiden Gruppen normalverteilt und intervallskaliert ist [8]. Ebenso müssen die Varianzen in beiden Gruppen gleich sein [8] [11].

Zur Prüfung auf Normalverteilung der Zielvariablen kam deshalb der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung zum Einsatz. Konnte bereits durch ein Histogramm mit Normalverteilungskurve oder durch ein Q-Q-Diagramm der untersuchten Variable eine Normalverteilung ausgeschlossen werden, wurde auf den o. g. Test verzichtet. Die statistische Prüfung auf Gleichheit der Varianzen wurde mit dem Levene-Test durchgeführt. Obwohl aus Monte-Carlo-Studien hervorgeht, dass der t-Test für unverbundene Stichproben robust auf Missachtung seiner Voraussetzungen reagiert, wurde er, insbesondere bei Verletzung der Verteilungsannahmen, nicht eingesetzt [8].

Als Ersatz diente der Mann-Whitney-U-Test, bei dem es sich um einen nicht-parametrischen Test mit geringeren Anforderungen an das Skalenniveau der Zielvariablen und der Verteilung der Werte in der Grundgesamtheit handelt. Da allerdings die Testgüte parametrischer Tests grundsätzlich als höher gilt, wurde ihnen, sofern die Voraussetzungen zur Anwendung erfüllt wurden, stets der Vorzug gegeben.

### 3.5.3 Regressionsmodelle und die GEE-Methode

Regressionsmodelle ermöglichen es, Zusammenhänge zwischen einer Zielvariablen (abhängige Variable) und mehreren Einflussgrößen (unabhängige Variable) zu untersuchen. Die Einflussvariable kann dabei stetig, binär oder kategorial sein. Das einfachste Modell stellt dabei die univariable lineare Regression dar. Es beschreibt die Zielvariable durch folgende Geradengleichung:

$$y = m * x + c$$

Hierbei stellt „c“ den y-Achsenabschnitt und „m“ die Steigung der Geraden dar. Mit Hilfe statistischer Methoden werden aus den ermittelten Werten für die Zielvariable „y“ und die Einflussvariable „x“ die Parameter „m“ und „c“ geschätzt.

Mit Hilfe der geschätzten Parameter und der daraus vollständigen Geradengleichung lassen sich nun durch Werte der Einflussvariablen „x“ Werte der Zielvariablen „y“ vorhersagen. Dabei wird die Steigung „m“ der Regressionsgeraden auch als Regressionskoeffizient bezeichnet, anhand dem sich Beitrag der Einflussvariablen „x“ zur Erklärung der Zielgröße „y“ ablesen lässt [65]. Je größer der Betrag des Regressionskoeffizienten ist, desto größer wird auch der Einfluss von „x“ auf die Zielgröße „y“.

Bei der Interpretation der unten angeführten Ergebnisse muss dabei beachtet werden, dass es sich bei unserer Studie um eine kategoriale Einflussvariable handelt. Die Patientinnen wurden entweder in die Verumgruppe oder in die Placebogruppe randomisiert. Entsprechend geben die Parameterschätzer in diesem Fall also an, um wieviel sich die jeweilige Zielvariable im Durchschnitt beim Vorhandensein einer bestimmten Gruppenzugehörigkeit „ändert“. Aus mehreren Gründen ist die univariable lineare Regression für unser Studiendesign nicht sinnvoll, stellt dabei aber gleichzeitig die Grundlage für die im Weiteren angewandten Verfahren dar. Da die Zielvariablen in einigen Fällen keine Normalverteilung aufweisen, muss eine Erweiterung auf generalisierte lineare Modelle erfolgen.

Von besonderem Interesse für uns waren v. a. die Langzeiteffekte und die Frage, wie lange therapiebedingte erzielte Verbesserungen nach Abschluss der Behandlungsphase anhalten würden. Als Konsequenz kamen reine Querschnittsmodelle deshalb ebenso wenig in Frage. Die 1986 von Liang und Zeger entwickelte GEE-Methode (generalized estimating equations) erlaubt eine Erweiterung der generalisierten linearen Modelle für Querschnittsdaten auf Längsschnittdaten [49].

Dies ermöglicht eine gleichzeitige Auswertung der Daten aus allen Untersuchungen [28] [75]. Bei wiederholten Messungen bzw. Messreihen wie sie in unserer Studie insbesondere bei der Bestimmung der Griffstärke und der Erfassung der Lebensqualität vorkommen, können so alle Daten in einem Modell ausgewertet werden.

Die GEE-Methode selbst stellt eine Verallgemeinerung des o. g. Regressionsmodells dar. Im deutschen Sprachraum ist sie auch unter dem Namen „generalisierte Schätzgleichungen“ bekannt. Die Regressionsparameter werden dabei durch die Lösung generalisierter Schätzgleichungen (Generalized Estimating Equations) ermittelt. Da für den jeweiligen Parameter alle Messungen in einem Modell analysiert werden, sind die erhalten Parameterschätzer als „Globaleffektschätzer“ bzw. „Overall-Effekt Schätzer“ zu verstehen [75]. Dadurch wird der mittlere Effekt der niedrig energetischen Lasertherapie auf die erhobenen Parameter über die wiederholten Messungen hinweg ermittelt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der untersuchten Stichprobe

#### 4.1.1 Baseline-Charakteristika: Demographische Daten

Im Rahmen der Studie konnten insgesamt 40 Personen rekrutiert werden, wobei es sich ausschließlich um Frauen handelte. Der Stichprobenumfang ( $n = 20$ ) war für beide Gruppen gleich groß. Patientinnen mit geringer Therapietreue (definiert als das Fehlen bei mehr als einem Lasertermin) wurden von der Studie bzw. der Auswertung ausgeschlossen. Insgesamt 36 der ursprünglich 40 Teilnehmerinnen beendeten die Behandlungsphase erfolgreich.

Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen lag in der Verumgruppe (Gruppe A) bei 61,06 Jahren, in der Placebogruppe (Gruppe B) bei 59,37 Jahren. Frauen in Gruppe A waren bei Erstdiagnose durchschnittlich 56,12 Jahre alt, Frauen in Gruppe B hingegen im Schnitt 53,17 Jahre. Gruppenübergreifend waren die jüngste Studienteilnehmerin 41 Jahre und die älteste Studienteilnehmerin 79 Jahre alt. Hinsichtlich des Alters der Patientinnen und des Alters bei Erstdiagnose bestanden zwischen beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0,61$  bzw.  $p = 0,4$  nach t-Test für unverbundene Stichproben).

Lasergruppe	Variable	n	Min.	Max.	Mittelwert	Standardabweichung
A (Verumlaser)	Alter	17	44	79	61,06	9,66
	Alter bei Erstdiagnose	17	40	73	56,12	8,85
B (Placebolaser)	Alter	19	41	77	59,37	10,16
	Alter bei Erstdiagnose	19	35	75	53,17	11,42

Tab. 06: Demographische Daten der Studienteilnehmerinnen im Überblick

#### 4.1.2 Baseline-Charakteristika: Krankengeschichte

Die multimodale Therapie des Mammakarzinoms, insbesondere chirurgische Verfahren im Rahmen der Operation bzw. die Bestimmung des Nodalstatus, wurde bereits an früherer Stelle näher erläutert (siehe Abschnitt 2.1.3). An dieser Stelle sollen die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Krankengeschichte genauer beschrieben und verglichen werden. Bei rund 65 % der Teilnehmerinnen in der Verumgruppe und bei rund 67 % der Placebogruppe konnte eine

brusterhaltende Therapie durchgeführt werden (vgl. Abb. 17). Eine Ablatio Mammae wurde in beiden Gruppen bei 35 % bzw. 33 % der Patientinnen durchgeführt (vgl. Abb. 17).

Zur Bestimmung des Nodalstatus kam bei einem Viertel der Frauen in Gruppe A die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zum Einsatz (siehe Abb. 18). In Gruppe B wurde dieses Verfahren lediglich bei knapp 8 % der Frauen angewandt. In beiden Gruppen erhielten die Patientinnen mehrheitlich eine axilläre Lymphonodektomie (Axilladisektion). In der Verumgruppe war dies bei 75 % und in der Placebogruppe bei 92 % der Betroffenen der Fall (vgl. Abb. 18).

Hinsichtlich einer erhaltenen Chemotherapie sind die beiden Gruppen nahezu identisch. Vier Fünftel der Frauen in beiden Gruppen erhielten im Rahmen der Therapie eine Chemotherapie, ein Fünftel dagegen nicht (vgl. Abb. 19). Die Mehrheit der Patientinnen wurde zusätzlich bestrahlt (siehe Abb. 20). Lediglich ca. 18 % der Teilnehmerinnen in der Verumgruppe und ca. 11 % in der Placebogruppe erhielten keine zusätzliche Radiatio. Weiterhin erhielt eine große Zahl an Frauen eine antihormonelle Therapie, um das Wachstum hormonempfindlicher Tumorzellen zu blockieren. Lediglich 12,5 % der Patientinnen aus der Verumgruppe und 17,6 % der Patientinnen aus der Placebogruppe erhielten keine antihormonelle Therapie (vgl. Abb. 21).

Abb. 22 gibt zusätzlich Aufschluss über die Häufigkeit der verschiedenen antihormonellen Therapieschemata. Auch im Hinblick auf die vom Lymphödem betroffenen Extremitäten weisen die Gruppen kaum Unterschiede auf (vgl. Abb. 23). Bei knapp 53 % der Patientinnen der Verumgruppe war der rechte Arm betroffen, bei ca. 41 % der linke Arm. In der Placebogruppe war bei 53 % der rechte Arm und bei 42 % der linke Arm betroffen. In jeder Gruppe befand sich zudem eine Patientin, die beidseits Lymphödeme aufwies.

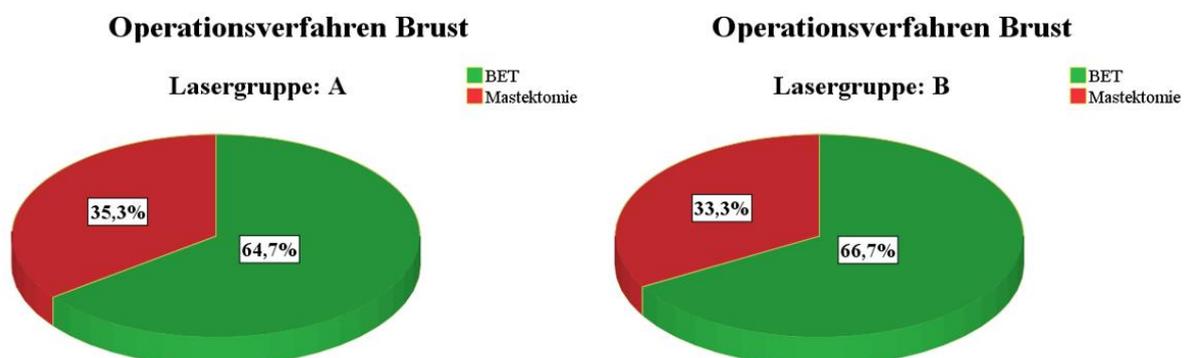


Abb. 17: Baseline-Charakteristika: Operationsverfahren

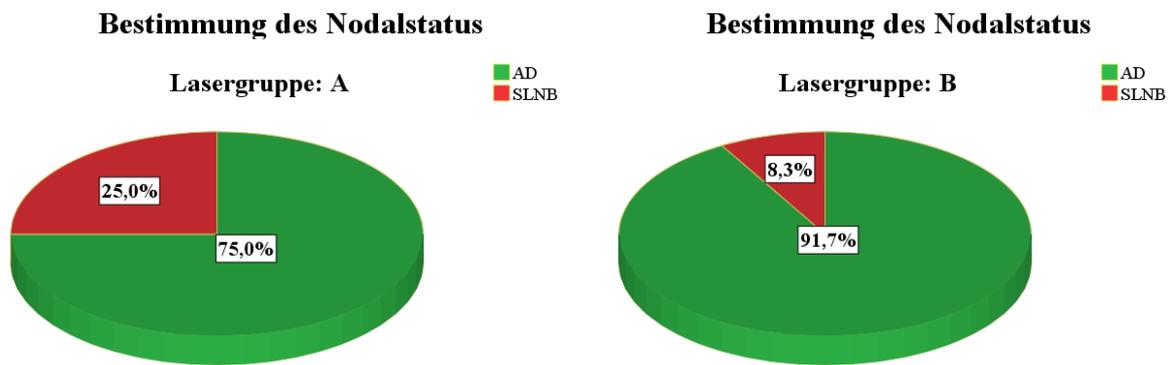


Abb. 18: Baseline-Charakteristika: Bestimmung des Nodalstatus

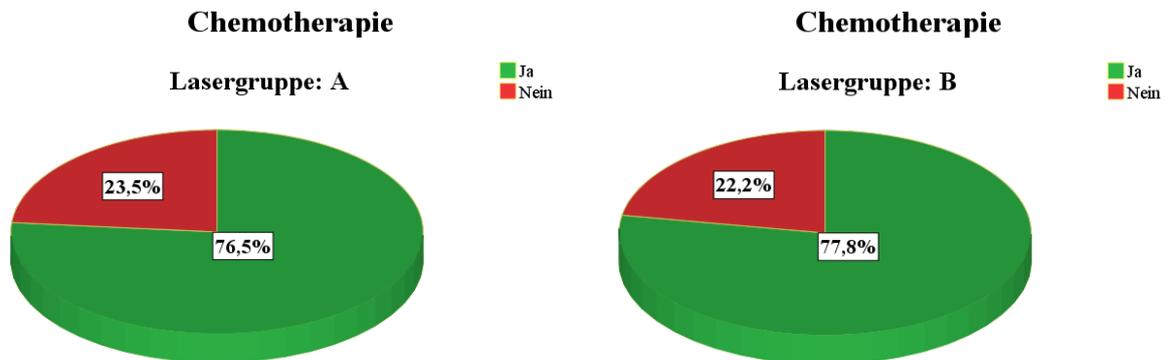


Abb. 19: Baseline-Charakteristika: Chemotherapie

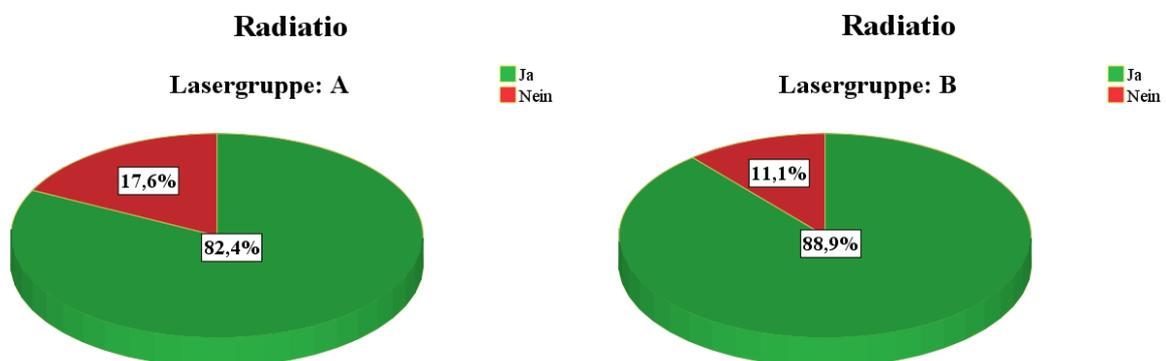


Abb. 20: Baseline-Charakteristika: Radiatio

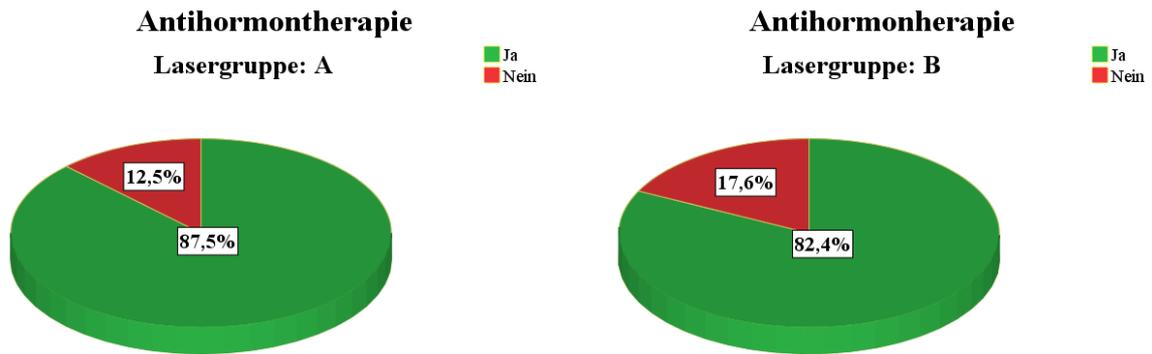


Abb. 21: Baseline-Charakteristika: Antihormonelle Therapie

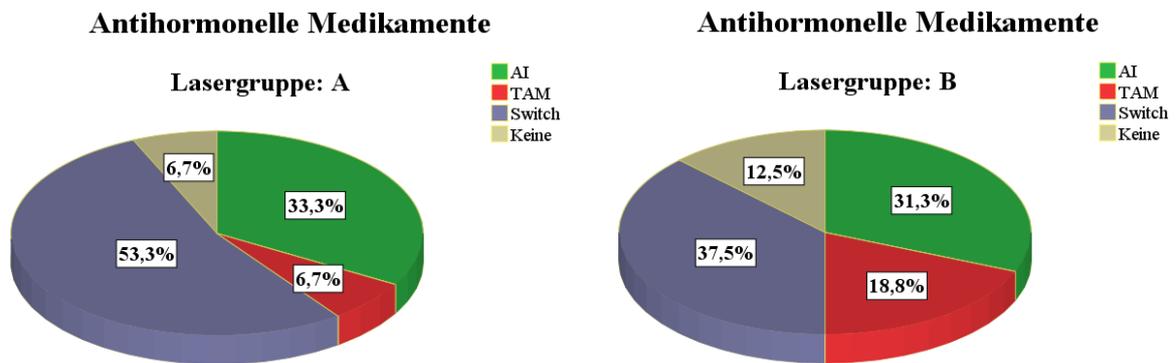


Abb. 22: Baseline-Charakteristika: Medikamente in der Antihormontherapie

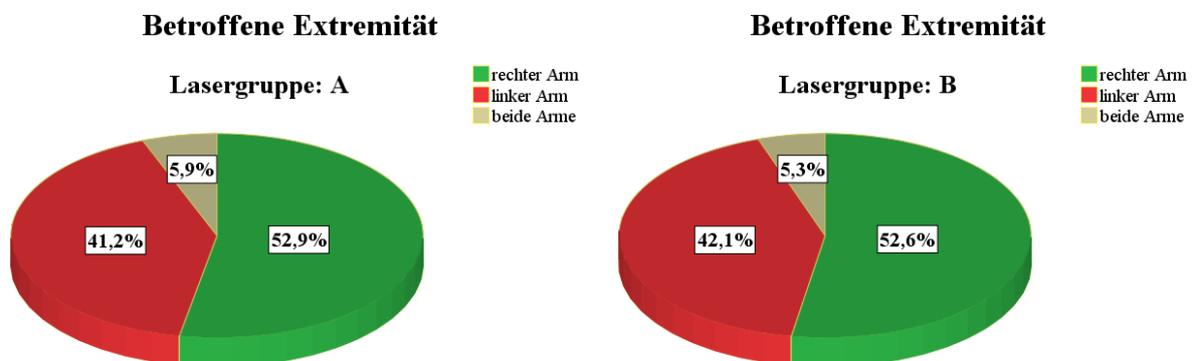


Abb. 23: Baseline-Charakteristika: betroffene Extremität

### 4.1.3 Baseline-Charakteristika: Lebensqualität

Auf die verwendeten Messinstrumente zur Evaluation der Lebensqualität und der Erfassung von Lymphödem relevanten Komplikationen wurde bereits an früher Stelle eingegangen (siehe Abschnitt 3.3.2). Nachfolgend sollen die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer selbst eingeschätzten Lebensqualität zu Studienbeginn genauer beschrieben und verglichen werden (siehe Tab. 07). Es wird nochmals darauf hingewiesen, dass für nicht normalverteilte Daten stets der Median und der zugehörige Interquartilsabstand (engl.: interquartile range, IQR) angegeben wurden. Mit einem Stern („\*“) versehene Statistiken basieren dabei auf verfügbaren Fällen (vgl. Abschnitt 3.5).

	<b>Gruppe A (n=17)</b>	<b>Gruppe B (n=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MQOL Gesamtscore</b> Mean ± SD	6,43 ± 1,27	6,28 ± 1,04	0,69
<b>MDBF Gesamtscore*</b> Mean ± SD	82,75 ± 17,22*	79,88 ± 19,70*	0,66
<b>MDBF „GS Score“**</b> Mean ± SD	28,81 ± 6,03*	28,06 ± 7,25*	0,74
<b>MDBF „WM-Score“**</b> Median (IQR)	27,5 (6)*	25 (8)*	0,33
<b>MDBF „RU-Score“**</b> Mean ± SD	26,75 ± 7,97*	26,35 ± 7,43*	0,88
<b>Schmerzintensität*</b> Median (IQR)	4 (2)*	4 (4)*	0,33
<b>Juckreiz</b> Median (IQR)	1 (3)	1 (2)	0,37
<b>Beeinträchtigung bei alltäglichen Arbeiten</b> Median (IQR)	4 (3)	5 (3)	0,38
<b>Beeinträchtigung der Schlafqualität</b> Mean ± SD	4,65 ± 2,89	4,89 ± 2,90	0,80
<b>Beeinträchtigung im Aussehen (Ästhetik)</b> Mean ± SD	3,94 ± 2,86	4,58 ± 2,75	0,50

Tab. 07: Baseline-Charakteristika: Lebensqualität

Der Median für die Schmerzintensität auf der Faces Pain Scale nach Hicks (siehe Abschnitt 3.3.2.3) lag in beiden Gruppen bei 4. Auffällig war hier vor allem die große Spannweite (R = 10) der angegebenen Werte. Der Median für die Beeinträchtigung durch das Lymphödem bei alltäglichen Arbeiten lag in der Verumgruppe bei 4, in der Placebogruppe

hingegen bei 5. Der Wert für die Beeinträchtigung der Schlafqualität und des Aussehens durch das Lymphödem lag in Gruppe A durchschnittlich bei 4,65 und 3,94 bzw. in Gruppe B bei 4,89 und 4,58. Erstaunlich niedrig waren hingegen die Werte für den Juckreiz an der betroffenen Extremität. In beiden Gruppen findet sich ein Median von 1. Vergleicht man die beiden Gruppen bezüglich der Gesamtscores der weiteren Fragebögen, sind die Unterschiede ebenfalls nur sehr gering. Mit durchschnittlich 82,75 Punkten liegt der Gesamtscore des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (siehe Abschnitt 3.3.2.1) in Gruppe A 2,87 Punkte über dem Wert der Gruppe B. Der Gesamtscore des McGill Lebensqualitätsfragebogens (siehe Abschnitt 3.3.2.2) ist in der Placebogruppe ebenfalls minimal geringer. Hier erreichten die Teilnehmerinnen mit 6,28 Punkten durchschnittlich 0,15 Punkte weniger als in der Verumgruppe.

Hinsichtlich der erhobenen subjektiven Parameter bestanden zwischen beiden Gruppen zu Studienbeginn keine statistisch signifikanten Unterschiede (t-Test für unverbundene Stichproben bzw. Mann-Whitney-U-Test). Die p-Werte für die jeweiligen Tests sind ebenfalls direkt aus Tab. 07 ersichtlich.

#### **4.1.4 Baseline-Charakteristika: Griffstärke, Armvolumina und Hautdicke**

Vor der ersten Laserbehandlung wurde bei jeder Teilnehmerin mittels Hand-Dynamometer die Griffstärke in Kilogramm an beiden Armen gemessen. Zusätzlich wurden die Volumina beider Extremitäten, sowie die Subkutis und Kutisdicke am Ober- und Unterarm bestimmt. Die Armvolumina sind in  $\text{cm}^3$  angegeben, die Hautschichtendicken hingegen in Millimetern. In der Verumgruppe lag die mediane Griffstärke an der vom Lymphödem betroffenen Extremität bei 20 Kilogramm und somit 3,17 Kilogramm unter der durchschnittlichen Griffstärke am gesunden Arm. In der Placebogruppe hingegen betrug die mediane Griffstärke der betroffenen Extremität zu Studienbeginn 21,7 Kilogramm. Hinsichtlich der Griffstärke an beiden Armen bestand zwischen beiden Gruppen zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied (t-Test für unverbundene Stichproben bzw. Mann-Whitney-U-Test). Die genauen p-Werte sind aus Tab. 08 ersichtlich.

Zur Beurteilung der Effektivität hinsichtlich des Armvolumens im Studienverlauf ist die Differenz der Armvolumina von besonderer Bedeutung (vgl. Abschnitt 3.3.3). Zu Studienbeginn lag die mediane Armvolumendifferenz in Gruppe A bei  $91,63 \text{ cm}^3$  und in Gruppe B knapp  $69 \text{ cm}^3$  höher bei  $160,46 \text{ cm}^3$ . Eine Besonderheit fand sich zu Studienbeginn im Rahmen der Messungen der Hautschichtendicke. Bedingt durch die pathophysiologischen

Vorgänge im Rahmen der Erkrankung kommt es wie bereits an früherer Stelle erwähnt häufig zu Verdickungen der betroffenen Extremität (vgl. Abschnitt 2.2.1). Dieses klinische Phänomen wird durch die erhobenen Daten in der Verumgruppe untermauert. Alle gemessenen Hautschichten (Subkutis und Kutisdicke an Ober- und Unterarm) am betroffenen Arm sind hier im Vergleich zur kontralateralen nicht betroffenen Extremität deutlich dicker. Bemerkenswerterweise trifft dies für die Placebogruppe nicht uneingeschränkt zu. Die mediane Subkutisdicke am betroffenen Oberarm liegt hier bei 2,7 mm und ist somit gleich der im Median angegebenen Subkutisdicke der nicht betroffenen Extremität. Allerdings unterscheiden sich auch hier die Gruppen weder bezüglich der Armvolumina noch bezüglich der Hautschichtendicken zu Studienbeginn statistisch signifikant.

	<b>Gruppe A (n=17)</b>	<b>Gruppe B (n=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Griffstärke - betroffener Arm</b> Median (IQR)	20 (7,7)	21,7 (4,5)	0,74
<b>Griffstärke - nicht betroffener Arm</b> Mean $\pm$ SD	23,17 $\pm$ 5,03	23,85 $\pm$ 4,69	0,68
<b>Armvolumen rechter Arm gesamt</b> Median (IQR)	1756,19 (636,34)	1844,12 (828,16)	
<b>Armvolumen linker Arm gesamt</b> Median (IQR)	1827,53 (545,70)*	1866,68 (847,99)	
<b>Armvolumendifferenz</b> Median (IQR)	91,63 (368,18)*	160,46 (298,67)	0,13
<b>Subkutisdicke - betroffener Oberarm</b> Median (IQR)	3 (3,4)*	2,7 (7,7)*	0,40
<b>Subkutisdicke - betroffener Unterarm</b> Median (IQR)	3,1 (4,9)*	2,4 (4,1)*	0,48
<b>Kutisdicke - betroffener Oberarm</b> Median (IQR)	1,2 (0,7)*	1,0 (0,9)*	0,15
<b>Kutisdicke - betroffener Unterarm</b> Median (IQR)	1,2 (0,6)*	1,15 (0,9)*	0,71
<b>Subkutisdicke – nicht betroffener Oberarm</b> Median (IQR)	3 (3,4)*	2,7 (7,7)*	0,40
<b>Subkutisdicke – nicht betroffener Unterarm</b> Mean $\pm$ SD	3,1 (4,9)*	2,4 (4,1)*	0,48
<b>Kutisdicke – nicht betroffener Oberarm</b> Mean $\pm$ SD	1,2 (0,7)*	1,0 (0,9)*	0,15
<b>Kutisdicke – nicht betroffener Unterarm</b> Mean $\pm$ SD	1,2 (0,6)*	1,15 (0,9)*	0,71

Tab. 08: Baseline-Charakteristika: Handkraft [kg], Armvolumina [cm<sup>3</sup>] und Hautschichtendicke [mm]

## 4.2 Beschreibung der Veränderungen im Studienverlauf

Auf die Zeitpunkte der einzelnen Messungen wurde bereits an früherer Stelle detailliert eingegangen (siehe Abschnitt 3.3.1). Die folgenden Kapitel dienen der genaueren, rein deskriptiven Beschreibung der Entwicklung und Veränderungen der jeweiligen Parameter im Studienverlauf. Für die Ergebnisse der angewandten GEE-Modelle wird auf Abschnitt 4.3 verwiesen. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass für den Gruppenvergleich ausschließlich zu Studienbeginn t-Tests für unverbundene Stichproben (bzw. falls nötig der Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt wurden. Das Ausmaß der Alphafehler-Kumulierung kann so reduziert werden. Die weitere Prüfung der erhaltenen Ergebnisse auf statistische Signifikanz im weiteren Studienverlauf wird wie bereits erwähnt durch die GEE-Modelle abgedeckt.

### 4.2.1 Veränderungen der Lebensqualität nach Laserbehandlung

In beiden Gruppen kam es zu einer Reduktion der angegebenen medianen Schmerzintensität zum Zeitpunkt „M2“, also unmittelbar nach der letzten erfolgten Laserbehandlung. Sowohl in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe sank der mediane Wert zu diesem Zeitpunkt von 4 auf 2 Punkte. Erfreulicherweise blieb die mediane Schmerzintensität in beiden Gruppen über die folgenden acht Wochen („M3“ bis „M4“) stabil, allerdings bei unterschiedlichem Interquartilsabstand. Der geringste Interquartilsabstand in Gruppe A findet sich zum Zeitpunkt „M4“, in Gruppe B hingegen bereits unmittelbar nach Abschluss der Behandlung. Bemerkenswert ist auch, dass der Wert in Gruppe A drei Monate nach Abschluss der Therapie („M5“) wieder auf seinen Ausgangswert anstieg, während er in der Placebogruppe bis dato kontinuierlich auf dem gleichen Niveau verblieb.

	<b>Gruppe A (n=17)</b>	<b>Gruppe B (n=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Schmerzintensität M1</b> Median (IQR)	4 (2)*	4 (4)*	0,33
<b>Schmerzintensität M2</b> Median (IQR)	2 (6)*	2 (2)*	
<b>Schmerzintensität M3</b> Median (IQR)	2 (6)*	2 (3)*	
<b>Schmerzintensität M4</b> Median (IQR)	2 (2,5)*	2 (6)*	
<b>Schmerzintensität M5</b> Median (IQR)	4 (4)*	2 (6)*	

Tab. 09: Schmerzintensität der betroffenen Extremität im Studienverlauf

Der in beiden Gruppen im Median angegebene Juckreiz veränderte sich über die einzelnen Messzeitpunkte hinweg kaum. Er bleibt bis auf die Zeitpunkte „M4“ und „M5“ in der Placebogruppe kontinuierlich bei 1.

	<b>Gruppe A (n=17)</b>	<b>Gruppe B (n=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Juckreiz M1</b> Median (IQR)	1 (3)	1 (2)	0,37
<b>Juckreiz M2</b> Median (IQR)	1 (1)*	1 (2)	
<b>Juckreiz M3</b> Median (IQR)	1 (2)*	1 (1)*	
<b>Juckreiz M4</b> Median (IQR)	1 (1,5)*	2 (2)*	
<b>Juckreiz M5</b> Median (IQR)	1 (1)*	1,5 (4)*	

Tab. 10: Juckreiz der betroffenen Extremität im Studienverlauf

Bei der Beeinträchtigung der Schlafqualität durch das Lymphödem kam es ebenfalls in beiden Gruppen zum Zeitpunkt „M2“ nur zu minimalen Veränderungen der durchschnittlich angegebenen Werte. Weiterhin gilt es zu beachten, dass zum Zeitpunkt „M4“ in beiden Gruppen keine symmetrisch verteilten Daten mehr vorliegen.

	<b>Gruppe A (n=17)</b>	<b>Gruppe B (n=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Beeinträchtigungen der Schlafqualität M1</b> Mean ± SD	4,65 ± 2,89	4,89 ± 2,90	0,80
<b>Beeinträchtigungen der Schlafqualität M2</b> Mean ± SD	4,69 ± 2,72*	4,58 ± 2,85	
<b>Beeinträchtigungen der Schlafqualität M3</b> Mean ± SD	4,77 ± 2,92*	4,44 ± 2,66*	
<b>Beeinträchtigungen der Schlafqualität M4</b> Median (IQR)	5 (6)*	4 (6)*	
<b>Beeinträchtigungen der Schlafqualität M5</b> Median (IQR)	6 (4)*	3,5 (5)*	

Tab. 11: Beeinträchtigung der Schlafqualität durch das Lymphödem im Studienverlauf

Bezüglich der Beeinträchtigung des Aussehens bzw. der Ästhetik durch das Lymphödem an der betroffenen Extremität lässt sich kein einheitlicher Trend feststellen. Während der angegebene Wert in der Verumgruppe unmittelbar nach der letzten Laserbehandlung im

Schnitt sogar 0,8 Punkte höher lag als vor der Therapie, fiel er in der Placebogruppe um 0,63 Punkte. Vier Wochen nach Abschluss der Therapie stieg er in dieser Gruppe um 1,27 Punkte auf durchschnittlich 5,22 Punkte und liegt damit über dem Baseline-Wert. In der Verumgruppe lag der Wert jederzeit über dem zum Studienbeginn ermittelten Wert.

	<b>Gruppe A (n=17)</b>	<b>Gruppe B (n=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Beeinträchtigungen im Aussehen M1</b> Mean ± SD	3,94 ± 2,86	4,58 ± 2,75	0,50
<b>Beeinträchtigungen im Aussehen M2</b> Mean ± SD	4,75 ± 3,15*	3,95 ± 2,81	
<b>Beeinträchtigungen im Aussehen M3</b> Mean ± SD	4,00 ± 2,88*	5,22 ± 3,28*	
<b>Beeinträchtigungen im Aussehen M4</b> Mean ± SD	4,38 ± 2,63*	5,22 ± 3,09*	
<b>Beeinträchtigungen im Aussehen M5</b> Mean ± SD	4,55 ± 2,77*	4,29 ± 2,46*	

Tab. 12: Beeinträchtigung im Aussehen durch das Lymphödem im Studienverlauf

Für die Beeinträchtigung bei alltäglichen Arbeiten durch das Lymphödem lässt sich in der Verumgruppe ebenso keine klare Tendenz erkennen. Während unmittelbar nach der Lasertherapie der im Median angegebene Wert sogar um 1,5 Punkte anstieg, blieb er in der Placebogruppe bis zum Zeitpunkt „M5“ kontinuierlich bei 5 Punkten. In der Verumgruppe sank die mediane Beeinträchtigung bei alltäglichen Arbeiten durch das Lymphödem zu keinem Zeitpunkt unter den Ausgangswert.

	<b>Gruppe A (n=17)</b>	<b>Gruppe B (n=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Beeinträchtigungen im Alltag M1</b> Median (IQR)	4 (3)	5 (3)	0,38
<b>Beeinträchtigungen im Alltag M2</b> Median (IQR)	5,5 (5)*	5 (4)	
<b>Beeinträchtigungen im Alltag M3</b> Median (IQR)	4 (5)*	5 (5)*	
<b>Beeinträchtigungen im Alltag M4</b> Median (IQR)	5 (6)*	5 (5)*	
<b>Beeinträchtigungen im Alltag M5</b> Median (IQR)	4 (3)*	3 (5)*	

Tab. 13: Beeinträchtigung im Alltag durch das Lymphödem im Studienverlauf

Die durchschnittlich erreichte Gesamtpunktzahl nach Bearbeitung des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens stieg in Gruppe A nach Abschluss der Therapie um 2,75 Punkte auf 85,5 Punkte an. In der Vergleichsgruppe war hingegen ein leichter Abfall um 0,13 Punkte auf durchschnittlich 79,75 Punkte zu beobachten. Mit Ausnahme des Messzeitpunkts „M3“ blieb die durchschnittlich erreichte Punktzahl in der Verumgruppe konstant über 80 Punkten, allerdings lag sie nur zum Zeitpunkt „M2“ über dem Baseline-Wert. In der Placebogruppe finden sich mit einer Ausnahme („M3“) nur Werte, die unterhalb des Ausgangswertes liegen. Die Veränderung der erzielten Ergebnisse in den drei Subskalen des MDBF sind Tab. 15 zu entnehmen.

	<b>Gruppe A (n=17)</b>	<b>Gruppe B (n=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MDBF Gesamtscore M1</b> Mean ± SD	82,75 ± 17,22*	79,88 ± 19,70*	0,66
<b>MDBF Gesamtscore M2</b> Mean ± SD	85,50 ± 15,09*	79,75 ± 15,70*	
<b>MDBF Gesamtscore M3</b> Mean ± SD	78,55 ± 17,37*	81,00 ± 11,97*	
<b>MDBF Gesamtscore M4</b> Mean ± SD	80,23 ± 21,52*	74,80 ± 16,93*	
<b>MDBF Gesamtscore M5</b> Mean ± SD	81,09 ± 23,05*	76,33 ± 15,54*	

Tab. 14: MDBF: Lebensqualität im Studienverlauf

	<b>Gruppe A (n=17)</b>	<b>Gruppe B (n=19)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MDBF Skala "Gute-Schlechte Stimmung" M1</b> Mean ± SD	28,81 ± 6,03*	28,06 ± 7,25*	0,74
<b>MDBF Skala "Gute-Schlechte Stimmung" M2</b> Mean ± SD	29,71 ± 5,91*	28,43 ± 5,58*	
<b>MDBF Skala "Gute-Schlechte Stimmung" M3</b> Mean ± SD	27,18 ± 7,65*	29,44 ± 5,54*	
<b>MDBF Skala "Gute-Schlechte Stimmung" M4</b> Mean ± SD	28,08 ± 8,36*	26,40 ± 7,12*	
<b>MDBF Skala "Gute-Schlechte Stimmung" M5</b> Mean ± SD	27,64 ± 8,34*	26,75 ± 5,54*	
<b>MDBF Skala "Wachheit-Müdigkeit"</b>			
<b>M1</b> Median (IQR)	27,5 (6)*	25 (8)*	0,33
<b>M2</b> Mean ± SD	27,85 ± 4,76*	25,31 ± 6,99*	
<b>M3</b> Mean ± SD	25,91 ± 5,73*	25,00 ± 5,02*	
<b>M4</b> Median (IQR)	24 (10)*	23 (5)*	
<b>M5</b> Median (IQR)	25 (13)*	24 (7)*	
<b>MDBF Skala "Ruhe-Unruhe"</b>			
<b>M1</b> Mean ± SD	26,75 ± 7,97*	26,35 ± 7,43*	0,88
<b>M2</b> Mean ± SD	27,92 ± 6,01*	26,00 ± 5,26*	
<b>M3</b> Mean ± SD	25,45 ± 6,20*	26,56 ± 4,22*	
<b>M4</b> Mean ± SD	25,62 ± 8,19*	24,80 ± 7,19*	
<b>M5</b> Mean ± SD	26,00 ± 8,67*	24,92 ± 7,15*	

Tab. 15: MDBF Subskalen: Lebensqualität im Studienverlauf

Bis vier Wochen nach Erhalt der letzten Laserung stieg der durchschnittlich erreichte Wert nach Bearbeitung des McGill Quality of Life Questionnaire in der Verumgruppe kontinuierlich an. Im Schnitt erreichten die Teilnehmerinnen zum Messzeitpunkt „M3“ 0,57 Punkte mehr als zu Beginn der Studie.

	Gruppe A (n=17)	Gruppe B (n=19)	p-Wert
McGill Quality of Life Questionnaire M1 Mean ± SD	6,43 ± 1,27	6,28 ± 1,04	0,69
McGill Quality of Life Questionnaire M2 Mean ± SD	6,83 ± 1,52*	5,90 ± 0,9*	
McGill Quality of Life Questionnaire M3 Mean ± SD	7,00 ± 1,73*	6,77 ± 1,22*	
McGill Quality of Life Questionnaire M4 Mean ± SD	6,65 ± 1,70*	6,00 ± 1,10*	
McGill Quality of Life Questionnaire M5 Mean ± SD	6,58 ± 2,12*	6,28 ± 1,30*	

Tab. 16: McGill Quality of Life Questionnaire: Lebensqualität im Studienverlauf

Selbst zwölf Wochen nach Abschluss der Therapie war die erzielte Gesamtpunktzahl noch höher als bei der Baseline-Befragung. Die erzielten Ergebnisse in der Vergleichsgruppe lagen, mit Ausnahme des Zeitpunkts „M3“, unter oder auf dem Niveau des zu Studienbeginn erzielten Wertes. Zur Verdeutlichung der oben beschriebenen Entwicklung wurde zusätzlich eine graphische Darstellung für die ermittelte Lebensqualität sowie die Handkraft beider Extremitäten gewählt.

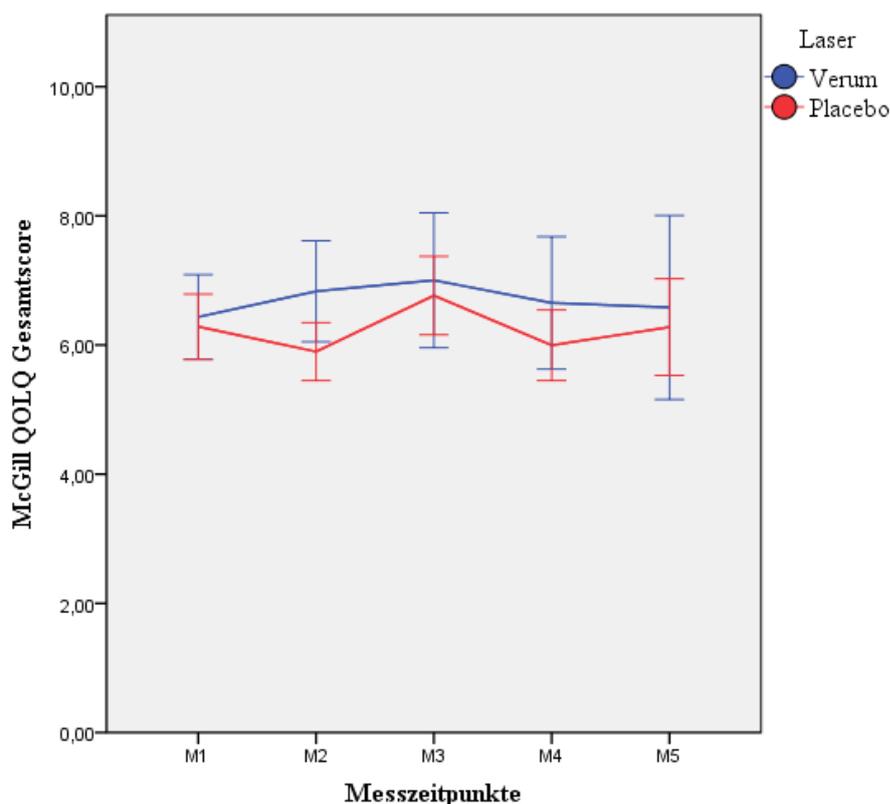


Abb. 24: McGill Quality of Life Questionnaire: Lebensqualität im Studienverlauf

Da sich die Fehlerbalken (95 % Konfidenzintervall) bei gleichen (oder fast gleichen) Stichprobengrößen zu allen Zeitpunkten überlappen, kann das Ergebnis als nicht statistisch signifikant angesehen werden ( $p$ -Wert  $> 0,05$ ) [16]. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der durchgeführten statistischen Tests.

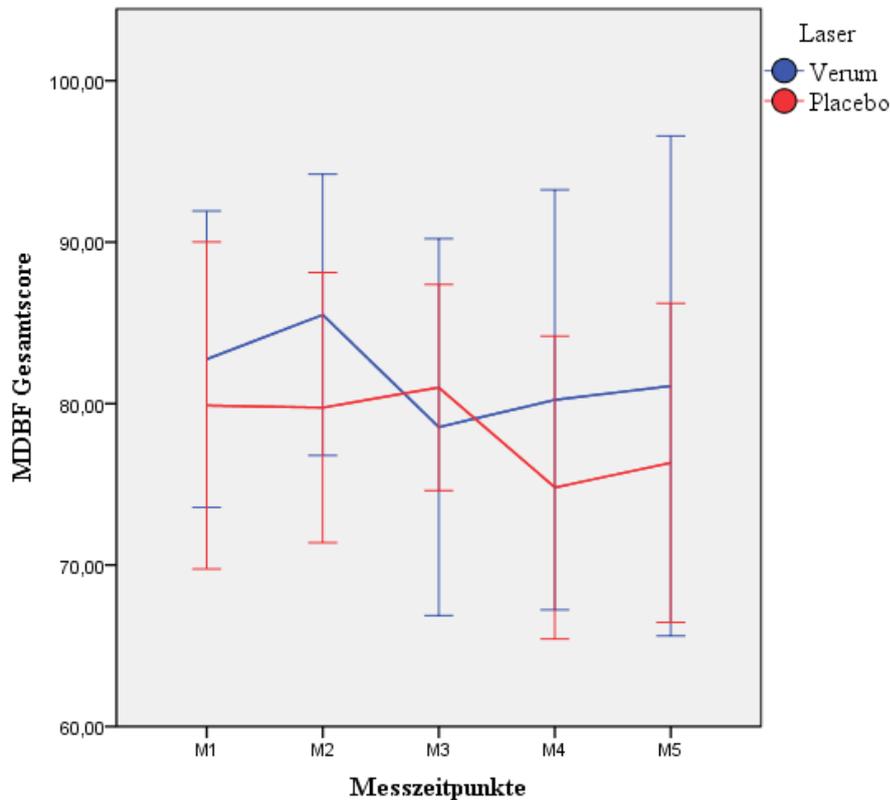


Abb. 25: Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen: Lebensqualität im Studienverlauf

#### 4.2.2 Veränderungen der Griffstärke nach Laserbehandlung

Es wird darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt „M1“ in der Placebogruppe keine symmetrische Verteilung (Normalverteilung) der Werte vorhanden war. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde deshalb in der Verumgruppe zusätzlich der Median angegeben. Die durchschnittlich gemessene Handkraft am betroffenen Arm nahm in der Verumgruppe bis zum Messzeitpunkt „M4“ kontinuierlich zu. Nach Abschluss der Therapie lag im Vergleich zu Studienbeginn allerdings nur eine marginale durchschnittliche Steigerung um 0,04 kg der Handkraft vor. Ein größerer Sprung war hingegen zwischen den Zeitpunkten „M2“ und „M3“ zu beobachten. Alle erhobenen Durchschnittswerte liegen über den zu Studienbeginn erhobenen Ausgangswerten. Die durchschnittliche Handkraft zum Zeitpunkt „M1“ betrug in der Placebogruppe 20,7 Kilogramm. Allerdings ist dieser Wert mit Vorsicht zu genießen, da eine leicht schiefe Verteilung der Werte vorliegt. Wie in Gruppe A ist auch hier eine deutliche

Zunahme der durchschnittlichen Handkraft zu verzeichnen, insbesondere zwischen den Zeitpunkten „M2“ und „M3“ fand sich eine durchschnittliche Zunahme von knapp zwei Kilogramm.

	<b>Gruppe A (n=16)</b>	<b>Gruppe B (n=17)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Griffstärke - betroffener Arm M1</b> Mean ± SD / Median (IQR)	21,38 ± 5,98 / 20 (7,7)	21,7 (4,5)	0,74
<b>Griffstärke - betroffener Arm M2</b> Mean ± SD	21,42 ± 4,66*	22,88 ± 5,31*	
<b>Griffstärke - betroffener Arm M3</b> Mean ± SD	22,83 ± 4,80*	24,74 ± 5,40*	
<b>Griffstärke - betroffener Arm M4</b> Mean ± SD	24,26 ± 4,93*	23,56 ± 6,11*	
<b>Griffstärke - betroffener Arm M5</b> Mean ± SD	23,65 ± 3,98*	24,91 ± 5,78*	

Tab. 17: Griffstärke [kg] der betroffenen Extremität im Studienverlauf

Die Griffstärke der nicht betroffenen Extremität nahm in der Verumgruppe nach der Behandlungsphase leicht um durchschnittlich 0,08 Kilogramm ab. In der Placebogruppe war hingegen eine deutliche Kraftzunahme zu verzeichnen. Unmittelbar nach Abschluss der Therapie war bereits eine Differenz von mehr als einem Kilogramm zu beobachten. Die durchschnittlich ermittelte Handkraft am nicht betroffenen Arm war in Gruppe A, mit Ausnahme der Zeitpunkte „M2“ und „M3“, immer höher als zu Studienbeginn. In der Placebogruppe sank die die Griffstärke zu keinem Zeitpunkt unter den Ausgangswert.

	<b>Gruppe A (n=16)</b>	<b>Gruppe B (n=18)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Griffstärke - nicht betroffener Arm M1</b> Mean ± SD	23,17 ± 5,03	23,85 ± 4,69	0,68
<b>Griffstärke - nicht betroffener Arm M2</b> Mean ± SD	23,09 ± 5,33*	24,98 ± 6,34*	
<b>Griffstärke - nicht betroffener Arm M3</b> Mean ± SD	22,11 ± 4,06*	24,88 ± 5,34*	
<b>Griffstärke - nicht betroffener Arm M4</b> Mean ± SD	23,39 ± 3,93*	24,05 ± 5,90*	
<b>Griffstärke - nicht betroffener Arm M5</b> Mean ± SD	23,30 ± 4,00*	25,34 ± 5,82*	

Tab. 18: Griffstärke [kg] der nicht betroffenen Extremität im Studienverlauf

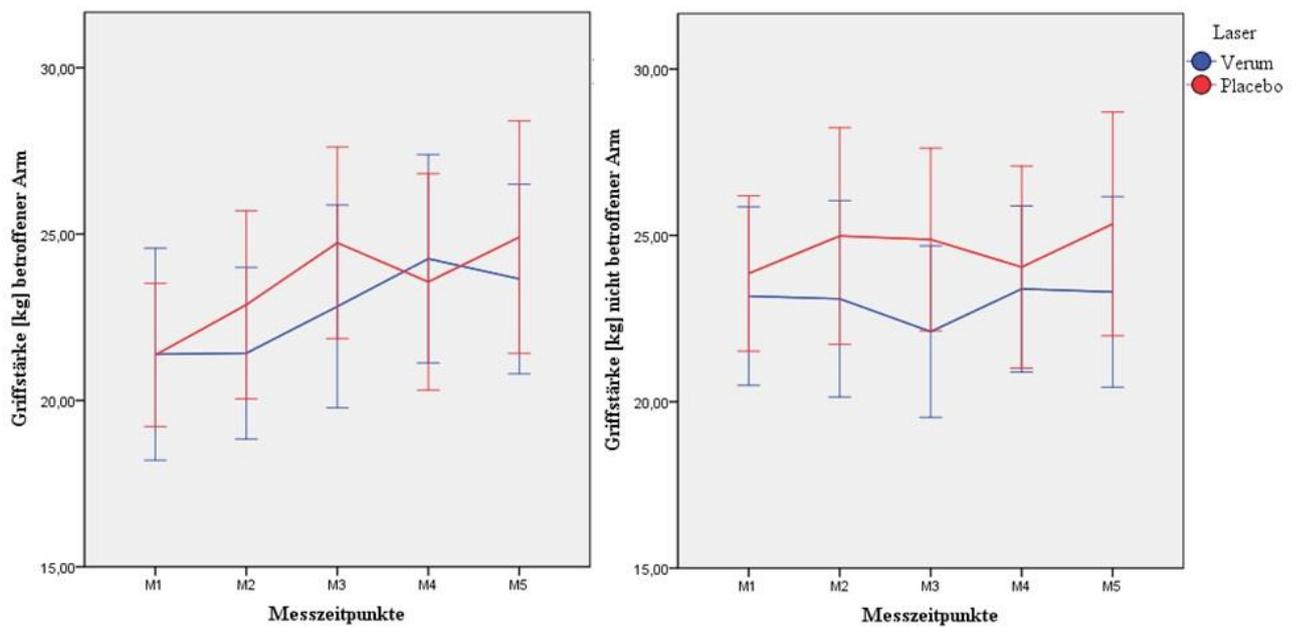


Abb. 26: Griffstärke [kg] beider Extremitäten im Studienverlauf

#### 4.2.3 Veränderungen der Armvolumina nach Laserbehandlung

In beiden Gruppen war eine Reduktion der medianen Armvolumendifferenz zu verzeichnen. Unmittelbar nach Abschluss der Therapie betrug diese in Gruppe A zum Zeitpunkt „M2“ knapp 83 cm<sup>3</sup>, in Gruppe B 84 cm<sup>3</sup>. Im Vergleich zu den bei Studienbeginn erhobenen Daten entspricht dies einer medianen Reduktion von 8,64 cm<sup>3</sup> in der Verumgruppe. In der Placebogruppe fällt diese Differenz mit 76,43 cm<sup>3</sup> deutlicher aus.

	Gruppe A (n=18)	Gruppe B (n=18)	p-Wert
<b>Armvolumen rechter Arm gesamt M1</b> Median (IQR)	1756,19 (636,34)	1844,12 (828,16)	
<b>Armvolumen linker Arm gesamt M1</b> Median (IQR)	1827,53 (545,70)*	1866,68 (847,99)	
<b>Armvolumendifferenz M1</b> Median (IQR)	91,63 (368,18)*	160,46 (298,67)	0,13
<b>Armvolumen rechter Arm gesamt M2</b> Median (IQR)	1516,42 (485,18)*	1744,60 (1207,03)*	
<b>Armvolumen linker Arm gesamt M2</b> Median (IQR)	1685,21 (397,96)*	1677,33 (857,60)*	
<b>Armvolumendifferenz M2</b> Median (IQR)	82,99 (328,41)*	84,03 (351,97)*	

Tab. 19: Armvolumendifferenz [cm<sup>3</sup>] der Extremitäten im Studienverlauf

#### 4.2.4 Veränderungen der Hautdicke nach Laserbehandlung

Erstaunlicherweise wurden an der betroffenen Extremität für die mediane Dicke von Subkutis (an Oberarm und Unterarm) sowie für die Kutisdicke am Unterarm unmittelbar nach Abschluss der letzten Behandlung höhere Werte als zu Studienbeginn gemessen. Dies trifft sowohl für die Verumgruppe als auch für die Placebogruppe zu. Auffallend war hier v. a. die mediane Zunahme der Subkutisdicke am Oberarm und Unterarm von 0,7 mm bzw. 0,4 mm in Gruppe A. In Gruppe B fiel diese mit 0,6 mm bzw. 0,5 mm ähnlich aus.

	<b>Gruppe A (n=16)</b>	<b>Gruppe B (n=16)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Subkutisdicke - betroffener Oberarm M1</b> Median (IQR)	3 (3,4)*	2,7 (7,7)*	0,40
<b>Subkutisdicke - betroffener Unterarm M1</b> Median (IQR)	3,1 (4,9)*	2,4 (4,1)	0,48
<b>Kutisdicke - betroffener Oberarm M1</b> Median (IQR)	1,2 (0,7)	1,0 (0,9)	0,15
<b>Kutisdicke - betroffener Unterarm M1</b> Median (IQR)	1,2 (0,6)	1,15 (0,9)	0,71
<b>Subkutisdicke - betroffener Oberarm M2</b> Median (IQR)	3,7 (3,3)*	3,3 (5,9)	
<b>Subkutisdicke - betroffener Unterarm M2</b> Median (IQR)	3,5 (2,9)*	2,9 (2,8)	
<b>Kutisdicke - betroffener Oberarm M2</b> Median (IQR)	1,3 (0,8)*	1,1 (0,5)	
<b>Kutisdicke - betroffener Unterarm M2</b> Median (IQR)	1,1 (0,8)*	1,05 (0,8)	

Tab. 20: Hautschichtendicke [mm] der betroffenen Extremität im Studienverlauf

Die gleiche Beobachtung konnte ebenso bei der nicht betroffenen Extremität gemacht werden. Fast ausnahmslos liegt die mediane Dicke der gemessenen Hautschichten sowohl am Oberarm als auch am Unterarm meist deutlich über den zum Zeitpunkt „M1“ ermittelten Werten. Insbesondere die mediane Zunahme der Subkutisdicke am nicht betroffenen Oberarm in der Gruppe A wirft Fragen auf.

	<b>Gruppe A (n=16)</b>	<b>Gruppe B (n=16)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Subkutisdicke – nicht betroffener Oberarm M1</b> Median (IQR)	2,8 (2,7)*	3,0 (5,9)	0,91
<b>Subkutisdicke – nicht betroffener Unterarm M1</b> Median (IQR)	2,55 (3,2)*	2,4 (3,7)	0,51
<b>Kutisdicke – nicht betroffener Oberarm M1</b> Median (IQR)	1,1 (0,6)*	0,9 (0,7)	0,27
<b>Kutisdicke – nicht betroffener Unterarm M1</b> Median (IQR)	1,0 (0,4)*	0,9 (0,6)	0,32
<b>Subkutisdicke – nicht betroffener Oberarm M2</b> Median (IQR)	3,9 (2,6)*	3,7 (3,1)	
<b>Subkutisdicke – nicht betroffener Unterarm M2</b> Median (IQR)	4,5 (3,4)*	3,3 (3,3)	
<b>Kutisdicke – nicht betroffener Oberarm M2</b> Median (IQR)	1,2 (0,6)*	0,9 (0,4)	
<b>Kutisdicke – nicht betroffener Unterarm M2</b> Median (IQR)	1,0 (0,6)*	1,0 (0,4)	

Tab. 21: Hautschichtendicke [mm] der nicht betroffenen Extremität im Studienverlauf

### 4.3 Ergebnisse der angewandten GEE-Analyse

Wie bereits in Abschnitt 3.5.3 verdeutlicht wurde, wird die jeweilige Zielvariable durch folgende Geradengleichung beschrieben:

$$y = m * x + c$$

Der y-Achsenabschnitt „c“ sowie der entsprechende Regressionskoeffizient sind dabei für die untersuchten Zielvariablen direkt aus den einzelnen Tabellen abzulesen. Die Lasergruppe (Lasergruppe „A“ bzw. Verumlaser vs. Lasergruppe „B“ bzw. Placebolaser“) stellt in diesem Fall die kategoriale Einflussvariable dar. Diese kann somit nur die Werte „0“ bzw. „1“ annehmen. Die Zielvariable zeigt den mittleren Effekt der niedrigenergetischen Lasertherapie auf den untersuchten Parameter über die wiederholten Messungen hinweg.

Dies soll im Folgenden exemplarisch an den Ergebnissen der GEE-Analyse des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens verdeutlicht werden. Die in der Tabelle enthaltenen Parameterschätzer werden in die Geradengleichung der Zielvariablen eingesetzt.

Dabei wird für den y-Achsenabschnitt in den folgenden Tabellen der eher gebräuchliche Begriff „Konstante“ verwendet.

	<b>Regressions- koeffizient</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>95 % Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Konstante</b>	79,019	4,268	70,654 bis 87,384	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	0,076	5,430	-10,567 bis 10,720	0,988

Tab. 22: GEE-Analyse: mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Für Patientinnen in der Placebogruppe ( $x = 1$ ) erhält man für den mittleren Effekt der niedrig energetischen Lasertherapie auf die mit dem MDBF ermittelte Lebensqualität folgenden Wert:

$$y = 0,076 * 1 + 79,01$$

Patientinnen der Placebogruppe haben also über die gesamte Studie hinweg eine mit dem MDBF ermittelte durchschnittliche Lebensqualität von 79,086 Punkten. Für Patientinnen in der Verumgruppe ( $x = 0$ ) erhält man für den mittleren Effekt der niedrig energetischen Lasertherapie auf die mit dem MDBF ermittelte Lebensqualität folgenden Wert:

$$y = 0,076 * 0 + 79,01$$

Patientinnen der Verumgruppe haben also über die gesamte Studie hinweg eine mit dem MDBF ermittelte durchschnittliche Lebensqualität von 79,01 Punkten. Der Regressionskoeffizient gibt also die durchschnittliche Differenz zwischen den beiden Gruppen wieder. Weiterhin zeigt Tab. 22 auch die entsprechenden 95 % Konfidenzintervalle und den p-Wert der durchgeführten statistischen Methode. Dabei bezieht sich der p-Wert selbst auf den Regressionskoeffizienten und somit auf die intergrupale Differenz. Da der p-Wert deutlich größer als 0,05 ist, wird die Alternativhypothese abgelehnt und folglich die Nullhypothese beibehalten. Es gibt statistisch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des „globalen Effektes“ der LLLT auf die mit dem MDBF ermittelte Lebensqualität. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 wäre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen anzunehmen, d. h. „global“ wäre ein „Unterschied“ zwischen den ermittelten Werten beider Gruppen bzw. der ermittelten Differenz vorhanden.

Nachfolgend sollen die Ergebnisse der weiteren GEE-Analysen für alle untersuchten Parameter dargestellt werden. Auch für den mittleren Effekt der niedrigenergetischen Lasertherapie auf die mit dem MQOL ermittelte Lebensqualität konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,694$ ) zwischen beiden Gruppe festgestellt werden. Teilnehmerinnen in Gruppe A haben über die gesamte Studie hinweg eine mit dem McGill Quality of Life Questionnaire ermittelte durchschnittliche Lebensqualität von 6,382 Punkten.

	<b>Regressions- koeffizient</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>95 % Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Konstante</b>	6,382	0,340	5,714 bis 7,050	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	-0,158	0,400	-0,947 bis 0,631	0,694

Tab. 23: GEE-Analyse: McGill Quality of Life Questionnaire

Für die Armvolumendifferenz sowie die Handkraft beider Extremitäten (vgl. Tab. 24 und Tab. 25) konnten ebenso wenig statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden.

	<b>Regressions- koeffizient</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>95 % Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Konstante</b>	196,312	50,032	94,33 bis 298,29	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	48,210	75,972	-100,69 bis 197,11	0,526

Tab. 24: GEE-Analyse: Armvolumendifferenz [ $\text{cm}^3$ ]

Der GEE-Analyse zufolge beträgt die mittlere Armvolumendifferenz der Placebogruppe „global“  $196,31 \text{ cm}^3$ , in der Verumgruppe hingegen  $244,52 \text{ cm}^3$ . Es gilt zu beachten, dass die GEE-Analyse für diesen Parameter nur die Zeitpunkte „M1“ und „M2“ beinhaltet. Weiterhin handelt es sich hier um eine unsymmetrische Verteilung. Mit der deskriptiven Darstellung der Mediane zu beiden Zeitpunkten, wie bereits in Tab. 19 erfolgt, wird der Entwicklung also besser Rechnung getragen. Zur finalen Bewertung der Therapie ist es ratsam, die absolute Reduktion der Armvolumendifferenz heran zu ziehen.

Die GEE-Analyse der Handkraft beinhaltet alle Messzeitpunkt. Die Ergebnisse sind Tab. 25 zu entnehmen. Tab. 26 und Tab. 27 beinhalten abschließend die Ergebnisse der GEE-Analyse der Subkutisdicke und Kutisdicke. Beide wurden sowohl an der betroffenen als auch an der nicht betroffenen Extremität gemessen. Hier gilt es jedoch zu beachten, dass die sonographische Messung ausschließlich zu den Zeitpunkten „M1“ und „M2“ erfolgte.

	<b>Regression- koeffizient</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>95 % Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Griffstärke betroffener Arm</b>				
<b>Konstante</b>	21,523	1,220	19,130 bis 23,915	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	1,187	1,730	-2,204 bis 4,578	0,493
<b>Griffstärke nicht betroffener Arm</b>				
<b>Konstante</b>	22,979	1,082	20,857 bis 25,100	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	1,657	1,563	-1,408 bis 4,722	0,289

Tab. 25: GEE-Analyse: Handkraft [kg] beider Extremitäten

	<b>Regression- koeffizient</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>95 % Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Subkutandicke betroffener Oberarm</b>				
<b>Konstante</b>	1,144	0,085	0,978 bis 1,311	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	-0,189	0,105	-0,396 bis 0,018	0,073
<b>Subkutandicke betroffener Unterarm</b>				
<b>Konstante</b>	3,400	0,510	2,401 bis 4,401	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	-0,093	0,708	-1,481 bis 1,295	0,895
<b>Subkutandicke nicht betroffener Oberarm</b>				
<b>Konstante</b>	3,564	0,407	2,765 bis 4,362	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	-0,117	0,613	-1,319 bis 1,085	0,849
<b>Subkutandicke nicht betroffener Unterarm</b>				
<b>Konstante</b>	3,319	0,376	2,580 bis 4,057	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	-0,121	0,544	-1,188 bis 0,946	0,825

Tab. 26: GEE-Analyse: Subcutandicke [mm] beider Extremitäten

	<b>Regression- koeffizient</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>95 % Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kutisdicke betroffener Oberarm</b>				
<b>Konstante</b>	1,285	0,107	1,075 bis 1,495	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	-0,182	0,151	-0,479 bis 0,115	0,230
<b>Kutisdicke betroffener Unterarm</b>				
<b>Konstante</b>	1,156	0,095	0,969 bis 1,343	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	-0,077	0,128	-0,330 bis 0,175	0,548
<b>Kutisdicke nicht betroffener Oberarm</b>				
<b>Konstante</b>	1,144	0,085	0,978 bis 1,311	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	-0,189	0,105	-0,396 bis 0,018	0,073
<b>Kutisdicke nicht betroffener Unterarm</b>				
<b>Achsenabschnitt</b>	1,061	0,072	0,919 bis 1,204	0,000
<b>Laser (Verum vs. Placebo)</b>	-0,107	0,099	-0,302 bis 0,089	0,284

Tab. 27: GEE-Analyse: Cutisdicke [mm] beider Extremitäten

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Mehrere auf internationaler Ebene durchgeführte Studien konnten bisher positive Effekte der niedrigenergetischen Lasertherapie bei Mammakarzinom bedingten Lymphödemen zeigen (siehe auch Abschnitt 2.3.4). Insbesondere bei der Schulterbeweglichkeit und bei den ermittelten Armumfängen sowie den daraus berechneten Extremitätenvolumina konnten sowohl klinische als auch statistisch signifikante Verbesserungen beobachtet werden [10] [18] [57]. Diese erzielten Erfolge konnten allerdings im Rahmen unserer Studie nur bedingt reproduziert werden.

Bei den erhobenen subjektiven Parametern kam es v. a. bei der Lebensqualität zu Verbesserungen der erzielten Gesamtscores. Die durchschnittlich erfasste Lebensqualität (sowohl mit dem MQOL als auch mit dem MDBF) stieg in der Verumgruppe bereits unmittelbar nach Abschluss der Therapie an. Ebenfalls war eine deutliche Reduktion der medianen Schmerzintensität um insgesamt zwei Punkte in beiden Gruppen zu beobachten. Dies entspricht im Vergleich zur Baseline-Messung einer Reduktion von 50 %.

Im Hinblick auf die weiteren, im Rahmen der Studie erhobenen, subjektiven Parameter lässt sich dagegen kein einheitlicher Trend erkennen. Sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen fallen hier nur minimal aus. Zusammenfassend konnten zu keinem Zeitpunkt bezüglich der subjektiven Parameter statistisch signifikante intergrupale Unterschiede ermittelt werden. Dem gegenüber stehen die, gemessen an den Erwartungen zu Studienbeginn, eher überraschenden Ergebnisse bei den objektiven Parametern. In beiden Gruppen nahm hier die mediane Armvolumendifferenz zum Messzeitpunkt „M2“ ab. In der Placebogruppe wurde eine Reduktion der Armvolumendifferenz von 76 cm<sup>3</sup> dokumentiert, in der Verumgruppe betrug sie hingegen nur knapp 9 cm<sup>3</sup>. Folglich schneidet die Placebogruppe im Hinblick auf die untersuchte primäre Zielvariable deutlich besser ab.

Die durchschnittliche ermittelte Handkraft der betroffenen Extremität zu den Zeitpunkten „M2“ bis „M5“ liegt in beiden Gruppen meist deutlich über den zu Studienbeginn dokumentierten Werten. Allerdings kann auch hier nicht von einer deutlichen Verbesserung der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe gesprochen werden. Zwar wurde wie schon bei der primären Zielvariablen ein positiver Trend dokumentiert, signifikante intergrupale Unterschiede lassen sich aber nicht festmachen. Die Ergebnisse der Messungen der

Hautschichtdicke werfen Fragen auf. Verdickungen der Haut von mehr als einem Zentimeter innerhalb von vier Wochen scheinen wenig plausibel, zudem die Therapie eigentlich die vorhandene angestaute Lymphflüssigkeit mobilisieren sollte, was letztendlich zu einer Reduktion der Hautdicke führen müsste. Eine genaue Ursache kann nicht festgemacht werden. Messungenauigkeiten sowie Drop-Outs von Patientinnen mit geringer Hautschichtdicke könnten als mögliche Ursache zugrunde liegen.

## **5.2 Bewertung der Studienergebnisse**

Die erzielten Resultate sind speziell im Hinblick auf das große Potenzial der niedrigerenergetischen Lasertherapie als eher überraschend einzustufen. Nichtsdestotrotz können aus den hier vorliegenden Ergebnissen ggf. wertvolle Schlüsse bezüglich Dosierung und Therapieintervall gezogen werden. Erfahrungen aus anderen Studien der Photomedizin zeigen, dass bei Wirksamkeit der Therapie deutlichere Verbesserungen in der Verumgruppe zu erwarten sein müssten.

Bereits das Wissen der Patientinnen, ein relativ neues, vielversprechendes Therapieverfahren (d. h. mit sowohl klinisch als auch statistisch signifikanter Wirksamkeit) zu erhalten, führt erfahrungsgemäß über den Placeboeffekt zu Verbesserung der untersuchten Parameter bei den Studienteilnehmerinnen. Da es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie handelt, sollte dieser Effekt in beiden Gruppen zu beobachten sein. Additiv kommen in der Verumgruppe bei Wirksamkeit der Therapie die eigentlichen Effekte des Verfahrens hinzu. Im Anbetracht der Ergebnisse scheint dies so nicht der Fall zu sein, da der beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen zu gering ausfiel.

Dies gilt insbesondere für die objektiv messbaren physikalischen Größen. Bei einigen der untersuchten Parameter, wie z. B. der Armvolumendifferenz, schneidet die Gruppe B sogar besser ab. Es ist also davon auszugehen, dass die Therapie im Rahmen der hier gewählten Konstellation (Therapieschema, technische Einstellungen, Dosierung) wenig bis gar keine Wirkung zeigt. Hierfür in Betracht kommende Ursachen sollen in den folgenden Kapiteln detaillierter erläutert werden.

### 5.3 Mögliche Ursachen im Überblick

Die Chance statistisch signifikante intergrupale Unterschiede bei dem gegebenen Stichprobenumfang zu finden, ist als eher gering einzustufen. Je kleiner der Stichprobenumfang, desto größer müssen die gefundenen Unterschiede sein um ein statistisch signifikantes Niveau vorweisen zu können. Dies scheint insbesondere im Rahmen der GEE-Analysen und der vorhandenen Menge an Drop-Outs zu den Zeitpunkten „M4“ und „M5“ als eher unwahrscheinlich. Allerdings bieten interessanterweise gerade die GEE-Analysen eine herausragende Möglichkeit, Veränderungen der untersuchten Parameter über den gesamten Studienverlauf hinweg zu beurteilen.

Entscheidend für uns war deshalb primär die Frage, ob es bei der gewählten Kombination aus applizierter Energiedosis und dem angewandten Behandlungsschema überhaupt zu einem unterschiedlichen Trend zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Zielvariablen kommt. Allerdings lässt auch dieser Trend, entgegen unserer Erwartungen zu Studienbeginn, keine bedeutsamen intergrupalen Unterschiede vermuten. Es muss also auch unter Einbeziehung der statistischen Gegebenheiten davon ausgegangen werden, dass die erzielten Effekte wahrscheinlich rein auf einem Placeboeffekt beruhen. Unter dem von uns gewählten Behandlungsschema scheint die Therapie mit niedrig energetischer Lasertherapie zur Reduktion der entsprechenden Armvolumina nicht erfolgreich zu sein.

Die folgenden Abschnitte sind der genaueren Erörterung der möglichen Einflussvariablen gewidmet. Allerdings soll bereits an dieser Stelle erwähnt werden, dass es sich hierbei höchstwahrscheinlich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, d. h. die erzielten Ergebnisse sind von multiplen Einflussvariablen abhängig. Eine genaue Attribution, in welchem Ausmaß eine Einflussvariable das Ergebnis beeinflusst, erscheint ohne weitere Studien nicht sinnvoll. Nichtsdestotrotz ist es, basierend auf Erfahrungen aus anderen Studien, möglich, eine Reihe von nachweislichen Einflussvariablen zu nennen. Erfahrungsgemäß hat dabei die applizierte Energiedichte in Kombination mit der jeweiligen Behandlungsdauer einen enormen Einfluss auf die erzielten Studienresultate.

#### 5.3.1 Energiedichte und Behandlungsdauer

Im Rahmen des Studiendesigns stellten wir uns die Frage, ob durch die Verwendung eines potenten Lasers mit einer, im Vergleich zu den bisherigen Studien, höheren applizierten Energiedichte und einem größeren Bestrahlungsareal die Anzahl der Lasertermine bzw. die

Dauer einer einzelnen Behandlung reduziert werden kann. Sowohl unter medizinischen als auch unter ökonomischen und ökologischen Aspekten wäre dies als großer Fortschritt zu werten. Vor allem für immobile oder ältere Patientinnen, die nicht in unmittelbarer Nähe ihres behandelnden Arztes wohnen, wäre eine Reduktion der Gesamtzahl der Behandlungstermine bei gleichen therapeutischen Ergebnissen ein unschätzbare Vorteil.

Durch ein strafferes bzw. intensiveres Behandlungsschema mit kürzeren Einzelterminen könnten in der gleichen Zeitspanne mehrere Patientinnen behandelt werden und so von den biostimulativen Effekten der LLLT profitieren. Im Hinblick auf die o. g. Punkte entschieden wir uns für einen Laser mit einer Wellenlänge von 830 Nanometern bei einer applizierten Energiedichte von knapp 5 J/cm<sup>2</sup>. Die Energiedichte ist damit im Vergleich zu den bisher durchgeführten klinischen Studien etwa zwei bis drei Mal so hoch. Bisher wurden meist zwischen 1,5 J/cm<sup>2</sup> und 2 J/cm<sup>2</sup> appliziert [10] [39] [44] [47] [57]. In der Therapie mit niedrig energetischem Laserlicht gilt die Energiedichte als entscheidende physikalische Größe [6].

Eine zu hohe Energiedichte kann dabei zu hemmenden Effekten führen, die Therapie wird dadurch unwirksam [1] [61]. Da im Hinblick auf die Dosierung bisher nur eine unzureichende Zahl klinischer Studien vorliegt, konnte ein „exakter“ Wert bisher nicht ermittelt werden. Die „World Association for Laser Therapy“ stellt auf ihrer Homepage seit einigen Jahren eine Liste mit Dosierungsempfehlungen bei der Verwendung von Niedrigenergie-Lasern für verschiedene Krankheitsentitäten (Tendinopathien, Arthritis etc.) online zur Verfügung; allerdings ist dort das sekundäre Lymphödem bisher nicht enthalten [79]. Auch die Frage, ob die applizierte Energiedichte an das Stadium der Erkrankung angepasst werden muss, konnte bisher nicht beantwortet werden.

Eine von Omar et al. durchgeführte Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass bei einer Energiedichte von ein bis zwei Joule pro Quadratcentimeter das Extremitätenvolumen reduziert werden kann [58]. Diese Metanalyse schließt allerdings nur acht Studien mit insgesamt 230 Patienten ein. In keiner Studie wurde dabei eine höhere Energiedichte als 4 J/cm<sup>2</sup> appliziert. Je nach Indikation werden weiterhin unterschiedliche Energiedichten empfohlen, wobei auch unter den zuständigen Fachgesellschaften häufig Uneinigkeit herrscht.

Unsere Entscheidung, eine Energiedichte von 4,89 J/cm<sup>2</sup> zu wählen, basierte dabei nicht nur auf den oben beschriebenen Erfahrungen aus der Literatur, sondern auch auf den technischen Eigenschaften unseres Geräts. Die gewählte Energiedichte ist eher im oberen Bereich und damit eher an der Grenze zu den angesprochenen bioinhibitorischen Effekten anzusiedeln. Es

ist also möglich, dass die von uns gewählte Energiedichte von 4,89 J/cm<sup>2</sup> in Kombination mit dem festgesetzten Behandlungsschema nicht wirksam ist.

Während eine Energiedichte von ca. 5 J/cm<sup>2</sup> (in Kombination mit der von uns gewählten Applikationsdauer) häufig bei arthritischen Gelenksbeschwerden empfohlen wird, scheint sie, zumindest im Hinblick auf die Ergebnisse unserer Studie, zur Mobilisation von Lymphflüssigkeit eher ungeeignet. Zweifellos kann auch argumentiert werden, dass die auf zehn Minuten festgesetzte Behandlungszeit unpassend gewählt wurde. Studienprotokolle ähnlicher Studien sahen meist eine Behandlungszeit zwischen 17 [10] und 20 Minuten [44] [47] [57] [61] vor.

Hier sei allerdings erneut darauf hingewiesen, dass die Bestrahlungsdauer bereits zur Kalkulation herangezogen wird (siehe auch Abschnitt 2.3.4) und somit bewusst auf zehn Minuten festgesetzt wurde. Es ist also nicht völlig auszuschließen, dass die gewählte Energiedichte ungeeignet ist. Unsere Studienergebnisse suggerieren lediglich, dass eine zehnminütige Applikation von LLLT bei einer folglich erzielten Energiedichte von 4,89 J/cm<sup>2</sup> nicht effektiv zu sein scheint. Dies soll anhand der folgenden Berechnungen erneut verdeutlicht werden.

Die Energiedichte eines Lasergeräts berechnet sich nach folgender Gleichung:

$$\text{Energiedichte [J/cm}^2\text{]} = \text{Leistungsdichte [W/cm}^2\text{]} * \text{Bestrahlungsdauer [s]}$$

Im Rahmen unserer Studie wurden die Teilnehmerinnen bei einer Laserleistung von 640 mW auf einem Areal von 78,54 cm<sup>2</sup> über zehn Minuten bestrahlt:

$$4,89 \text{ [J/cm}^2\text{]} = (640 \text{ [mW]} / 78,54 \text{ [cm}^2\text{]}) * 600 \text{ [s]}$$

Verdoppelt man allerdings die Behandlungsdauer und halbiert die Leistung des Lasers auf 320 mW, erhält man die gleiche Energiedichte wie im o. g. Beispiel:

$$4,89 \text{ [J/cm}^2\text{]} = (320 \text{ [mW]} / 78,54 \text{ [cm}^2\text{]}) * 1200 \text{ [s]}$$

Die gewählte Energiedichte kann also nur im Kontext bzw. in Bezug auf die Leistungsdichte und die Bestrahlungsdauer beurteilt werden. Beide Schemata führen in der Summe zur selben Energiedichte, allerdings wurde diese auf zwei völlig unterschiedliche Arten appliziert.

Ob allerdings geringere Leistungsdichten bei höherer Bestrahlungsdauer gegenüber höheren Leistungsdichten bei geringerer Bestrahlungsdauer überlegen sind, wurde bisher in klinischen

Studien kaum untersucht. Hiermit soll verdeutlicht werden, dass Aussagen zur Energiedichte nur unter Einbezug aller zur Kalkulation benötigten physikalischen Größen getätigt werden können.

### **5.3.2 Behandlungsintervall und Gesamtzahl der Behandlungen**

Ein weiterer Faktor der in dieser Diskussion Erwähnung finden soll, ist die Gesamtzahl an erhaltenen Behandlungen. Die meisten der uns bekannten Studienprotokolle beinhalten drei Laserbehandlungen pro Woche. Die Anzahl der Gesamtbehandlungen variiert zwischen neun und 36 [10] [57]. Die Teilnehmerinnen unserer Studie hingegen erhielten über einen Zeitraum von vier Wochen insgesamt acht Behandlungen. Damit liegt die hier vorgelegte Arbeit im direkten Vergleich, sowohl was die Anzahl der Behandlungen pro Woche, als auch was die Anzahl der Gesamtbehandlungen angeht, deutlich unter dem Durchschnitt der bereits durchgeführten Studien. Erfahrungsgemäß hat die Anzahl der Behandlungen allerdings eher einen Einfluss auf die Dauer bzw. das Anhalten der erzielten Veränderungen. Die Anzahl der Gesamtbehandlungen als Haupteinflussvariable auf das Studienergebnis festzulegen, scheint dementsprechend wenig sinnvoll.

Bei Applikation einer zu hohen Energiedichte, die nachweislich mit bioinhibitorischen Effekten einhergeht, macht es wenig Unterschied wie viele Behandlungen das Studienprotokoll vorsieht. In der Summe sollte dadurch sicherlich keine Verbesserung der jeweiligen Parameter möglich sein. Allerdings spielt offenbar der Zeitraum sowie das Zeitintervall in dem die LLLT appliziert wird eine wichtige Rolle bezüglich der erzielten Ergebnisse.

Ob ein zweiter Laserzyklus die Studienergebnisse (bei gleicher Energiedichte und Applikationsmethode) verändert hätte, kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden. Auch mit lediglich neun Gesamtbehandlungen (drei Behandlungen pro Woche über drei Wochen) konnten Carati et al. bereits eine Abnahme des Extremitätenvolumens verzeichnen [10]. Eine statistisch signifikante Verbesserung wurde allerdings auch hier erst nach Applikation eines zweiten Zyklus (weitere neun Behandlungen) erzielt. Gleichwohl scheint es sinnvoll, zuerst die „ideale“ Energiedichte bei der hier vorliegenden Indikation zu ermitteln. Erst dann könnte der genaue Einfluss der Gesamtzahl der Behandlungen auf das Gesamtergebnis durch eine größer angelegte Wiederholungsstudie mit entsprechend veränderten Studienarmen erfolgen.

### 5.3.3 Verwendete Wellenlänge und Applikationsort

Zusätzlich soll mit der verwendeten Wellenlänge hier noch ein weiterer wichtiger physikalischer Parameter genannt werden. Bei unserem Laser beträgt sie ca. 830 Nanometer und befindet sich damit, verglichen mit den Wellenlängen der verwendeten Geräte in anderen Studien (zwischen 632 und 905 Nanometer), ungefähr in der Mitte [39] [47] [61]. Die von uns gewählte Wellenlänge ermöglicht eine Eindringtiefe von bis zu drei Zentimetern, was im Rahmen der vorliegenden Krankheitsentität sinnvoll erscheint. Insbesondere unter Heranziehung der Messungen der Hautschichtdicke und den daraus hervorgehenden Beobachtungen, scheint die verwendete Wellenlänge geeignet, um die im Rahmen der Sonographie dargestellte Lymphflüssigkeit (verdickte Subkutis und Kutis) zu mobilisieren. Da bedingt durch die gewählte Wellenlänge eine ausreichende Eindringtiefe gegeben ist, kommt dieser als möglichem Einflussparameter eine eher geringere Bedeutung zu. Es gilt außerdem zu beachten, dass die Wellenlänge gerätespezifisch und nicht veränderbar ist. Die oben erwähnte Energiedichte kann hingegen über eine Veränderung der Applikationsdauer bzw. über eine Reduktion der Leistung (durch Inaktivierung von Laserdioden) modifiziert werden.

Abschließend soll in diesem Kapitel noch eine weitere wichtige Einflussvariable genannt werden. Wie bereits eingangs erwähnt, handelt es sich bei unserem Laser um einen reinen Flächenlaser (vgl. Abb. 10) der es uns ermöglicht, ein ca. 80 cm<sup>2</sup> großes Areal zu bestrahlen. Dem gegenüber stehen die häufig verwendeten Punktlaser die ebenfalls in vielen Studien zum Einsatz kommen. Während mit einem Flächenlaser deutliche größere Areale zur gleichen Zeit bestrahlt werden können, stellt der Punktlaser eine sehr selektive Methode dar.

Da es bezüglich der am geeignetsten Lokalisation für die Indikation „Lymphödem der oberen Extremität“ kaum Empfehlungen gibt, haben wir uns für das in Abschnitt 3.4.3 beschriebene Areal entschieden. Es beinhaltet den Hauptteil der Lymphabflusswege der oberen Extremität und stellt einen möglichst proximalen Punkt dar. Ein weiterer Vorteil besteht in der guten Bestrahlungsmöglichkeit dieses Gebiets. Die Patienten können während der Behandlung eine angenehme Sitzposition einnehmen; ein Ablegen des Armes ist ohne zu Verkrampfen möglich. Zweifellos trägt dieser Punkt auch zu einer besseren Compliance bei, die Behandlung selbst wird als weniger unangenehm empfunden.

Natürlich stellt sich auch die Frage, ob es sinnvoll wäre, weiter distal gelegene Punkte, insbesondere am Oberarm und ggf. auch am Unterarm, in die Therapie mit einzubeziehen. Im

Hinblick auf die Tatsache, dass das Lymphödem nicht ausschließlich den proximalen Abschnitt der Extremität betrifft, erscheint dies retrospektiv als sinnvoll. Bei mehreren Applikationsorten, vorzugsweise unter Einbezug des Unterarms, wäre eventuell eine Mobilisation der Lymphflüssigkeit von distal nach proximal möglich gewesen. Allerdings lassen sich über den Einfluss des von uns gewählten Bestrahlungsareals auf das Gesamtergebnis ohne weitere Studien lediglich spekulative Aussagen treffen, die Bestrahlung von mehr als einer Region erscheint allerdings in Anbetracht der oben erwähnten Argumente förderlich.

### **5.3.4 Patientengut und Krankheitsausprägung**

Zu Studienbeginn wurden beide Gruppen im Hinblick auf die zu untersuchenden Parameter miteinander verglichen. Dabei konnten keine statistisch signifikanten intergruppalen Unterschiede gefunden werden. Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die große Mehrheit der Patientinnen während der Behandlungsphase ihrem sonst üblichen individuellen Therapiekonzept treu blieb. Dies beinhaltet einen Teil der in Abschnitt 2.2.4 erwähnten Behandlungsmethoden.

Insbesondere die kombinierte physikalische Entstauungstherapie stellt für viele Patientinnen eine unverzichtbare Basismaßnahme in der Behandlung ihres Lymphödems dar. Eigenanamnestisch gab die große Mehrheit der Teilnehmerinnen an, weiterhin regelmäßig eine physiotherapeutische Praxis aufzusuchen oder daheim Übungen durchzuführen. Der genaue Einfluss auf das Studienergebnis lässt sich an dieser Stelle allerdings nur schwer bestimmen. Da die Rekrutierung eines ausreichenden Patientenkollektivs unter der Bedingung neben der LLLT auf alle weiteren Behandlungsmaßnahmen komplett zu verzichten kaum realisierbar ist, musste davon abgesehen werden. Bei den durchgeführten Patientengesprächen wurde ebenso nur eine geringe Bereitschaft signalisiert, die teilweise seit Jahren etablierte Routine in der Behandlung der Erkrankung zu unterbrechen.

Wie bereits erwähnt handelt es sich, falls unbehandelt, um eine progrediente Erkrankung, die eine tägliche Bereitschaft zur Therapie voraussetzt. Die meisten Teilnehmerinnen sind sich dieser Tatsache bewusst und bekundeten dementsprechend die Angst, durch ein Aussetzen der Therapie ihre bereits erzielten Ergebnisse zu verschlechtern. Da der Fokus dieser Arbeit aber primär auf der Realisierbarkeit eines intensiven Therapieschemas und nicht auf den im Detail erzielten Verbesserungen liegt, scheint dies hier eher nebensächlich. Wären unter dem angewandten Therapieschema deutlichere Verbesserungen erzielt worden, hätte dieser Punkt zweifelsohne eine enorme Bedeutung. Die Frage, welchen Anteil die LLLT an den erzielten

Resultaten hat, wäre in diesem Fall unvermeidlich. Ob Patientinnen, die bereits eine intensive kombinierte physikalische Entstauungstherapie erhalten, überhaupt noch weitere Verbesserungen erzielen können, muss ebenso hinterfragt werden.

Es ist allerdings davon auszugehen, dass sich beide Therapieverfahren in ihrer Wirkung addieren. Die Ergebnisse von Dirican et al. stützen diese These. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus kombinierter physikalischer Entstauungstherapie und additiver Lasertherapie einem konventionellen Behandlungsschema, ausschließlich aus KPE bestehend, überlegen ist [18]. Weiterhin fanden sich auch Unterschiede in der Krankheitsausprägung. Insbesondere zur postoperativen Periode und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lagen uns nur unzureichend Daten vor. Ob und welchen Einfluss die Dauer der Erkrankung auf die Therapie mit LLLT hat, kann dementsprechend nicht zufriedenstellend geklärt werden.

Obwohl explizit nur Patientinnen mit den Lymphödemstadien 1 und 2 rekrutiert wurden (vgl. Abschnitt 2.2.1), finden sich auch innerhalb dieser Gruppen unterschiedliche Ausprägungen. Die mediane Armvolumendifferenz zu Studienbeginn betrug in Gruppe A knapp  $91,63 \text{ cm}^3$ , in Gruppe B dagegen  $160 \text{ cm}^3$  (siehe auch Abschnitt 4.2.3). Natürlich kann argumentiert werden, dass nur bei einem bestimmten Ausgangsvolumen überhaupt eine Reduktion möglich ist und dementsprechend die Ergebnisse in Gruppe B deutlich besser ausfallen. Dem gegenüber steht allerdings die Tatsache, dass es sich hierbei nicht um absolute Werte, sondern um eine Differenz handelt. Der erhaltene Wert für die Volumendifferenz kann theoretisch bis auf 0 absinken, sofern beide Arme das gleiche Volumen aufweisen. Bei wirksamer Laserkonfiguration müsste folglich der in Gruppe B beobachtete Trend auch in Gruppe A möglich sein. Ein Einfluss des Lymphödemstadiums auf die Studienresultate ist deshalb nicht auszuschließen.

Abschließend soll erwähnt werden, dass insbesondere das Stadium 1 als das am besten zu beeinflussende Stadium gilt. Gerade hier sollten bei einer effektiven Laserkonfiguration klinische und statistisch signifikante Verbesserung zu verzeichnen sein. Letztendlich stellt sich die Frage, inwieweit durch Einschlussvoraussetzungen und Filter die Studie von „realen klinischen Bedingungen“ abweichen darf. Sicherlich kann durch eine hochselektive Auswahl bestimmter Patienten, die entsprechende Voraussetzungen erfüllen, eine große Anzahl an Einflussvariablen gezielt eliminiert werden. Zur Gewinnung klinischer Daten im Rahmen der niedrig energetischen Lasertherapie bei sekundärem Lymphödem nach Mammakarzinom scheint dies im Hinblick auf den momentanen Wissensstand allerdings wenig sinnvoll.

## 5.4 Notwendigkeit einheitlicher Dokumentationsstandards

Die Zahl der klinischen Studien zum Einsatz von niedrigenergetischer Lasertherapie steigt weiterhin an. Bedauerlicherweise nimmt auch die Zahl an Studien mit negativen Ergebnissen deutlich zu. Viele Autoren geben dabei fälschlicherweise nur einen Teil der verwendeten Laserkonfiguration bzw. Parameter an. Häufig fehlen wichtige Größen im Zusammenhang mit den verwendeten Geräten und dem angewandten Therapieschema. Folglich sind die Studienresultate dadurch oft nicht reproduzierbar und unnötig komplex.

Die Menge an uneinheitlichen bzw. fehlerhaften Protokollen stiftet also nicht nur unmittelbar unter den klinischen Anwendern Verwirrung, sondern führt mittelfristig auch zu einer Kontroverse über die Wirksamkeit der LLLT. Bereits 2011 realisierten Jenkins und Carroll dieses Problem und veröffentlichten einen Aufruf zu besseren wissenschaftlichen Dokumentation LLLT relevanter Parameter in klinischen Studien [34]. Um eine Vergleichbarkeit klinischer Studien zu gewährleisten, empfehlen sie die Verwendung einer einheitlichen Checkliste, die zumindest die acht wichtigsten Parameter im Zusammenhang mit der Behandlung klar darstellt.

Wir möchten uns dieser Empfehlung anschließen und hoffen, dass diese Idee breite Anwendung finden wird. Nur im Zusammenhang mit den in Tab. 28 dargestellten Eckdaten sind die Ergebnisse unserer Studie richtig interpretierbar und ggf. auch eine nützliche Orientierung für andere Arbeitsgruppen.

Deutsch	English	Wert
Wellenlänge	Wavelength	830 [nm]
Leistung	Power Output	640 [mW]
Leistungsdichte	Power Density	8,14 [mW/cm <sup>2</sup> ]
Bestrahlungszeit	Irradiation time	600 [s]
Energiedichte	Energy density	4,89 [J/cm <sup>2</sup> ]
Bestrahlte Fläche	Beam Area	78,54 [cm <sup>2</sup> ]
Signalform	Pulse Parameters	Continuous-wave laser
Anatomische Lokalisation	Anatomical location	Axilla / Axillary
Anzahl Behandlungen	Number of treatments	8
Intervall zw. den Behandlungen	Intervall between treatments	2-3 Tage, 2-3 days

Tab. 28: Relevant dosing parameters for international readers according to Jenkins et al.

## 5.5 Ausblick

Obwohl unter der hier angewandten Kombination aus applizierter Energiedichte, Behandlungsdauer und dem verwendeten Flächenlaser nur geringe Verbesserungen bezüglich der untersuchten Studienparameter erzielt wurden, lassen sich der vorgelegten Arbeit doch wichtige und hilfreiche Informationen entnehmen. Wie bereits erwähnt, gibt es selbst nach über 20 Jahren intensivem Einsatz in der klinischen Forschung eine weiterhin andauernde kontroverse Diskussion über die korrekte Dosierung und Applikation der LLLT. Es ist zwar gelungen, ungefähre Richtwerte hinsichtlich der physikalischen und technischen Eigenschaften der verwendeten Lasergeräte bei einem Teil der Einsatzgebiete zu publizieren, von Vollständigkeit kann aber noch nicht die Rede sein. Wie bereits an früherer Stelle erwähnt, hat die „World Association for Laser Therapy“ für die Indikation „sekundäres Lymphödem“ bis zum heutigen Zeitpunkt noch keine Dosisempfehlungen veröffentlicht. Gerade hier fehlt es nach wie vor an ausreichend Studien mit genügend Patienten und unterschiedlichen Dosierungsschemata.

Die Tatsache, dass es sich bei diesem Verfahren für große pharmazeutische und medizintechnische Firmen um kein rentables Geschäft handelt, trägt sicherlich seinen Teil dazu bei. Da nach dem Verkauf eines Geräts, mit Ausnahme von einem Service zur Instandhaltung und Wartung, meist kein Profit mehr erzielt wird, scheint die LLLT für o. g. Unternehmen sicherlich nicht rentabel zu sein. Investitionen in die Entwicklung anwenderfreundlicher Geräte sowie die Finanzierung von Studien rechnen sich unter ökonomischen Aspekten kaum. Die publizierten Studien können in ihrem Umfang deshalb sicherlich nicht mit den großen Multicenterstudien, die im Rahmen der klinischen Testung potenziell umsatzstarker Pharmaka durchgeführte werden, mithalten.

Umso beachtlicher sind die Erkenntnisse, die mühsam aus kleineren Studien mit meist unter 50 Patienten zusammengetragen wurden. Nur dadurch gelang es überhaupt ungefähre Richtwerte für die korrekte Dosierung und Applikation zu ermitteln. Auch konkrete Beispiele und Verbesserungen konnten dadurch genannt werden. Während die analgetische Wirkung dieser Methode bei Nackenschmerzen bereits in hochrangig publizierten Metanalysen Erwähnung findet, ist sie zur Behandlung von sekundären Lymphödem nach Mammakarzinom vergleichsweise noch recht unpopulär [14]. Auch wenn unter dem hier angewandten intensiven Behandlungsschema mit hoher Energiedichte nur geringe Verbesserungen erzielt wurden, können ggf. andere Arbeitsgruppen beim Design ihrer Studie

von den von uns veröffentlichten Werten profitieren. Im Idealfall tragen wir dazu bei, dass die am besten geeigneten Behandlungsparameter genauer eingegrenzt werden können. Wichtige Hinweise für die Wirksamkeit der niedrig energetischen Lasertherapie bei sekundären Lymphödemen nach Mammakarzinom wurden bereits in Form der häufig zitierten klinischen Studien erbracht.

Die nächste Herausforderung besteht darin, die technischen Rahmenbedingungen in klinischen Studien genauer zu erforschen um die idealen Parameter zum Erreichen der gewünschten Therapieziele zu bestimmen. Dies kann bei der konkreten Thematik nur dadurch geschehen, dass verschiedene Kombinationen aus Energiedichte, Behandlungsdauer und Behandlungsintervall im klinischen Setting in randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudien erprobt werden.

Zum Sicherheitsprofil der LLLT kann ebenfalls ein Beitrag geleistet werden. Während der Behandlungsphase wurde bei allen Patientinnen strengstens auf auftretende Nebenwirkungen geachtet. Das behandelnde Personal wurde dazu angehalten, selbst harmlos anmutende Begleiterscheinungen, die eventuell mit der Therapie in Verbindung zu bringen sind, zu notieren. Erfreulicherweise wurde nicht ein einziger Fall von Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie dokumentiert. Wie bei der Dosierung sind natürlich auch hier umfangreichere Studien unter Beachtung der angegebenen Kontraindikationen an unterschiedlichen Patientenkollektiven notwendig.

Abschließend muss erwähnt werden, dass die in diesem Teil aufgestellten Hypothesen und Erläuterung hauptsächlich auf der Erfahrung der bisher veröffentlichten Publikation zu dem Themenkomplex bestehen. Idealerweise müsste eine umfangreiche, randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie mit mindestens drei Studienarmen erfolgen. In dieser könnten zwei verschiedene Kombinationen aus Energiedichte, Behandlungsdauer und Behandlungsintervall einer reinen Placebogruppe gegenübergestellt werden. Im Idealfall können hier zusätzlich zum Nachweis der Wirkung der Therapie auch detaillierte Aussagen zur Dosierung erbracht werden. Trotz seines großen Potenzials scheint es zum jetzigen Zeitpunkt eher unwahrscheinlich, dass die niedrigenergetische Lasertherapie innerhalb der nächsten Jahre einen festen Platz in der routinemäßigen Behandlung sekundärer Lymphödeme der oberen Extremität nach Mammakarzinom einnehmen wird.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Ambronn G, Muxeneder R, Warnke U (2004) Lasertherapie und Magnetfeldtherapie in der Tiermedizin: Grundlagen und Anwendung. 3. Aufl. Sonntag, Stuttgart
- [2] Apich G (2013) Conservative lymphedema therapy - lymphological rehabilitation treatment. Wiener medizinische Wochenschrift 163:169-176
- [3] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. (2013) Prognostische und prädiktive Faktoren. <http://www.ago-online.de/> Zugriff am 13.06.2014
- [4] Aumüller, G. et al. (2006) Duale Reihe Anatomie. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart
- [5] Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, Hamblin MR (2013) Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. Semin Cutan Med Surg. 32(1):41-52
- [6] Bäuerle D (2008) Laser: Grundlagen und Anwendungen in Photonik, Technik, Medizin und Kunst. 1. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
- [7] Bogdan C (2001) Nitric oxide and the immune response. Nature Immunology 2:907-916. DOI:10.1038/ni1001-907
- [8] Bortz J (1993) Statistik für Sozialwissenschaftler. 4. Aufl. Springer, Berlin
- [9] Brickenkamp R, Brähler E, Holling H. (2002) Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests. 3. Aufl. Hogrefe, Göttingen
- [10] Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB (2003) Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. Cancer 98(6):1114-22
- [11] Carlin JB, Doyle LW (2001) Statistics for clinicians: 4: basic concepts of statistical reasoning: hypothesis tests and the t-test. J Paediatr Child Health 37(1):72-7
- [12] Carroll JD, Cooper PR, Milward MR, Mohammed H, Palin WM (2014) Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. Dental Materials 30:465-475. DOI: 10.1016/j.dental.2014.02.006
- [13] Carvalho RL, Alcântara PS, Kamamoto F, Cressoni MD, Casarotto RA (2010) Effects of low-level laser therapy on pain and scar formation after inguinal herniation surgery: a randomized controlled single-blind study. 28(3):417-22. DOI: 10.1089/pho.2009.2548
- [14] Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM (2009) Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. Lancet 374(9705):1897-908. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61522-1

- [15] Cohen SR, Mount BM, Tomas JJ, Mount LF (1996) Existential well-being is an important determinant of quality of life. Evidence from the McGill Quality of Life Questionnaire. *Cancer* 77(3):576-86
- [16] Cumming G, Finch S (2005) Interference by eye: confidence intervals and how to read pictures of data. *Am Psychol.* 60(2):170-80
- [17] Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (2010) DGA-RATGEBER: ÖDEME – LYMPHÖDEM UND LIPÖDEM, 1. Aufl.  
[http://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Ratgeber.OEdeme\\_download.pdf](http://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Ratgeber.OEdeme_download.pdf), Zugriff am 16.05.2016
- [18] Dirican A, Andacoglu O, Johnson R, McGuire K, Mager L, Soran A (2011) The short-term effect of low-level laser therapy in the management of breast-cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer* 19(5):685-90
- [19] DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S (2013) Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 14(6):500-515. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7
- [20] Döller W. (2013) Lymphedema: anatomy, physiology and pathophysiology of lymphedema, definition and classification of lymphedema and lymphatic vascular malformations. *Wien Medizinisches Wochenschriften* 163:155-161. DOI: 10.1007/s10354-013-0201-9
- [21] E Lima MT, E Lima JG, de Andrade MF, Bergmann A (2014) Low-level laser therapy in secondary lymphedema after breast cancer: systematic review. *Lasers Med Sci* 29:1289-95. DOI: 10.1007/s10103-012-1240-y
- [22] Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL (2001) Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 93(2):96-111
- [23] Földi E. (2012) Therapy of lymphedema. *Der Hautarzt* 63:627-633. DOI: 10.1007/s00105-012-2364-5
- [24] Girgis A, Stacey F, Lee T, Black D, Kilbreath S. (2011) Priorities for women with lymphoedema after treatment for breast cancer: population based cohort study. *BMJ* 342:d3442 DOI: 10.1136/bmj.d3442
- [25] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305(6):569-75. DOI: 10.1001/jama.2011.90

- [26] Haag P, Hanhart N, Müller M (2012) Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis. 6. Aufl. Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach, Breisach
- [27] Hacard F, Machet L, Caille A, Tauveron V, Georgescu G, Rapeneau I, Samimi M, Patat F, Vaillant L (2014) Measurement of skin thickness and skin elasticity to evaluate the effectiveness of intensive decongestive treatment in patients with lymphoedema: a prospective study. *Skin Res Technol.* 20(3):274-81. DOI: 10.1111/srt.12116
- [28] Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE (2003) Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol.* 157(4):364-75
- [29] Hartz AJ, He T. (2013) Cohort study of risk factors for breast cancer in post menopausal women. *Epidemiology and Health.* Published online Apr 30, 2013.  
DOI: 10.4178/epih/e2013003
- [30] Herold G (2013) Innere Medizin. Herold, Köln
- [31] Herpertz U (2010) Ödeme und Lymphdrainage: Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten. 4. Aufl. Schattauer, Stuttgart
- [32] Hicks C, Baeyer CL, Spafford PA, Korlaar I, Goodenough B (2001) The Faces Pain Scale - Revised: toward a common metric in pediatric measurement. *Pain* 93(2):173-83
- [33] Jang H, Lee H (2012) Meta-analysis of pain relief effects by laser irradiation on joint areas. *Photomedicine and Laser Surgery* 30(8):405-17. DOI: 10.1089/pho.2012.3240
- [34] Jenkins PA, Carroll JD (2011) How to report low-level laser therapy (LLLT)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. *Photomed Laser Surg* 29(12):785-7. DOI: 10.1089/pho.2011.9895
- [35] Kajagar BM, Godhi AS, Pandit A, Khatri S (2012) Efficacy of low level laser therapy on wound healing in patients with chronic diabetic foot ulcers-a randomised control trial. *Indian J Surg.* 74(5):359-63. DOI: 10.1007/s12262-011-0393-4
- [36] Karu, T. I. (2010), Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomedicine and Laser Surgery.* 28:159-160.  
DOI:10.1089/pho.2010.2789
- [37] Karu, T. I. (2010), Multiple roles of cytochrome *c* oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life,* 62:607–610. DOI:10.1002/iub.359
- [38] Kasseroller R (1998) Compendium of Dr. Vodder's Manual Lymph Drainage. 1. Aufl. Haug, Heidelberg

- [39] Kaviani A, Fateh M, Yousefi Nooraie R, Alinagi-zadeh MR, Ataie-Fashtami L (2006) Low-level laser therapy in management of postmastectomy lymphedema. *Lasers Med Sci.* 21(2):90-4
- [40] Kell MR, Burke JP, Barry M, Morrow M. (2010) Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. 120:441-447. DOI: 10.1007/s10549-009-0705-6
- [41] Kiechle M (Hrsg.) (2010) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
- [42] Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D, Consensus Committee of the German Society of Senology (2005) A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 103(3):451-461
- [43] Kuhnke E. (1976) Volumenbestimmung aus Umfangsmessungen. *Folia Angiologica*, 24:228-232
- [44] Kozaoglu E, Basaran S, Paydas S, Sarpel T. (2009) Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 23(2):117-24. DOI: 10.1177/0269215508096173
- [45] Lange S, Bender R (2007) Median oder Mittelwert? - Artikel Nr. 1 der Statistik-Serie in der DMW. *Deutsche Med. Wochenschrift* 132:e1-e2. DOI: 10.1055/s-2007-959024
- [46] Lasinski BB (2013) Complete decongestive therapy for treatment of lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 29(1):20-7
- [47] Lau RW, Cheing GL (2009) Managing postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy. *Photomedicine and Laser Surgery* 27(5):763-769
- [48] Simmons C, Lehmann P (2012) *Tools for Strengths-Based Assessment and Evaluation*. 1st ed. Springer Publishing Company, New York
- [49] Liang KY, Zeger SL (1986) Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73(1):13-22
- [50] Lim CY, Seo HG, Kim K, Chung SG, Seo KS (2011) Measurement of Lymphedema using ultrasonography with the compression method. *Lymphology* 44(2):72-81
- [51] Lyman G.H. et al. (2005) American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(30):7703-20

- [52] Malliaropoulos N, Kiritsi O, Tsitas K, Christodoulou D, Akritidou A, Del Buono A, Christodoulou D, Maffulli N (2013) Low-level laser therapy in meniscal pathology: a double-blinded placebo-controlled trial. *Lasers in medical science* 28(4):1183-8. DOI: 10.1007/s10103-012-1219-8
- [53] McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, Riedel ER, Van Zee KJ (2008) Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *Journal of clinical oncology* 26:5213-5219. DOI:10.1200/JCO.2008.16.3725
- [54] McPherson K, Steel CM, Dixon JM (2000) ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 321(7261):624-628
- [55] Mellor RH, Bush NL, Stanton AW, Bamber JC, Levick JR, Mortimer PS (2004) Dual-frequency ultrasound examination of skin and subcutis thickness in breast cancer-related lymphedema. *Breast J.* 10(6):496-503
- [56] Nouri K, Jimenez GP, Harrison-Balestra C, Elgart GW (2003) 585-nm pulsed dye laser in the treatment of surgical scars starting on the suture removal day. *Dermatol Surg.* 29(1):65-73
- [57] Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM (2011) Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. *Journal of Surgical Research* 165:82-90
- [58] Omar MT, Shaheen AA, Zafar H (2012) A systematic review of the effect of low-level laser therapy in the management of breast cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer* 20(11):2977-84. DOI: 10.1007/s00520-012-1546-0
- [59] Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP (2001) Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 92(6):1368-1377
- [60] Pfeffer A (2010) Assessment: McGill Quality of Life Questionnaire (MQOL) – Lebensqualität bis zum Schluss im Blick haben. *Physiopraxis* 8:48-49. DOI: 10.1055/s-0030-1270093
- [61] Piller NB, Thelander A (1998) Treatment of chronic postmastectomy lymphedema with low level laser therapy: a 2.5 year follow-up. *Lymphology* 31(2):74-86
- [62] Prindeze NJ, Moffatt LT, Shupp JW (2012) Mechanisms of action for light therapy: a review of molecular interactions. *Experimental Biology and Medicine* 237:1241-1248. DOI:10.1258/ebm.2012.012180

- [63] Ridner SH (2013) Pathophysiology of lymphedema. *Seminars in Oncology Nursing* 29:4-11. DOI: 10.1016/j.soncn.2012.11.002
- [64] Ridner SH (2005) Quality of life and a symptom cluster associated with breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 13(11):904-11
- [65] Schneider A, Hommel G, Blettner M (2010) Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 107:776-82. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0776
- [66] Schubert V (2001) Effects of phototherapy on pressure ulcer healing in elderly patients after a falling trauma. A prospective, randomized, controlled study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 17(1):32-8
- [67] Smoot B, Chiavola-Larson L, Lee J, Manibusan H, Allen DD (2014) Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 9(2):287-304
- [68] Stanton AW, Badger C, Sitzia J (2000) Non-invasive assessment of the lymphedematous limb. *Lymphology* 33(3):122-35
- [69] Stewart FW, Treves N. (1948) Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1(1):64–81
- [70] Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M (1994) Testtheoretische Analysen des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). *Diagnostica* 40(4):320-328
- [71] Suresh K, Chandrashekara S (2012) Sample size estimation and power analysis for clinical research studies. *J Hum Reprod Sci.* 5(1):7-13. DOI: 10.4103/0974-1208.97779
- [72] Tassenoy A, De Mey J, De Ridder F, Van Schuerbeeck P, Vanderhasselt T, Lamote J, Lievens P (2011) Postmastectomy lymphoedema: different patterns of fluid distribution visualized by ultrasound imaging compared with magnetic resonance imaging. *Physiotherapy* 97(3):234-43
- [73] Tilley S (2009) Use of laser therapy in the management of lymphedema. *Journal of Lymphoedema* 4(1):39-43
- [74] Tobin MB, Lacey HJ, Meyer L, Mortimer PS (1993) The psychological morbidity of breast cancer-related arm swelling: psychological morbidity of lymphoedema. *Cancer* 72(11): 3248-3252
- [75] Twisk JWR (2003) *Applied longitudinal data analysis for epidemiology. A practical guide.* 1st ed. Cambridge University Press, Cambridge

- [76] Wang J, Mittendorf EA, Sahin AA, Yi M, Caudle A, Hunt KK, Wu Y (2014) Outcomes of sentinel lymph node dissection alone vs. axillary lymph node dissection in early stage invasive lobular carcinoma: a retrospective study of the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *PLoS One* (2):e89778. DOI: 10.1371/journal.pone.0089778. eCollection 2014
- [77] Wittlinger H, Wittlinger D (2011) *Dr. Vodder's Manual Lymph Drainage: A Practical Guide*. Thieme, Stuttgart, New York
- [78] World Association for Laser Therapy. Consensus agreement on the design and conduct of clinical studies with low level laser therapy and light therapy for musculoskeletal pain and disorders (2004), [http://waltza.co.za/wp-content/uploads/2012/08/walt\\_standard\\_for\\_conduct\\_of\\_randomized\\_controlled\\_trials.pdf](http://waltza.co.za/wp-content/uploads/2012/08/walt_standard_for_conduct_of_randomized_controlled_trials.pdf), Zugriff am 25.05.2015
- [79] World Association for Laser Therapy. Recommended treatment doses for Low Level Laser Therapy. Dose table 780-860nm for Low Level Laser Therapy WALT 2010. [http://waltza.co.za/wp-content/uploads/2012/08/Dose\\_table\\_780-860nm\\_for\\_Low\\_Level\\_Laser\\_Therapy\\_WALT-2010.pdf](http://waltza.co.za/wp-content/uploads/2012/08/Dose_table_780-860nm_for_Low_Level_Laser_Therapy_WALT-2010.pdf), Zugriff am 29.05.2015
- [80] Youlden DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD (2012) The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiology* 36:237–248
- [81] Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts (2014), [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html), Zugriff am 20.03.2015

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 01: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 .....	11
Abb. 02: Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2012 .....	11
Abb. 03: Multimodale Therapie des Lymphödems .....	19
Abb. 04: Behandlungsprotokoll: Studienablauf in der Übersicht .....	31
Abb. 05: The Faces Pain Scale Revised – nach Hicks et al. ....	35
Abb. 06: Fragebogen zu Lymphödem relevanten Komplikationen .....	36
Abb. 07: Hand-Dynamometer Trailite TL-LSC100 .....	39
Abb. 08: Messung der Handkraft bei einer Teilnehmerin .....	40
Abb. 09: Grundgerät "TIMELAS Vital" .....	42
Abb. 10: Flächenlaser "TIMELAS Vital" .....	44
Abb. 11: Sicherheitsbrille für den Anwender .....	45
Abb. 12: Sicherheitsbrille für die Teilnehmerinnen .....	46
Abb. 13: Bestrahltes Areal von ventral .....	47
Abb. 14: Laserbehandlung, seitliche Ansicht, Laser inaktiviert .....	48
Abb. 15: Laserbehandlung, seitliche Ansicht, Laser aktiviert .....	49
Abb. 16: Laserbehandlung, ventrale und inferiore Ansicht, Laser aktiviert .....	50
Abb. 17: Baseline-Charakteristika: Operationsverfahren .....	55
Abb. 18: Baseline-Charakteristika: Bestimmung des Nodalstatus .....	56
Abb. 19: Baseline-Charakteristika: Chemotherapie .....	56
Abb. 20: Baseline-Charakteristika: Radiatio .....	56
Abb. 21: Baseline-Charakteristika: Antihormonelle Therapie .....	57
Abb. 22: Baseline-Charakteristika: Medikamente in der Antihormontherapie .....	57
Abb. 23: Baseline-Charakteristika: betroffene Extremität .....	57
Abb. 24: McGill Quality of Life Questionnaire: Lebensqualität im Studienverlauf .....	66
Abb. 25: Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen: Lebensqualität im Studienverlauf .....	67
Abb. 26: Griffstärke [kg] beider Extremitäten im Studienverlauf .....	69

## 8 Tabellenverzeichnis

Tab. 01: Messzeitpunkte (M1-M5) in der Übersicht .....	32
Tab. 02: Technische Daten TL-LSC100 .....	40
Tab. 03: Interventionsparameter in Anlehnung an die WALT-Kriterien .....	43
Tab. 04: Technische Daten: Grundgerät TIMELAS Vital .....	44
Tab. 05: Bestahlungsdurchmesser in Abhängigkeit von der Entfernung .....	47
Tab. 06: Demographische Daten der Studienteilnehmerinnen im Überblick .....	54
Tab. 07: Baseline-Charakteristika: Lebensqualität .....	58
Tab. 08: Baseline-Charakteristika: Handkraft, Armvolumina und Hautschichtendicke .....	60
Tab. 09: Schmerzintensität der betroffenen Extremität im Studienverlauf .....	61
Tab. 10: Juckreiz der betroffenen Extremität im Studienverlauf .....	62
Tab. 11: Beeinträchtigung der Schlafqualität durch das Lymphödem im Studienverlauf ...	62
Tab. 12: Beeinträchtigung im Aussehen durch das Lymphödem im Studienverlauf .....	63
Tab. 13: Beeinträchtigung im Alltag durch das Lymphödem im Studienverlauf .....	63
Tab. 14: MDBF: Lebensqualität im Studienverlauf .....	64
Tab. 15: MDBF Subskalen: Lebensqualität im Studienverlauf .....	65
Tab. 16: McGill Quality of Life Questionnaire: Lebensqualität im Studienverlauf .....	66
Tab. 17: Griffstärke [kg] der betroffenen Extremität im Studienverlauf .....	68
Tab. 18: Griffstärke [kg] der nicht betroffenen Extremität im Studienverlauf .....	68
Tab. 19: Armvolumendifferenz [cm <sup>3</sup> ] der Extremitäten im Studienverlauf .....	69
Tab. 20: Hautschichtendicke [mm] der betroffenen Extremität im Studienverlauf .....	70
Tab. 21: Hautschichtendicke [mm] der nicht betroffenen Extremität im Studienverlauf ....	71
Tab. 22: GEE-Analyse: mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen .....	72
Tab. 23: GEE-Analyse: McGill Quality of Life Questionnaire .....	73
Tab. 24: GEE-Analyse: Armvolumendifferenz .....	73
Tab. 25: GEE-Analyse: Handkraft beider Extremitäten .....	74
Tab. 26: GEE-Analyse: Subcutandicke beider Extremitäten .....	74
Tab. 27: GEE-Analyse: Cutisdicke beider Extremitäten .....	75
Tab. 28: Relevant dosing parameters for international readers according to Jenkins et al. ..	85

## 9 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Axilläre Dissektion
ATP	Adenosintriphosphat
AI	Aromatase Inhibitor
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CcO	Cytochrom-C-Oxidase
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikcentimeter
CW	Continuous Wave
d. h.	das heißt
DIN	Deutsches Institut für Normung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GEE	Generalized Estimating Equation
ggf.	gegebenenfalls
GS	Gute-Schlechte-Stimmung
h	Höhe
Hz	Hertz
IQR	Interquartile Range
J	Joule
kg	Kilogramm
KPE	Komplexe Physikalische Entstauungstherapie
LLLT	Low-Level-Lasertherapie
mA	Milliampere
Mean	Mittelwert

---

mm	Millimeter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mW	Milliwatt
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MQOL	McGill Quality of Life Questionnaire
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
M1, M2, ...	Messzeitpunkt 1, Messzeitpunkt 2, ...
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor 'Kappa-light-Chain-Enhancer' of Activated B-Cells
Nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
o. g.	oben genannt
RNA	Ribonukleinsäure
RU	Ruhe-Unruhe
s	Sekunden
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SNLB	Sentinel Lymph Node Biopsy
Tab.	Tabelle
TVR	Totale Volumenreduktion
u. a.	unter anderem
V	Volt, Volumen
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
W	Watt
WM	Wachheit-Müdigkeit
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

## 10 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Sven Gottschling für die Überlassung des interessanten Themas und die Geduld bei der Betreuung dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank geht an Frau Bärbel Breusing und das Sekretariat des Zentrums für Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie für ihre unschätzbare Hilfe bei der Koordination der Terminvergaben, der Ablaufplanung und den Aktenbestellungen unserer Patientinnen. Ihre freundliche, offenherzige und sachkundige Art hat maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Herrn M.Sc. Jakob Schöpe aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik danke ich ganz besonders für seine zuverlässige und professionelle statistische Betreuung.

Frau Dr. Mavrova und allen anderen beteiligten Mitarbeitern der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin danke ich für die erfolgreiche Zusammenarbeit.

Allen Patientinnen danke ich für ihre große Bereitschaft und die rege Teilnahme an den Untersuchungen, die für diese Dissertation notwendig waren.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich unterstützt haben und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind. Meiner Freundin Claudia danke ich für die emotionale Unterstützung, Ruhe und Ausgeglichenheit.