



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Thomas Brockow¹, Andreas Wagner², Annegret Franke¹, Martin Offenbächer³, L. Resch¹¹Spa Medicine Research Institute Bad Elster, Germany²Rehabilitation Hospital Hoher Meissner, Bad Sooden-Allendorf, Germany³Department of Medical Psychology at the University of Munich, München, Germany

Badania kliniczne nad skutecznością łagodnej hipertermii całego ciała metodą podczerwieni filtrowanej wodą jako uzupełnienie standardowej rehabilitacji multimodalnej w leczeniu fibromialgii

A Randomized Controlled Trial on the Effectiveness of Mild Water-filtered Near Infrared Whole-body Hyperthermia as an Adjunct to a Standard Multimodal Rehabilitation in the Treatment of Fibromyalgia

Przedrukowano za zgodą z: Thomas Brockow, MD, Andreas Wagner, MD, Annegret Franke, PhD, Martin Offenbächer, MD, MPH, oraz L. Resch, MD, PhD, A Randomized Controlled Trial on the Effectiveness of Mild Water-filtered Near Infrared Whole-body Hyperthermia as an Adjunct to a Standard Multimodal Rehabilitation in the Treatment of Fibromyalgia. The Clinical Journal of Pain/Clin J Pain 2007; 23(1): 67–75. www.clinicalpain.com

Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

The Creative Commons license does not apply to this content. Use of the material in any format is prohibited without written permission from the publisher, Wolters Kluwer Health, Inc. Please contact permissions@lww.com for further information.

Przekazane do publikacji w maju 2006; zatwierdzone 28 sierpnia 2006

STRESZCZENIE

Wstęp: Określenie czy łagodna hipertermia całego ciała metodą podczerwieni filtrowanej wodą (NI-WBH) przynosi dodatkowe korzyści, kiedy jest stosowana jako uzupełnienie standardowej rehabilitacji multimodalnej (MR) w porównaniu

z MR bez NI-WBH u pacjentów z syndromem fibromialgii (FM).

Metody: Sztu trzydziestu dziewięciu pacjentów z niemieckiego szpitala rehabilitacyjnego spełniających kryteria ACR 1990 dla rozpoznania FM losowo podzielono do grupy pacjentów poddanej terapii NI-WBH (podniesienie temperatury wewnętrznej ciała do 38,1°C, po której następowała faza podtrzymania temperatury

Adres do korespondencji:

Thomas Brockow M.D.
Spa Medicine Research Institute
Bad Elster, Germany
Lindenstr. 5, 08645 Bad Elster,
Germany
e-mail: brockow@fbk.sms.sachsen.de

przez okres 15 min) oraz MR i grupy poddanej tylko MR, dwa razy w tygodniu przez okres 3 tygodni. Większość pomiarów dotyczyła bólu emocjonalnego oraz bólu sensorycznego i oceniono ją za pomocą niemieckiej wersji McGill Pain Questionnaire z pomiarami: wyjściowym, bezpośrednio po terapii, 3 oraz 6 miesięcy po terapii, a następnie poddano analizie w celu leczniczym.

Wyniki: Powtórzone analizy kowariancji wykazały znaczne różnice pomiędzy obydwoma pomiarami pierwotnymi na korzyść NI-WBH + MR w porównaniu z samą MR ($P < 0,001$ dla bólu emocjonalnego, $P = 0,001$ dla bólu sensorycznego). Wtórne analizy intensywności bólu, jakości życia z FM oraz oceny

punktów wrażliwych wykazały podobne wyniki. Umiarkowane efekty terapii zaobserwowano we wszystkich przypadkach poddanych pomiarom (w zakresie 0,41–0,75). Efekty niepożądane powiązane z NI-WBH zaobserwowano u 14 z 69 uczestników (20%), ale u wszystkich ustąpiły przed upływem 30 minut.

Dyskusja: Z badania wynika, że NI-WBH jest wartym uwagi uzupełnieniem MR w leczeniu FM.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 3: 105–117

Słowa kluczowe: fibromialgia; rehabilitacja; fizykoterapia; hipertermia całego ciała; podczerwień filtrowana wodą

Fibromialgia (FM, *fibromyalgia*) jest definiowana jako syndrom chronicznego ogólnego bólu z charakterystycznymi symptomami współwystępującymi, takimi jak kłopoty ze snem, zmęczenie, zeszywnienie i/lub skoki nastroju [1]. Ogólny wskaźnik występowania FM w całkowitej populacji to 2%, przy czym u kobiet wynosi on 3,4%, a u mężczyzn 0,5% [2]. Fibromialgia jest przedmiotem 20% skierowań lekarzy reumatologów oraz 7% lekarzy ogólnych [3, 4]. Fibromialgia oddziałuje na prawie wszystkie obszary życia [5] i ma duży wpływ na pracę i produktywność [6–8].

Lekarstwa są najczęściej stosowanymi środkami w leczeniu FM [9], ale alternatywne terapie, takie jak ćwiczenia [10] i porady psychologiczne [11, 12], są równie, a nawet bardziej skuteczne, szczególnie w dłuższej perspektywie czasu [13]. Wartość terapii termicznych w leczeniu FM nie jest jasna. W Niemczech, przy programach terapii multimodalnych, jako opcje terapeutyczne, stosuje się zarówno ekstremalne zimno w komorach krioterapii, jak i łagodne ogrzewanie ogólnoustrojowe [14–16]. Nie mniej jednak nigdy dotąd nie badano korzyści płynących z terapii termicznych w ramach losowych badań klinicznych. Poza obserwacjami niekontrolowanymi [14, 15] dostępne są jedynie dane pochodzące z małych badań klinicznych nielosowych, w których oceniano albo przebieg całego leczenia [17, 18], albo pojedynczy zabieg [19].

Istnieje wiele fizykalnych metod wzbudzania łagodnego ciepła ogólnoustrojowego. Hipertermia całego ciała poprzez podczerwień wydaje się właściwym postępowaniem z wielu powodów. W porównaniu z metodami, które bazują na konduktywnym przekazywaniu ciepła, takich jak gorące kąpiele w wannach, stres termiczny jest mniejszy, a transfer energii może być lepiej kontrolowany sprzętowo

[20, 21]. Ponadto tolerancja skóry oraz prędkość podgrzewania mogą być zwiększone, jeśli z promieniowania podczerwieni usunie się fale o większej długości. Podczerwień bliska (tzw. pasmo A, *przyp. tłumacza*), ogólnie rzecz biorąc, działa jako czynnik ogrzewający głównie absorbowany przez głębsze warstwy skóry [22]. W przeciwieństwie do elektrohipertermii, hipertermia metodą podczerwieni może być stosowana również u pacjentów z metalowymi implantami oraz rozrusznikami serca [20].

W Niemczech komorę do hipertermii całego ciała metodą podczerwieni wprowadził Hecker [20] w latach 60. Dwadzieścia lat później von Ardenne opracował urządzenie do hipertermii, które emituje niemal wyłącznie podczerwień bliską (fale o długości od 760 do 1400 nm) poprzez zastosowanie filtra wodnego [21–23]. W przeciwieństwie do podczerwieni bliskiej bezpośredniej, podczerwień bliska filtrowana wodą odwzorowuje spektrum podczerwieni światła słonecznego na poziomie morza — po tym jak przeniknęło przez atmosferę ziemską — z typowymi liniami absorpcyjnymi przy długościach fali 940, 1130 oraz 1380 nm [24]. Aby wyjść naprzeciw potrzebom pacjentów, von Ardenne zaprojektował swoje urządzenie w sposób otwarty.

W pracy przedstawiono pierwsze losowe badanie kliniczne oceniające skuteczność łagodnej hipertermii całego ciała metodą podczerwieni bliskiej (NI-WBH, *near infrared whole-body hyperthermia*) jako uzupełnienie rehabilitacji multimodalnej (MR, *multimodal rehabilitation*) w porównaniu z samą MR u pacjentów z FM. Rehabilitację multimodalną skonfigurowano tak jak przeważnie się ją stosuje w warunkach klinicznych, z ćwiczeniami, terapią poznawczo-behawioralną oraz edukacją zdrowotną jako podstawowymi elementami [25].

MATERIAŁY I METODY

CELE SPECYFICZNE I HIPOTEZY

Głównym celem badania była ocena, czy NI-WBH wraz z MR umożliwiają lepszą kontrolę nad bólem niż sama MR. Pozostałe cele odnosiły się do wyników innych pomiarów, takich jak intensywność bólu, jakość życia osób z FM oraz diagnoza punktów wrażliwych (TP, *tender point*). W dalszej kolejności powinno się określić tolerancję na NI-WBH.

KONFIGURACJA

Badanie zorganizowano w jednym centrum, z otwartym dostępem, przy losowym wyborze pacjentów z FM, podzielonych na dwie równoległe grupy, z 6-miesięcznym okresem obserwacji.

WYBÓR LOSOWY

Uczestników badania losowo podzielono na grupy NI-WBH z MR oraz tylko MR poprzez zewnętrzną centralę telefoniczną. Losowy dobór został wygenerowany na podstawie ustalonej wcześniej listy losowo permutowanych bloków [26] przez badacza wiodącego (T.B.) z blokami ruchomymi niewidocznymi dla lekarza prowadzącego (A.W.). Listę z podziałem ujawniono bezpośrednio przed rozpoczęciem badania przez wyznaczonego terapeutę. Przedtem dobór sprawdził lekarz prowadzący, pozyskano zatwierdzenie zgodności z Deklaracją Helsińską, a w centrum badawczym zarejestrowano następujące informacje o uczestnikach: data włączenia do badania, inicjały oraz rok urodzenia.

UCZESTNICY

Poszczególni pacjenci, pochodzący zarówno z placówek macierzystych, jak i wtórnych, ze zdiagnozowaną FM, skierowani do leczenia w szpitalu rehabilitacyjnym w Hesji w Niemczech, byli kandydatami do włączenia do programu.

Pacjenci zostali włączeni, jeśli spełniali kryteria ACR 1990 (*American College of Rheumatology, przyp. tłumacza*) dla FM [27], osiągnęli wynik 4 na skalach intensywności bólu i fizycznej funkcjonalności (każda skala rozciągała się od 0 do 10) przy użyciu Kwestionariusza Wpływu Fibromialgii (FIQ, *Fibromyalgia Impact Questionnaire*) [28] oraz byli w wieku od 18 do 70 lat.

Pacjentów wykluczano, jeżeli cierpieli na jedno lub więcej z następujących schorzeń: ciężka niewydolność naczyniowo-sercowa, za-

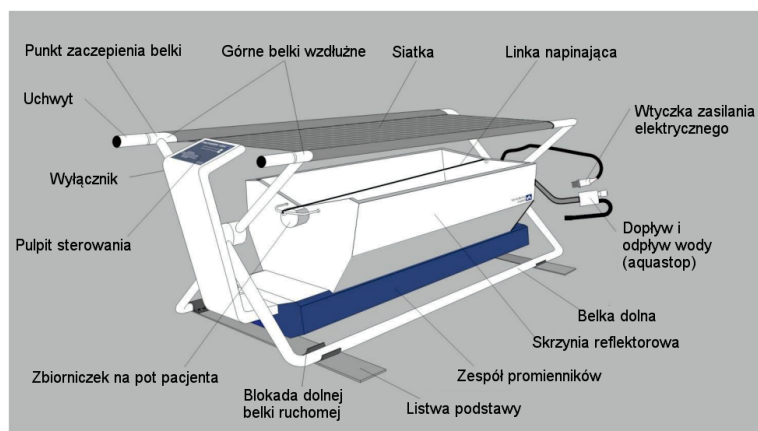
burzenia metabolizmu, zaburzenia neurologiczne, nadmierna krzepliwość, rak, ostry stan zapalny, pacjent po przeszczepie, ogólny słaby stan zdrowia (Indeks Karnofskiego ≤ 50 [29]). Poza tym kobiety ciężarne i karmiące oraz osoby w sporach sądowych o rentę inwalidzką z powodu FM lub planujące przejście na rentę z powodu FM również wyłączone z programu. Pozyskano zatwierdzenie ze strony komitetu etyki Saksońskiego Stowarzyszenia Lekarzy.

ZABIEGI

Grupa eksperymentalna

Osoby przydzielone do grupy eksperymentalnej otrzymały NI-WBH oraz MR. Łagodna hipertermia całego ciała metodą podczerwieni bliskiej była przeprowadzana 6 razy, dwa razy w tygodniu na przestrzeni 3 tygodni. Użyto aparatury do hipertermii Iratherm 1000 (URL: www.ardenne.de/med). Aparatura ta posiada oficjalną niemiecką homologację zgodnie z Dyrektywą Produktów Medycznych do leczenia ludzi. Sześć lamp halogenowych o mocy 2600 K tworzy jednostkę naświetlania, po trzy lampy z każdej strony. Lampy są rozmieszczone wzdłuż ciała pacjenta, aby zapewnić równomierne naświetlenie górnej, środkowej i dolnej części ciała. Głowa znajduje się poza obszarem promieniowania. Podczerwień o długich falach jest zatrzymywana przez filtr wodny. Moc promieniowania może być regulowana w interwałach 5%, dla każdego promiennika osobno, z poziomu panelu kontrolnego (ryc. 1). Maksymalne promieniowanie to 1400 W/m^2 .

U pacjentów podnoszono temperaturę wewnętrzną do $38,1^\circ\text{C}$ (faza wzrostu temperatury). Podczas podnoszenia temperatury promieniowanie dostosowywano do tolerancji poszczególnych uczestników, starając się utrzymywać je na możliwie najwyższym poziomie, z wyjątkiem pierwszej sesji, podczas której promieniowanie wyniosło około 70% maksymalnego natężenia (1050 W/m^2). W momencie gdy temperatura wewnętrzna mierzona rektalnie osiągała wartość docelową ($38,1^\circ\text{C}$) promieniowanie zredukowano do 30% (420 W/m^2) na okres 15 minut (faza podtrzymania temperatury). Temperatura wewnętrzna z reguły wzrastała jeszcze o kilka dziesiątych stopnia pomimo znacznej redukcji dawki cieplnej, co jest zjawiskiem dobrze znanym również z kąpielii termalnych [30]. Podczas zabiegu uczestnicy leżą bez odzieży na wznak na gęstej siatce, przykryci tkaniną oraz folią termiczną służącą do izolacji cieplnej.



Rycina 1. Wygląd urządzenia do hipertermii Iratherm 1000 marki „Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH, Dresden”

Podczas każdego zabiegu puls, temperatura wewnętrzna oraz poziom promieniowania były rejestrowane za pomocą aparatury monitorującej w interwałach jednominutowych. Dodatkowo mierzono ręcznie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe przed ogrzewaniem i na zakończenie fazy podtrzymania.

Grupa kontrolna

Uczestników z grupy kontrolnej poddano jedynie MR, która polegała na zajęciach grupowych i obejmowała zajęcia na basenie, ćwiczenia na przyrządach, treningu na ergometrze, ćwiczeniach na elastyczność, terapię kognitywno-behawioralną, terapię zajęciową oraz edukację zdrowotną. Wszystkie elementy były stosowane 6 razy, po dwa razy w tygodniu przez okres trzech tygodni, z wyjątkiem terapii kognitywno-behawioralnej (5 razy) oraz edukacji zdrowotnej (4 razy). Pojedyncza sesja trwała 30 minut, z wyjątkiem edukacji zdrowotnej (90 min) oraz terapii zajęciowej (czas nieokreślony). Rehabilitacja multimodalna była prowadzona przez zespół interdyscyplinarny złożony z dyplomowanych fizjoterapeutów, specjalistów terapii zajęciowej, psychologów (terapia kognitywno-behawioralna) oraz lekarzy (edukacja zdrowotna), którzy posiadali przynajmniej 2-letnie doświadczenie zawodowe. Wszystkie ćwiczenia spełniały wymagania dawki minimalnej dla poprawnej stymulacji treningowej [31]. Uczestnicy, którzy przed zakwalifikowaniem do badania brali leki, otrzymali instrukcje, aby kontynuować pobieranie takiej samej dawki i nie zmieniać jej w trakcie badania.

WYNIKI

Podstawą wyników były pomiary bólu emocjonalnego i sensorycznego dokonane za

pomocą niemieckiej wersji [32–34] kwestionariusza McGilla do oceny bólu (MPQ, *McGill Pain Questionnaire*) [35]. Skala bólu emocjonalnego zawiera 14 pozycji, skala bólu sensorycznego 10 pozycji. Im większa nota, tym większy ból emocjonalny i sensoryczny. Łączny wynik na skali bólu emocjonalnego może oscylować pomiędzy 14 a 56 punktów (rozpiętość 42 punktów), a suma punktów na skali bólu sensorycznego może wynosić od 10 do 40 (rozpiętość 30 punktów).

Intensywność bólu, jakość życia chorego na fibromialgię, progowy ból w TP (*tender points* = punkty bolesne (nie mylić z „punktami spustowymi”) *przyp. tłumacza*), liczba TP oraz całkowita intensywność bólu w TP, to parametry, które zostały określone jako wyniki wtórne.

Jakość życia chorego na fibromialgię była mierzona zatwierdzoną niemiecką wersją [36] kwestionariusza FIQ [28]. Kwestionariusz jest krótkim, 19-stopniowym narzędziem autodiagnozy, które uwzględnia takie parametry, jak funkcjonalność fizyczna (10 pozycji), sytuację zawodową, ogólne samopoczucie, zdolność do pracy, ból, zmęczenie, poranne zeszytywienie, senność, lęk oraz depresję [28]. Wartość wyniku końcowego może wynosić od 0 do 80 po znormalizowaniu 2 skal podrzędnych oraz wyłączeniu dwóch pozycji dotyczących pracy. Wyższy wynik wskazuje na większy wpływ FM na jakość życia. Intensywność bólu oszacowano za pomocą skali bólu FIQ.

Wszystkich ocen TP dokonano dolorymetrem Fischera [37]. Dolorymetr Fischera jest urządzeniem wyposażonym w gumowy dysk o średnicy 1 cm, co odpowiada powierzchni 0,78 cm², połączony z miarką wskazującą zastosowaną siłę nacisku. Miarka może wskazywać siłę do 10 kg. Dzieląc siłę przez powierzchnię dysku, otrzymuje się wartość nacisku w kg/cm².

Progi bólu na TP określono dla wszystkich 18 punktów TP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR, *American College of Rheumatology*) z 1990 roku [27] i uśrednione (średni próg bólu na TP). Siła nacisku była stale zwiększana aż do chwili, w której uczestnicy zgłaszali ból. Zwykle uczucie uciskania nie było uznawane za ból.

Całkowitą intensywność bólu w punktach TP określono zgodnie z protokołem Okifuji [38]. Przy każdym z 18 punktów ACR TP [27] uczestników proszono o ocenę intensywności bólu na wizualnej skali analogowej o długości 100 mm po tym, jak wykonano nacisk o sile 3 kg ($\approx 4 \text{ kg/cm}^2$). Oceny ze wszystkich 18 punktów zsumowano, aby uzyskać wynik całkowity o wartości od 0 do 1800. Okifuji i wsp. [38] używali 11-punktowej skali numerycznej zamiast wizualnej skali analogowej.

Liczbę TP określono jako liczbę TP o progu bólu $\leq 3 \text{ kg}$ ($\approx 4 \text{ kg/cm}^2$) zgodnie ze wskazaniami dolorymetra Fischera.

Wszystkie pomiary TP były wykonane przez jedną i tą samą osobę (A.W.), starszego lekarza tego szpitala, z dużym doświadczeniem w posługiwaniu się dolorymetrem Fischera.

Kwestionariusze MPQ oraz FIQ były przeprowadzone na samym początku badania, na jego zakończenie oraz 3 i 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przy zakończeniu badania FIQ przeprowadzono, pomijając skalę funkcjonalności fizycznej, ponieważ ta skala odnosi się do czynności zazwyczaj niewchodzących w katalog rehabilitacji pacjentów (np. praca w ogródku, gotowanie i robienie zakupów). Oznaczono tą okrojoną wersję FIQ jako FIQ-skrócony. FIQ-skrócony może dawać rezultat od 0 do 70. Pomiary TP były dokonane na początku badania i na jego zakończenie. Wszystkie pomiary w dalszym okresie obserwacyjnym były zbierane pocztą.

Uczestnicy badania, w obydwu grupach, byli odpytywani odnośnie zdarzeń niepożądanych (AEs, *adverse events*) przy drugiej, czwartej i szóstej wizycie. Poza tym nie zgłoszono spontanicznie żadnego zdarzenia niepożądanego AE. W przypadku stwierdzenia AE odnotowywano czas trwania, dolegliwość dla pacjenta oraz podjęte środki zapobiegawcze. Ponadto odnotowywano możliwą korelację pomiędzy zaobserwowanym AE a przebiegiem badania, którą określano na 4-punktowej skali (w kategoriach: nieprawdopodobna, możliwa, prawdopodobna i pewna). Zdarzenia niepożądane, dla których relacje

przyczynowo-skutkową określono jako „pewną”, uznawano za skutki niepożądane.

LICZEBNOŚĆ PRÓBKII

Badanie miało na celu wykrycie efektu o wielkości $\delta = 0,3$ pomiędzy obydwiema grupami, z 2-stronnym poziomem istotności rzędu 5% i przedziałem ufności 80%. Określenie liczebności próbki oparto na powtórzonej procedurze (RM, *repeated measure*) z jedną oceną randomizowaną wstępną oraz trzema ocenami randomizowanymi końcowymi (zaraz po badaniu, oraz w 3 i 6 miesięcy potem). Dane skorelowano przy współczynniku $\rho = 0,6$ (współczynnik korelacji Pearsona). Przy tych założeniach do badania przyjęto 132 osoby, po 66 w każdej z grup [39].

METODY STATYSTYCZNE

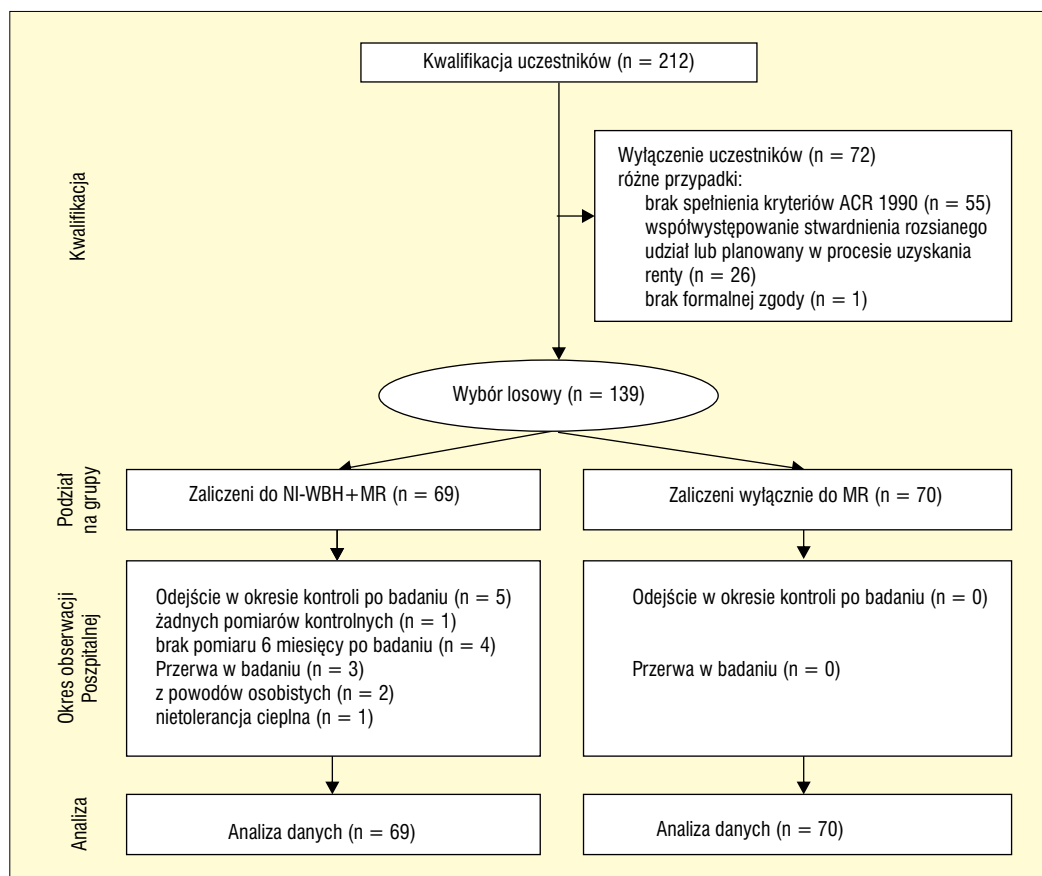
ANALIZA PIERWOTNA

Analizę wykonano przy założeniu celu leczniczego. Do testów istotności użyto powtórzonej, dwustronnej analizy kowariancji (RM-ANCOVA). Rezultaty zmian od wartości wyjściowych poddano analizie. Wartości wyjściowe danego wyniku pierwotnego posłużyły jako jedyna współzmienna w analizie. Model nasycony dopasowano poprzez włączenie efektów stałych terapii (czynnik międzygrupowy), wyników obserwacji kontrolnej (czynnik wewnątrzgrupowy) oraz interakcji pomiędzy efektem zabiegu a upływem czasu. Założenie sferyczności poddano próbie testu sferyczności Mauchly'ego [40]. Jeśli założona sferyczność była przekroczona ($P < 0,05$), stosowano korektę epsilon Huynh-Feldta [41]. Straty przyporządkowano scenariuszowi *worst-case* (szczegóły w sekcji Wyniki).

ANALIZY WTÓRNE

Analizy wtórne również oparto na rezultatach zmian i wykonano za pomocą RM-ANCOVA, z wyjątkiem testów TP, dla których rezultaty zmian były dostępne dopiero na końcu badania. W tym wypadku wykonano niesparowane testy *t*. Wszystkie te wyniki poddano interpretacji opisowej. W analizach wtórnych nie uzupełniono strat ani też nie poprawiano poziomów istotności.

Ustandaryzowaną różnicę średnią (SMD, *standardized mean difference*), uwzględniającą przedział ufności 95%, obliczono dla wszystkich wyników badania oraz obserwacji kontrolnej celem oceny wielkości



Rycina 2. Przepływ uczestników w trakcie badania

zmian. Ustandaryzowaną różnicę średnią określono, odejmując średni wynik odchyień od pomiarów wyjściowych w grupie kontrolnej od średniego wyniku odchyień w grupie badanej w obserwacji kontrolnej i dzieląc otrzymaną różnicę przez odchylenie standardowe wspólne dla obydwu grup [42]. Zgodnie z klasyfikacją Cohena wartość SMD 0,2 była uznana za małą, 0,5 za umiarkowaną, a 0,8 lub większa za dużą [43]. Dokonano analiz za pomocą oprogramowania SPSS, w wersji 10.

WYNIKI

PRZEPŁYW UCZESTNIKÓW

Wszystkich uczestników zrekrutowano w 2004 roku. Dwustu dwunastu pacjentów ze zdiagnozowaną FM zostało poddanych kwalifikacji do badania przez lekarzy. Wykluczono siedemdziesięciu dwóch pacjentów (34%), ponieważ nie spełniali kryteriów. Stu trzydziestu dziewięciu pacjentów podzielono losowo na dwie grupy i poddano analizie pierwotnej. Szczegóły przepływu uczestników są uwidocznione na rycinie 2.

DANE WYJŚCIOWE

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę wyjściową populacji badania. Grupy zostały dobrze zbilansowane we wszystkich charakterystykach wyjściowych.

ZASTOSOWANIE HIPERTERMII I ODPOWIEDZI FIZJOLOGICZNE

Wyniki przedstawione w tej sekcji odnoszą się do 403 sesji hipertermii przeprowadzonych w trakcie badania. Średnia wartość napromieniowania w fazie wzrostu temperatury wyniosła 1257 W/cm² (SD, *standard deviation*, 145 W/cm²), średnie napromieniowanie w fazie podtrzymania wyniosło 452 W/cm² (SD, 63 W/cm²).

Średnia temperatura mierzona rektalnie przed zabiegiem wyniosła 37,1°C (SD, 0,3°C). Średni czas fazy wzrostu potrzebny, aby ciało osiągnęło temperaturę 38,1°C wyniósł 41 minut (SD, 10,7 min). Maksymalna temperatura zmierzona rektalnie osiągnęła 38,4°C (SD, 0,1°C).

Średnie ciśnienie tętnicze przed zabiegiem wyniosło 119/72 mm Hg (SD, 17,8/10,5 mm Hg). Średni wzrost ciśnienia skurczowego wyniósł 4,5 mm Hg (SD, 18,1 mm Hg) na koniec

Tabela 1. Charakterystyka uczestników w chwili zakwalifikowania

Cechy	NI-WBH + MR (n = 69)	MR (n = 70)	E (n = 139)
Kobiety, liczba (%)	66 (96)	69 (99)	135 (97)
Wiek, średnia (SD) w latach	49 (7,6)	50 (7,8)	49 (7,7)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) w kg/m ²	27,1 (6,9)	28,4 (5,5)	27,8 (6,2)
Wykształcenie, liczba osób (%)			
Szkoła podstawowa	27 (39)	27 (39)	54 (39)
Szkoła średnia	22 (32)	23 (33)	45 (32)
Wykształcenie wyższe techniczne	9 (13)	11 (16)	20 (14)
Wykształcenie wyższe uniwersyteckie	10 (15)	7 (10)	17 (12)
Pozostałe	1 (1)	2 (3)	3 (2)
Stan cywilny			
Singel	6 (9)	8 (11)	14 (10)
Zamężna/zonaty	45 (65)	46 (66)	91 (66)
W separacji/rozwiedzeni oraz owdowiali	18 (26)	16 (23)	34 (25)
Sytuacja zawodowa			
Zatrudniony	61 (88)	60 (86)	121 (87)
Bezrobotny	4 (6)	6 (9)	10 (7)
Samozatrudnienie, emerytura, gospodarstwo domowe lub czeladnik	4 (6)	4 (6)	8 (6)
Na zwolnieniu lekarskim, liczba osób (%)	19 (28)	21 (30)	40 (29)
Okres dolegliwego bólu, liczba osób (%)			
3–12 miesięcy	0 (0)	2 (3)	2 (1)
1–5 lat	21 (30)	20 (29)	41 (30)
> 5 lat	48 (70)	48 (69)	96 (69)
Współwystępujące objawy/zaburzenia, liczba osób (%)			
Układ trawienny	18 (26)	12 (17)	30 (22)
Serce, system naczyniowy	13 (19)	20 (29)	33 (24)
Psychiatria	29 (42)	30 (43)	59 (43)
Układ mięśniowo-szkieletowy*	38 (55)	42 (60)	80 (58)
Pozostałe†	33 (47)	38 (54)	71 (51)
Przyjmowane leki, liczba osób (%)			
Znieczulające na bazie opium	5 (7)	5 (7)	10 (7)
Znieczulające bez opium	8 (12)	2 (3)	10 (7)
Środki przeciwzapalne niesteroidowe	11 (16)	18 (26)	29 (21)
Leki rozkurczające	8 (12)	8 (11)	16 (12)
Andydpresanty	23 (33)	26 (37)	49 (35)
Pozostałe‡	35 (51)	40 (57)	75 (54)
Przyjmujący przynajmniej jeden lek	53 (77)	55 (79)	108 (78)
Natężenie bólu w tygodniu poprzednim (0–10)§, średnia (SD)	6,4 (1,5)	6,3 (1,4)	6,4 (1,4)
Ból emocjonalny (14–56), średnia (SD)	35,5 (8,1)	37,1 (7,9)	36,3 (8,0)
Ból sensoryczny (10–40), średnia (SD)	22,3 (6,3)	22,0 (7,7)	22,2 (7,0)
FIQ (0–80), średnia (SD)	48,2 (12,0)	50,6 (9,5)	49,4 (10,8)

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe inne niż FM (np. zmiany kręgosłupa, zapalenie kostno-stawowe, osteoporoza).

† Zaburzenia laryngologiczne, płucne, dróg moczowo-płciowych, endokrynologiczne lub metaboliczne.

‡ Leki niezwiązane z FM (np. tyroksyna, β-adrenolityki, leki układu trawiennego).

§Pozycja 14 FIQ.

fazy podtrzymania ciepła, podczas gdy ciśnienie rozkurczowe obniżyło się średnio o 3,3 mm Hg (SD, 13,1 mm Hg).

Średni puls przed zabiegiem wyniósł 74 bpm (SD, 9,6 bpm). Na zakończenie fazy wzrostu temperatury puls wzrósł średnio o 27,8 bpm (SD, 11,6 bpm). Na zakończenie fazy podtrzymania temperatury puls nadal był wyższy o średnio 17,8 bpm (SD, 10,1 bpm) w porównaniu z pulsem przed zabiegiem.

ANALIZA PIERWOTNA

Braki w danych stwierdzono u 5 osób zakwalifikowanych do NI-WBH oraz MR. Czterech uczestników nie nadeszło danych dotyczących kontroli 6 miesięcy po badaniu. Ich dane zastąpiono najgorszym indywidualnym wynikiem osiągniętym w okresie obserwacji. U jednej osoby, u której całkowicie zabrakło informacji kontrolnej, przyjęto dane wyjściowe za wartości pokontrolne.

Znaczne różnice pomiędzy grupami na korzyść NI-WBH połączonej z MR przy obydwu pomiarach wyników pierwotnych wykazała RM-ANCOVA (tab. 2). Przy obydwu pomiarach wyników pierwotnych interakcja pomiędzy zabiegiem a czasem była nieistotna statystycznie ($P = 0,48$ dla bólu emocjonalnego, $P = 0,31$ dla bólu sensorycznego)

ANALIZY WTÓRNE

Analizy wtórne intensywności bólu skróconym kwestionariuszem FIQ (tab. 2) oraz pomiary TP (tab. 3) dały podobne wyniki jak te uzyskane w analizie pierwotnej. Ustandaryzowana różnica średniej wykazała efekty umiarkowane we wszystkich pomiarach (zakres od 0,41 do 0,75) (tab. 4.).

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE (AE) I EFEKTY NIEPOŻĄDANE NI-WBH

Zarejestrowano 19 AE u 17 z 69 osób poddanych NI-WBH i MR (28%) oraz u jednej z 70 osób poddanych tylko MR (1%). Cztery AE oceniono jako mające „mało prawdopodobny” związek z zabiegami podczas badania (infekcje dróg moczowych, infekcje dróg oddechowych, ataki migreny, niedociśnienie ortostatyczne bez żadnego związku czasowego z badaniem), przy czym w jeden AE związek z NI-WBH określono jako „prawdopodobny” przez lekarza prowadzącego badania (uwydatnienie hemoroidów). Pozostałe 14 AE były określone jako „na pewno” związane z NI-WBH i zostały sklasyfikowane jako efekty niepożądane NI-WBH. Wystąpiły u 20% (14/69).

Większość efektów niepożądanych NI-WBH polegała na niekorzystnych zmianach fizjologicznych w odpowiedzi na ogrzewanie ciała (ciśnienie tętnicze, $n = 5$; niedociśnienie ortostatyczne, $n = 3$; nieproporcjonalny wzrost temperatury wewnętrznej, $n = 1$). Większości niekorzystnych zmian fizjologicznych towarzyszyły objawy kliniczne (nadpobudliwość psychomotoryczna, bóle głowy, palpacje i/lub parestezja), które wystąpiły na krótko przed zabiegiem lub przy jego zakończeniu. Wszyscy uczestnicy, u których stwierdzono zmiany fizjologiczne, przyjmowali po kilka różnych leków jednocześnie. U dwóch pacjentów z nadciśnieniem zredukowano leki na nadciśnienie z powodu niedociśnienia ortostatycznego, jednemu pacjentowi podano doustnie 7,5 mg diazepam z powodu nadczynności psychomotorycznej. Tolerancja cieplna była jedynym efektem niepożądanym, który doprowadził do przerw w zabiegach. Ciężar gatunkowy efektów niepożądanych oceniono na „wysoki” lub „bardzo wysoki” w 71% (10/14) przez samych pacjentów, lecz wszystkie efekty niepożądane były krótkotrwałe i ustąpiły 30 minut po zakończeniu NI-WBH.

DYSKUSJA

O ile wiadomo, to jest pierwsze randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT, *Randomized Controlled Trial*) oceniające skuteczność łagodnej hipertermii całego ciała na FM i prawdopodobnie w ogóle pierwsze opublikowane RCT obserwujące wpływ łagodnej hipertermii całego ciała metodą podczerwieni na kondycję mięśniowo-szkieletową. Hipertermia całego ciała metodą podczerwieni filtrowanej wodą z MR okazały się lepsze od samej MR zarówno w analizie pierwotnej, jak i w analizach wtórnych. Efekty były nie tylko doniosłe statystycznie, ale rozmiary efektów sugerują określoną wartość kliniczną. W obydwu grupach wyniki zmian nieprzerwanie malały, od zakończenia zabiegów do 6. miesiąca obserwacji pokontrolnej, ale różnice międzygrupowe nie zmieniły się istotnie, co wskazuje na brak znaczącej interakcji pomiędzy zabiegiem i upływem czasu. Korzystanie ze świadczeń opieki zdrowotnej oraz absencja zawodowa pozostały wyrównane pomiędzy obydwo grupami w okresie obserwacji pokontrolnej, co wskazuje na brak błędu systematycznego na skutek różnic w korzystaniu z opieki zdrowotnej (można pozyskać stosowną tabelę u autora odpowiedzialnego za tą część badania).

Ukrycie przed uczestnikami faktu ich ogrzewania nie jest możliwe. Uczucie gorąca może być wyeliminowane tylko poprzez znieczulenie. Z tegoż powodu efekty nieswoiste, w szczególności preferencje uczestników oraz zaangażowanego personelu medycznego, mogły przyczynić się do obserwowanych korzyści. Nie mniej jednak fakt, że terapeutyczna przeżoga pozostała niezmienna przez cały okres obserwacji pokontrolnej wskazuje na małe prawdopodobieństwo, aby efekty nieswoiste mogły być głównymi efektorami. Ponadto niniejsze badanie przeprowadzono w szpitalu rehabilitacyjnym, w którym hipertermia całego ciała metodą podczerwieni nigdy wcześniej nie była oferowana jako opcja terapeutyczna. Co więcej, żaden z uczestników badania lub członków personelu medycznego nigdy wcześniej nie miał żadnego doświadczenia z hipertermią całego ciała metodą podczerwieni.

Pomiary punktów TP nie były utajnione dla uczestników badania. Nie mniej jednak, wysoki stopień spójności pomiędzy ocenami obserwatorów i pacjentów wskazuje na małe prawdopodobieństwo błędu obserwatora.

Wykluczaliśmy pacjentów starających się o wcześniejszą emeryturę z powodu FM. Spodziewaliśmy się, że osoby poszukujące korzyści w chorobie raczej nie przyznają się do sukcesu terapii. Również dlatego wykluczaliśmy pacjentów FM, którzy nie zgłosili istotnej z punktu widzenia klinicznego intensywności bólu lub znaczącego upośledzenia funkcjonalnego w momencie rekrutacji do badania. Z tychże względów uogólnienie niniejszego badania może być zawężone do osób poważnie cierpiących na FM i szukających pomocy.

Różne zaburzenia związane z wiekiem, takie jak ciężkie schorzenia sercowo-naczyniowe, schorzenia ośrodkowego układu nerwowego i nowotwory są uznawane jako przeciwwskazania w łagodnej hipertermii całego ciała metodą podczerwieni. To może ograniczyć możliwość stosowania łagodnej hipertermii całego ciała w warunkach mięśniowo-szkieletowych starszych osób (> 65 lat), w szczególności przy zapaleniu kostno-stawowym. Nie mniej jednak, FM jest raczej dolegliwością wieku średniego, z największym natężeniem w grupie pomiędzy 45. i 55. rokiem życia [44–46], dla której metoda ta jest szczególnie pożądana przy FM.

Tabela 2. Analiza pierwotna i analizy wtórne

Pomiar wyników	Średnia (SD) Wartości wyjściowe	Średnia (SD) zmiana pierwotna†				E* Główny efekt międzygrupowy
		I Koniec zabiegów	II 3 miesiące po zabiegach	III 6 miesięcy po zabiegach		
Analiza pierwotna						
Ból emocjonalny (15–56)						< 0,0005
NI-WBH + MR (n = 69)	35,5 (8,1)	-11,4 (8,8)	-8,2 (10,1)	-6,2 (9,1)		
MR (n = 70)	37,1 (7,8)	-6,2 (8,8)	-3,1 (8,6)	-2,1 (9,3)		
Ból sensoryczny (10–30)						0,001
NI-WBH + MR (n = 69)	22,3 (6,3)	-3,9 (5,9)	-3,7 (5,9)	-2,5 (5,9)		
MR (n = 70)	22,0 (7,7)	-1,4 (6,1)	+0,4 (7,2)	+0,9 (8,7)		
Analizy wtórne						
Intensywność bólu						< 0,0005
NI-WBH + MR (n = 64)	6,4 (1,5)	-2,4 (2,6)	-1,6 (3,2)	-1,2 (2,7)		
MR (n = 70)	6,2 (1,4)	-0,9 (2,6)	+0,1 (2,4)	+0,2 (2,5)		
FIQ-uproszczony (0–70)‡						< 0,0005
NI-WBH + MR (n = 63)	43,3 (11,7)	-17,5 (14,5)	-13,6 (17,6)	-9,5 (15,3)		
MR (n = 70)	45,6 (9,1)	-11,6 (14,0)	-2,5 (12,4)	-0,4 (14,7)		
FIQ (0–80)						< 0,0005
NI-WBH + MR (n = 64)	48,4 (12,1)	–	-16,1 (18,4)	-11,4 (16,4)		
MR (n = 70)	50,6 (9,5)	–	-4,0 (13,7)	-1,9 (15,9)		

Wartości P podane dla analiz wtórnych służą jedynie dla celów badawczych

* Wartości P z obliczeń RM-ANCOVA skorygowane o wartości wyjściowe poszczególnych wyników pomiaru.

† Zmiany ujemne oznaczają poprawę.

‡ Wykluczono skalę funkcji fizycznych (patrz Metody).

Podstawy kliniczne do stosowania łagodnej hipertermii całego ciała metodą podcierwieni w celu złagodzenia bólu w środowisku mięśniowo-szkieletowym opiera się przede wszystkim na obserwacjach empirycznych, interpretacji wiedzy naukowej [47] oraz badań nad fizjologią [30]. Nie mniej jednak, mechanizm przyczynowy jest jeszcze słabo zrozumiany [48]. Do zmniejszenia bólu mogą przyczynić się różne czynniki, takie jak zjawiska nerwowo-mięśniowe (zmniejszenie napięcia mięśniowego), przyspieszenie procesów biochemicznych oraz/lub zmiany naczyniowe (wzrost krążenia krwi) [49]. Ponadto hormon stresu β -endorfina może odgrywać pewną rolę, ale jego wydzielanie zależy od intensywności ekspozycji na ciepło.

Minimalną dawkę temperatury wewnętrznej dopasowano do temperatury wewnętrznej docelowej 38,1°C. Zamiennie można było posługiwać się wartością wzrostu temperatury wewnętrznej o 0,5, 1,0 lub 1,5°C minimum. Obydwie metody nakładają się częściowo, szczególnie jeśli temperatury wyjściowe nie są tak zróżnicowane jak w populacji badania autorów artykułu. Poza tym, długość fazy podtrzymania temperatury może być ważną determinantą odpowiedzi terapeutycznej. Ograniczono długość fazy podtrzymania ciepła do 15 minut. Tą specyfikację oparto na obserwacji empirycznej oraz na pragmatycznym celu ograniczenia długości całego zabiegu do jednej godziny.

Wszystkie odnotowane skutki niepożądane NI-WBH były krótkotrwałe i wystąpiły bezpośrednio przed, lub w trakcie kończenia zabiegu. To wskazuje, że większości skutków niepożądanych można było zapobiec, skracając czas lub zmniejszając dawkę napromie-

niowania w protokole. Oprócz kwestii dawki, w powstawaniu skutków niepożądanych, pewną rolę mogły mieć niekorzystne interakcje pomiędzy wzrostem temperatury wewnętrznej i przyjmowanymi lekami. Wszyscy uczestnicy przyjmujący kilka różnych leków jednocześnie odczuli niekorzystne zmiany fizjologiczne.

Interpretacja wyników badania w kontekście innych badań jest niemal niemożliwa. Według wiedzy autorów pracy do dnia dzisiejszego opublikowano jedynie jedno, bardzo małe i niekontrolowane badanie pilotażowe (n = 11) wskazujące na to, że NI-WBH, statystycznie rzecz biorąc, łagodzi ból związany z FM.

Prawdopodobnie wyniki badania autorów artykułu mogą być uogólnione na inne schorzenia mięśniowo-szkieletowe i na inne czynniki zwiększające temperaturę. Nie mniej jednak, takie stwierdzenie powinno być sprawdzone w oddzielnych badaniach klinicznych. Co do akceptowalności i poziomu bezpieczeństwa, system do hipertermii zastosowany w niniejszym badaniu zrobił bardzo pozytywne wrażenie poprzez swoje spektrum promieniowania, swoją otwartą konstrukcję oraz rozwiązania techniczne.

Pytanie, czy zabiegi z mniejszą dawką lub w innym schemacie pozwoliłyby osiągnąć korzyści terapeutyczne takie jak opisano w niniejszym opracowaniu, powinno zostać postawione w oddzielnym badaniu poświęconym relacji dawka-odpowiedź. Skoro w przypadku podania ciepła tak zwana ślepa próba nie jest możliwa, badania nad zależnością dawka-odpowiedź mogą pośrednio dostarczyć dowodów na efekty specyficzne dla samego ciepła. Aby lepiej zgłębić mechanizm łagodzenia bólu uruchamiany przez systematyczne podawanie ciepła wskazane jest wykonanie badań, które szczegółowo

Tabela 3. Pomiary punktów TP

Wyniki pomiarów	Średnia (SD) Wynik wyjściowy	Średnia (SD) wynik zmiany na koniec zabiegów*	E [†]
Średni próg bólu TP (0–10 kg) [‡]			0,002
NI-WBH + MR (n = 68)	1,8 (0,7)	+ 0,2 (0,28)	
MR (n = 70)	1,8 (0,6)	0,0 (0,34)	
Całkowita intensywność bólu TP (0–1800)			< 0,001
NI-WBH + MR (n = 68)	1036 (277)	-139 (169)	
MR (n = 70)	1017 (249)	-23 (154)	
Liczba TP (0–18)			< 0,001
NI-WBH + MR (n = 68)	16,2 (2,2)	-1,9 (2,1)	
MR (n = 70)	16,2 (2,2)	-1,0 (2,3)	

*Ujemna zmiana wyniku oznacza poprawę z wyjątkiem średniego progu bólu TP

[†]Wartości P z niesparowanego testu t

[‡]Siła nacisku powinna być podzielona przez 0,78 cm², czyli powierzchnię dysku dolorymetra Fischera celem konwersji na kg/cm²

Tabela 4. Rozmiary efektu (95-proc. przedział ufności) pomiędzy grupami badanych*

Mierzony wynik	Na koniec zabiegów	3 miesiące po zabiegach	6 miesięcy po zabiegach
Ból emocjonalny	0,60 (0,26; 0,94)	0,54 (0,20; 0,88)	0,44 (0,10; 0,78)
Ból sensoryczny	0,42 (0,08; 0,76)	0,62 (0,29; 0,96)	0,46 (0,12; 0,80)
Intensywność bólu †	0,60 (0,25; 0,94)	0,59 (0,25; 0,94)	0,51 (0,16; 0,85)
FIQ — wersja skrócona ‡	0,41 (0,07; 0,75)	0,72 (0,37; 1,08)	0,60 (0,25; 0,95)
FIQ		0,75 (0,40; 1,10)	0,59 (0,25; 0,93)
Średni próg bólu TP	0,53 (0,19; 0,87)	–	–
Całkowita intensywność bólu TP	0,66 (0,31; 1,00)	–	–
Liczba TP	0,44 (0,10; 0,78)	–	–

* SMD na podstawie zmian wyniku w odniesieniu do pomiaru wyjściowego.

† Pozycja 14 z kwestionariusza FIQ.

‡ Przy wyłączeniu skali funkcji fizycznych (patrz Metodologia)

prześledzą związki pomiędzy wynikami klinicznymi, fizjologicznymi i strukturalnymi.

W przyszłych badaniach klinicznych na temat NI-WBH należy podjąć próbę sprawdzenia efektów niespecyficznych. Ponieważ nie da się zamaskować faktu ogrzewania, zaleca się wprowadzenie kontroli pozorowanej. Być może rozwiązaniem byłoby słuchanie na leżąco relaksującej muzyki bez świadomości, że jest się poddawany NI-WBH. Nie mniej jednak najpierw trzeba by wykazać brak wpływu muzyki na ból FM, aby można było mówić o dobrze zaplanowanym randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym.

WNIOSKI

Opisane badanie wykazało, że NI-WBH w połączeniu z MR jest lepsze od samej MR w zakresie kontroli bólu i poprawy jakości życia

u chorych na FM. Odkrycia te mają swoją doniosłość, ponieważ skuteczność NI-WBH oceniono w połączeniu z programem MR. Autorzy pracy rekomendują włączenie NI-WBH jako składnik dodatkowy obok ćwiczeń, terapii kognytywno-behawioralnej oraz edukacji zdrowotnej w standardowej rehabilitacji pacjentów z FM.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują Inie Strauch za wprowadzenie danych oraz Ramonie Dembski za obsługę linii telefonicznej. Jesteśmy również wdzięczni uczestnikom badania oraz terapeutom, którzy prowadzili zabiegi. Bez ich pomocy to badanie nigdy nie mogłoby zostać przeprowadzone. Dziękujemy również trójce recenzentów, którzy przyczynili się do jaśniejszej i bardziej krytycznej prezentacji wyników badania.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate whether mild water-filtered near infrared whole-body hyperthermia (NI-WBH) produces an additional benefit when applied as an adjunct to a standard multimodal rehabilitation (MR) compared with MR only in patients with fibromyalgia (FM).

Methods: One hundred thirty-nine patients of a German inpatient rehabilitation hospital meeting the ACR 1990 criteria for FM were randomly allocated to NI-WBH (heating-up to 38.1 degrees C body core temperature followed by a 15 min heat retention period) and MR or MR only, twice a week over 3 weeks. Main outcome measures were affective and sensory pain assessed by a German version of the McGill Pain Questionnaire, measured at baseline, postintervention, 3 and 6 months postintervention and analyzed by intention to treat.

Results: Repeated measures analysis of covariance showed significant differences between groups for both primary outcome measures in favor of NI-WBH and MR compared with MR only ($P < 0.001$ for affective pain, $P = 0.001$ for sensory pain). Secondary analyses on pain intensity, FM-related quality of life and tender point assessment yielded similar results. Moderate effect sizes were observed for all outcome measures considered (range, 0.41 to 0.75). NI-WBH related side effects were observed in 14 of 69 participants (20%) but all disappeared in less than 30 minutes.

Discussion: The study indicates that NI-WBH is a worthwhile adjunct to MR in the treatment of FM.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 3: 105–117

Key words: fibromyalgia, rehabilitation, physical medicine, whole-body hyperthermia, water-filtered near infrared

1. Wolfe F. The fibromyalgia syndrome: a consensus report on fibromyalgia and disability. *J Rheumatol.* 1996; 23: 534–539.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 19–28.
3. Wolfe F, Cathey MA. Prevalence of primary and secondary fibrositis. *J Rheumatol.* 1983; 10: 965–968.
4. Goldenberg DL, Simms RW, Geiger A, et al. High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 381–387.
5. Henriksson CM. Longterm effects of fibromyalgia on everyday life. A study of 56 patients. *Scand J Rheumatol.* 1994; 23: 36–41.
6. Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome—an outcome study. *Br J Rheumatol.* 1993; 32: 139–142.
7. Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, et al. Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life. *J Rheumatol.* 1995; 22: 276–274.
8. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997; 24: 1171–1178.
9. Alarcon GS, Bradley LA. Advances in the treatment of fibromyalgia: current status and future directions. *Am J Med Sci.* 1998; 315: 397–404.
10. Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, et al. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003786. DOI: 10.1002/14651858.CD003786.
11. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med.* 2004; 66: 837–844.
12. Hadhazy VA, Ezzo J, Creamer P, et al. Mind-body therapies for the treatment of fibromyalgia. A systematic review. *J Rheumatol.* 2000; 27: 2911–2918.
13. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med.* 1999; 21: 180–191.
14. Schleenbecker HO, Schmidt KL. Zur Wirkung einer iterativen milden Ganzkörperhyperthermie auf den Fibromyalgieschmerz. *Phys Rehab Kur Med.* 1998; 8: 113–117.
15. Metzger D, Zwingmann C, Protz W, et al. Whole-body cryotherapy in rehabilitation of patients with rheumatoid diseases—pilot study. *Die Rehabil* 2000; 39: 93–100.
16. Jfickel WH, Traber U, Gerdes N. Inpatient rehabilitation of patients with fibromyalgia: concept and results. *Akt Rheumatot* 2004; 29: 270–275.
17. Piso U, Ktithier G, Gutenbrunner C, et al. Analgesic effects of sauna in fibromyalgia. *Plays Rehab /Cur Med.* 2001; 11: 94–99.
18. Kurzeja R, Gutenbrunner C, Krohn-Grimberghe B. Fibromyalgia: comparison of whole-body-cryotherapy with two classical thermotherapy methods. *Akr Rheumatot* 2003; 28: 158–163.
19. Gutenbrunner C, Englert G, Neues-Lahusen M, et al. Influences of natural sulphur baths and cold-chamber exposures on thermal comfort in patients suffering from fibromyalgia. *Plays Rehab Kur Med.* 2000; 10: 50–57.
20. Heckel M. Ganzkörper-Hyperthermie und Fiebertherapie. *Grundlagen und Praxis.* Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1990.
21. Wehner H, von Ardenne A, Kaltofen S. Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. *Int J Hyperthermia.* 2001; 17: 19–30.
22. Bachem A, Reed CI. The penetration of light through human skin. *J Physiol* 1931; 97: 86–91.
23. Vaupel P, Kruger W. *Warmetherapie mit wassergefilterter InfrarotA-Strahlung.* Stuttgart: Hippokrates; 1992.
24. Witte E. *Über die qualitativen und quantitativen Unterschiede in den Strahlungen von Natursonne und therapeutisch benutztem Kunstlicht sowie über eine neue Lampe zur künstlichen Herstellung praktisch sonnengleichen Lichtes.* *Strahlentherapie.* 1937; 58: 113–124.
25. Burckhardt CS. *Multidisciplinary approaches for management of fibromyalgia.* *Cur, Pharm Des.* 2006; 12: 59–66.
26. Pocock SJ. *Clinical trials. A Practical Approach.* Chichester: John Wiley & Sons; 1997.
27. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 160–172.
28. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatot* 1991; 18: 728–733.
29. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology.* 1994; 2: 187–193.
30. Bührung M. *Klinik der Hyperthermie. Untersuchungen im Oberwärmungsbad.* Stuttgart: Hippokrates; 1984.
31. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
32. Geissner E. Schmenmessung mittels Fragebogen: Einige Ergebnisse zur Validität ether deutschen modifizierten Version des McGill Pain Questionnaire. *Z Klin Psycho!* 1988; 17: 334–340.
33. Geissner E. Die Schmerzempfindungsskala SES; Ein differenziertes und veränderungssensitives Verfahren zur Erfassung chronischer und akuter Schmerzen. *Die Rehabil.* 1995; 34: XXXVrXLIII.
34. Geissner E. *Die Schmerzempfindungs-Skala (SES). Handanweisung.* Göttingen: Hofgrete; 1998.
35. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975; 1: 277–299.
36. Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P. Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *Rheumatol.* 2000; 27: 1984–1988.
37. Fischer AA. Pressure threshold meter: its use for quantification of tender spots. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986; 67: 836–838.
38. Okifuji A, Turk DC, Sinclair JD, et al. A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for the identification of positive tender points in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1997; 24: 377–383.
39. Machin D, Campbell M, Fayers P, et al. *Sample Size Tables for Clinical Studies.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 1997.
40. Morrison DF. *Multivariate Statistical Methods.* New York: McGraw-Hill; 1990.
41. Huynh H, Feldt LS. Estimation of the box correction for degrees of freedom from sample data in the randomized block and split plot designs. *J Edu Stat.* 1976; 1: 69–82.

42. Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Edu Res.* 1976; 10: 3–8.
43. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1988.
44. Wolfe F. Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis C/in North Am.* 1989; 15: 1–18.
45. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20–64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34: 140–144.
46. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004; 31: 594–597.
47. Schmidt KL. *Hyperthermie and Fieber. Wirkungen bet Mensch and Tier.* Stuttgart: Hippokrates; 1987.
48. Micholovitz SL. *Thermal Agents in Rehabilitation.* 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1996.
49. Schmidt KL. Physikalische therapie der generalisierten tendomyopathie. In: Muller W, ed. *Generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie).* Darmstadt: Steinkopff; 1991: 307–315.
50. Kukkonen-Harjula K, Oja P, Laustiola K, et al. Haemodynamic and hormonal responses to heat exposure in a Finnish sauna bath. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1989; 58: 543–550.