

SCHMERZ

aus der Forschung für die Praxis

Editorial

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen,



die Grundlagenforschung in der Schmerzmedizin hat in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht, vieles ist jedoch nach wie vor noch unklar. Mit diesem neuen, medizinisch-wissenschaftlichen Newsletter informieren wir Sie ab jetzt gerne kompakt und praxisnah über relevante Forschungsergebnisse.

Zugleich möchten wir Sie über unsere Fortschritte im Bereich der Elektrotherapie auf dem Laufenden halten. Die Arbeitsgruppe Pain Reduction am Universitätsklinikum Bonn, deren Leiter ich war, hat im Rahmen ihres Forschungsprojekts Ergebnisse erzielen können, die als hochrelevant für die Schmerztherapie eingestuft wurden. Mit Unterstützung unter anderem des Life Science Inkubator, Bonn, der Max-Planck-Gesellschaft und des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie wurde daraufhin ein translationaler Prozess gestartet, um unsere Ergebnisse in alltagstaugliche Medizinprodukte zu überführen.

Ich lade Sie herzlich ein, uns auf diesem Weg aus der Forschung in die Praxis zu begleiten!

Ihr

Tobias Weigl

Dr. Tobias Weigl
Bomedus GmbH
tobias.weigl@bomedus.com

Aus der Forschung

Small Fiber Matrix Stimulation

Neues Stimulationsverfahren moduliert zentrale Schmerzverarbeitung

Ein am Universitätsklinikum Bonn entwickeltes Stimulationsverfahren scheint es erstmals zu ermöglichen, nichtinvasiv Einfluss auf schmerzinduzierte pathologische Prozesse des zentralen Nervensystems zu nehmen und diese zu revidieren. Das Potenzial des Verfahrens für Patienten mit chronischen und rezidivierenden Schmerzen wird als hoch bewertet.

Chronischer Schmerz wird als multifaktorielles Geschehen mit Beteiligung biologischer, psychischer und sozialer Faktoren verstanden. Nach aktuellem Expertenkonsens sollte die Therapie deshalb multimodal erfolgen [1]. Die Umsetzbarkeit dieser Empfehlungen ist im routineärztlichen Alltag aus unterschiedlichen Gründen jedoch limitiert und die pharmakologische Behandlung stellt nach wie vor die häufigste schmerztherapeutische Maßnahme dar. Allerdings ist ihre Wirksamkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen oft nicht ausreichend und Nebenwirkungen können zu zusätzlichen Herausforderungen führen [2]. Dem jüngst veröffentlichten Report einer Krankenkasse zufolge lag das Gesamtverordnungsvolumen von Arzneimitteln bei Patienten mit gesicherter ICD-Diagnose Chronischer Schmerz (ICD 10-Schlüssel R52.1, R52.2, F45.41) im Auswertungszeitraum 2014 mehr als 70 Prozent über dem der altersentsprechenden Vergleichsgruppen [3].

Bedarf an innovativen Therapien

Es besteht weitgehender Konsens, dass neue Therapieansätze erforderlich sind und wissenschaftliche Arbeitsgruppen sind hierzu aktiv [2]. So wurde beispielsweise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft kürzlich der neue Sonderforschungsbereich 1158 „Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz“ an der Universität Heidelberg etabliert.

Explizite Zielsetzung ist es, Grundlagenforschung mit translationaler Forschung zu verbinden, so dass neue Therapien verfügbar werden [4].

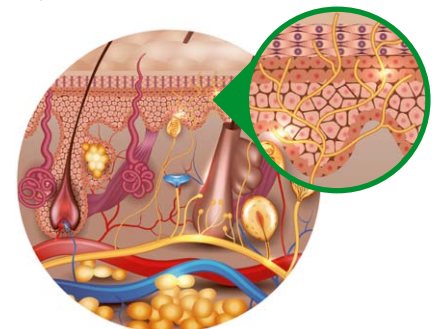


Abb. 1: Freie Nervenendigungen (Small Fibers) in der Epidermis

Neu: Small Fiber Matrix Stimulation

Die Arbeitsgruppe „Pain Reduction“ am Universitätsklinikum Bonn hat einen Weg gefunden, um nichtinvasiv auf schmerzinduzierte Sensibilisierungsprozesse im zentralen Nervensystem Einfluss zu nehmen. Dies war bislang nicht möglich.

Mit Hilfe spezieller Elektroden, die in Form einer Matrix miteinander gekoppelt sind, scheint es nun erstmals mittels Stimulation der Hautoberfläche zu gelingen, die für eine zentrale Neuromodulation erforderliche adäquate Stimulation der relevanten nozizeptiven Fasern in der obersten Hautschicht (Small Fibers) zu erreichen, wie eine Studie zeigt [5].

» Seite 2

Aus der Forschung

Neurobiologische Rationale

- Nach aktuellem Verständnis werden chronische Schmerzen wesentlich durch eine Sensibilisierung des nozizeptiven Systems verursacht [5, 6].
- Ihr liegen Veränderungen synaptischer Mechanismen zugrunde, die analog zu Lernvorgängen im Hippocampus durch Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeithemmung (LTD) induziert werden.
- LTP kann durch hochfrequente und LTD durch niederfrequente Stimulation ausgelöst und hierüber die synaptische Aktivität moduliert werden.
- Die Sensibilisierung erfolgt bei chronischen Schmerzen in der Regel auf der Ebene des zentralen Nervensystems. Bei dieser zentralen Sensibilisierung kommt den nozizeptiven Hinterhornneuronen im Rückenmark und den WDR-Neuronen eine besondere Bedeutung zu.
- Als primäre afferente Fasern, die ins Rückenmark projizieren, sind nozizeptive A δ -Fasern und C-Fasern beteiligt [6], deren freie Nervenendigungen auch in der obersten Hautschicht liegen.
- Diese peripheren Nozizeptoren können kutan so stimuliert werden, dass es zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung in Form einer Hyperalgesie kommt [5, 6]. Da die Hyperalgesie auch in benachbarten Hautarealen auftrat, wurde dies als Hinweis auf eine heterosynaptische Veränderung der Reizübertragung gewertet, die die zentrale neuronale Ebene einschließt und insbesondere auf eine LTP der spinalen Reizverarbeitung hinweist.

Auf Basis dieser Befunde untersuchte die Bonner Forschergruppe, ob nicht nur eine LTP, sondern analog auch eine LTD auf spinaler Ebene durch kutane Stimulation ausgelöst werden kann.

Quantitative Sensorische Testung

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist ein etabliertes schmerzdiagnostisches Verfahren [7]. Standardisiert werden Tests zu 13 Einzelparametern durchgeführt, wodurch ein vollständiges sensorisches Profil möglich wird und festgestellt werden kann, ob die ermittelten Detektions- oder Schmerzschwellen außerhalb des Normbereichs liegen oder nicht. Die QST basiert auf der Hypothese, dass den getesteten Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen neurobiologische Mechanismen zugrunde liegen, so dass Rückschlüsse auf die Funktion nozizeptiver Nervenfasern und eine eventuell bestehende periphere oder zentrale nozizeptive Sensibilisierung möglich werden.

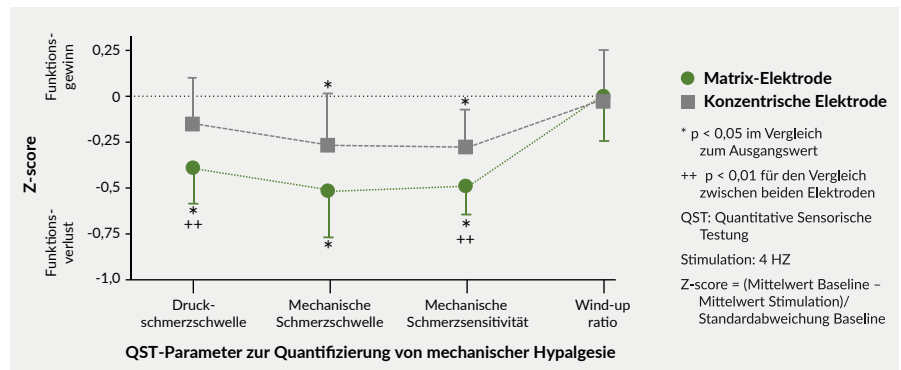


Abb. 2: Mit der neuen Matrix-Elektrode wurde die Druckschmerzschwelle signifikant gesenkt. Sie gilt als Indikator für die Schmerzempfindlichkeit tieferer Gewebe. Nach [5].

Studie zeigt: neue Matrix-Elektrode ermöglicht zentrale Neuromodulation

Im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten Cross-over-Studie wurde das somatosensorische Profil von 16 gesunden Teilnehmern mittels Quantitativer Sensorischer Testung (QST, vgl. Kasten) vor und nach niederfrequenter Stimulation (4 Hz) getestet [5]. Dabei kam die neu entwickelte Small Fiber Matrix-Elektrode doppelblind und randomisiert gegen eine konzentrische Elektrode zum Einsatz.

Ein Ergebnis: Nur die Matrix-Elektrode führte zu Modulationen, die auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems hinweisen. So stieg die Druckschmerzschwelle nach Stimulation mit der Matrix-Elektrode signifikant im Vergleich zum kontralateralen, nicht stimulierten Hautareal um 17,4 % an ($p < 0,05$), wohingegen bei Stimulation mit der konzentrischen Elektrode die Signifikanzgrenze nicht erreicht wurde (Abb. 2).

Die Druckschmerzschwelle erfasst hier die Schmerzempfindlichkeit tieferer Gewebe wie Muskeln und Faszien. Sie wird über nozizeptive A δ -Fasern und C-Fasern vermittelt. Da die Stimulation mittels Matrix-Elektrode nur die obere

Hautschicht erreicht, sind den Autoren zufolge direkte Effekte auf tiefere Gewebeschichten unwahrscheinlich. Deshalb gehen sie davon aus, dass die veränderte Schmerzschwelle heterosynaptisch durch Prozesse des zentralen Nervensystems vermittelt wurde.

Potenzial: Therapie bei Tiefenschmerz

Die Ergebnisse verweisen auf ein breites Anwendungspotenzial, da sich die Wirkung der Small Fiber Matrix Stimulation auf zentraler Ebene entfaltet. Die Autoren vermuten die besondere klinische Relevanz bei Schmerzsyndromen, die die tieferen Gewebe betreffen, also beispielsweise Gelenk- und Muskelschmerzen [5]. Entsprechende klinische Studien werden derzeit ausgewertet.

Translation: SFMS zur ambulanten Anwendung zu Hause

Die ersten zertifizierten Medizinprodukte mit der Small Fiber Matrix Stimulation sind bereits verfügbar, unter anderem für den lumbalen oder thorakalen Bereich und den Nacken. Weitere Anwendungen für Knie und Ellbogen folgen. Für Ärzte ist ein spezieller Service zum Kennenlernen der neuen Therapieoption abrufbereit [8].

Quellen:

- [1] Arnold B et al. Schmerz 2014; 28: 459-472
- [2] Niederberger E et al. Schmerz 2015; 29: 531-538
- [3] Grobe TG et al. Barmer GEK Arztreport 2016
- [4] www.sfb1158.de
- [5] Mücke M et al. PLoS ONE 2014; 9: e107718. doi:10.1371/journal.pone.0107718
- [6] Henrich F et al. Brain 2015; 138: 2505-2520
- [7] Mücke M et al. Schmerz 2016 Jan 29. doi:10.1007/s00482-015-0093-2
- [8] www.bomedus.com/aerzte/praxis-service/

Basiswissen Schmerz

Therapie chronischer Schmerzen

Fortschritte der nichtinvasiven Elektrotherapie: von TENS zur Small Fiber Matrix Stimulation (SFMS)

Die neurobiologischen Prozesse der Schmerzverarbeitung und Chronifizierung wurden in den letzten Jahren zunehmend besser verstanden. Die erweiterten Kenntnisse verdeutlichten einerseits den Innovationsbedarf im Bereich nichtinvasiver elektrotherapeutischer Verfahren bei chronischen Schmerzen, zugleich bestätigten sie den Therapieansatz als zukunftsweisend und plausibel.

Die Chronifizierung von Schmerzen beruht nach aktuellem Wissensstand auf neuronalen Veränderungen der Reizübertragung, bei denen synaptische Prozesse im Rückenmark von besonderer Bedeutung sind [1]: Durch anhaltende oder starke Schmerzen kann unter anderem die synaptische Übertragung vom peripheren auf das zentrale Nervensystem langanhaltend potenziert werden (zentrale Sensibilisierung). Dieser Mechanismus der Langzeitpotenzierung (long term potentiation, LTP) ist als Basis von Lernprozessen im Hippocampus bekannt. Er gilt inzwischen ebenso als eine Ursache für die Chronifizierung von Schmerzen.

Die schmerzinduzierten Veränderungen werden als reversibel eingestuft. Analog zum Hippocampus konnte auch der Mechanismus der Langzeithemmung (long term depression, LTD) bei spinalen Neuronen nachgewiesen werden [2]. Er führt zu einer Regulation der Schmerzempfindlichkeit nach unten.

Ziel: nichtinvasive Neuromodulation

Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die spinale neuronale Hemmung mittels LTD – kutan und nichtinvasiv – durch spezifische niederfrequente elektrische Stimulation nozizeptiver Nervenfasern induzieren lässt [1, 2]. Der elektrophysiologische Therapieansatz zeigt damit das Potenzial zur nichtinvasiven spinalen Neuromodulation und nachhaltigen Schmerzlinderung ohne zusätzliche Medikamente.

Voraussetzung: Induktion einer LTD

Die spinalen neuronalen Veränderungen werden durch afferente nozizeptive Neurone induziert. Bei chronischen Schmerzen sind insbesondere die nozizeptiven A δ -Fasern und C-Fasern klinisch relevant. Freie Nervenendigungen (Small Fibers)

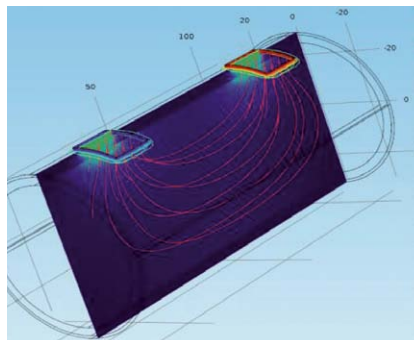


Abb. 1: Schematische Darstellung der Stromverteilung bei TENS. Es werden tiefere Hautschichten bis hin zu Muskelfasern erreicht. Nach [2].

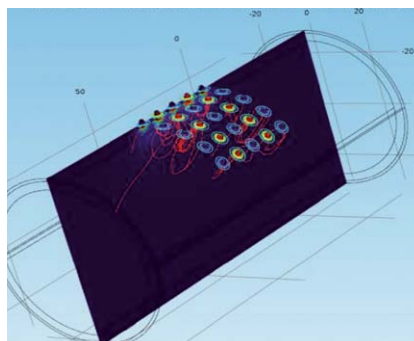


Abb. 2: Stromverteilung bei SFMS. Die Stimulation ist überwiegend auf die oberste Hautschicht begrenzt, in der sich die relevanten nozizeptiven Fasern befinden. Nach [2].

dieser Neurone befinden sich in der obersten Hautschicht [2].

Als relevantes Zielgebiet der elektrischen Stimulation ergibt sich damit die Epidermis. Eine Stimulation erfordert folglich eine geringe Eindringtiefe. Da sich in tieferen Schichten weitere andere Nervenfasern befinden, sollten die Impulse auch nicht tiefer als nötig in das Gewebe eindringen, um unerwünschte Effekte wie Muskelzuckungen zu vermeiden.

Zur Auslösung einer LTD durch Stimulation der epidermalen Small Fibers ist zudem

eine ausreichend hohe Stromdichte erforderlich. Wird sie nicht erreicht, kommt keine spinale LTD zustande [2].

Art der Elektrode entscheidend

Seit vielen Jahren wird die TENS mit einer flachen Elektrode durchgeführt. Untersuchungen zeigten, dass es mit dieser Elektrode zu einer breiten Stromverteilung über oberflächliche und tiefere Gewebeschichten bis hin zu Muskeln kommt [2], so dass ein selektives Ansprechen nur der epidermalen Nervenfasern nicht möglich ist (Abb. 1). Zugleich ergab sich eine niedrige Stromdichte, die zur Auslösung einer LTD als zu gering bewertet wurde [2].

Die Entwicklung der neuen Small Fiber Matrix Elektrode greift die aktuellen Kenntnisse zur Neuromodulation auf. Im Ergebnis entstand ein Elektrodenfeld, das aus kleinen, punktförmigen Elektroden besteht, die in Form einer Matrix miteinander gekoppelt sind. Mit dieser neuen Matrix-Elektrode können die relevanten A δ - und C-Fasern in der obersten Hautschicht gezielt und selektiv stimuliert werden (Abb. 2). Die Fähigkeit dieser neuen Elektrode zur Induktion einer spinalen LTD wurde bereits nachgewiesen [2]. Klinische Studien zur Wirksamkeit bei unterschiedlichen Lokalisationen des chronischen Schmerzes sind in der Auswertung.

Quellen:

- [1] Messlinger K, Handwerker HO. Schmerz 2015; 29: 522-530
 [2] Mücke M et al. PLoS ONE 2014; 9: e107718. doi:10.1371/journal.pone.0107718

Literatur Service

Vor Operationen auf chronische Schmerzen achten

Chronische Schmerzen vor einer Operation erhöhen das Risiko für stärkere postoperative Schmerzen und einen schlechteren Krankheits- und Rehabilitationsverlauf, so das Ergebnis einer zunehmenden Anzahl von Studien [1, 2].

Dies scheint für jede Art von chirurgischem Eingriff zu gelten, wie die Auswertung der Daten von fast 23.000 Patienten



vermuten lässt [1]: Den Autoren zufolge bestand die Assoziation von präoperativen chronischen Schmerzen und höherer postoperativer Schmerzbelastung unabhängig von Art und Ausmaß der Operation. Eine andere Studie zeigt, dass Patienten mit Hüftgelenksarthrose postoperativ deutlich langsamer zu mobilisieren waren, wenn sie vor ihrer Operation zusätzlich unter chronischen Schmerzen litten, die nichts mit ihrer Arthrose zu tun hatten [2]. Auch eine Woche nach der Operation waren sie zudem in ihren Alltagsfunktionen stärker eingeschränkt und wiesen häufiger psychische Symptome wie Depression auf als Patienten ohne präoperative chronische Schmerzen. Die Autoren plädieren deshalb für eine stärkere Beachtung chronischer Schmerzen als relevanter Komorbidität vor und nach Operationen.

Über 18 Millionen Operationen werden in Deutschland pro Jahr durchgeführt. Angesichts dieser Zahlen wird die Relevanz des Outcomes deutlich.

Fazit für die Praxis

Rechtzeitig vor geplanten Operationen sollte auf chronische Schmerzen geachtet und gegebenenfalls eine adäquate Schmerztherapie eingeleitet werden. Sie sollte multimodal erfolgen, zum Beispiel mit geeigneten physiotherapeutischen, psychotherapeutischen und nichtinvasiven elektrotherapeutischen Maßnahmen.

Quellen:

[1] Gerbershagen HJ et al. Anesthesiology 2014; 120: 1237-1245

[2] Erlenwein J et al. J Pain 2016; 17: 236-247

Bomedus Info

Small Fiber Matrix Stimulation: im translationalen Prozess

Die neue Technologie der Small Fiber Matrix Stimulation wurde mit dem Universitätsklinikum Bonn entwickelt und befindet sich nun in einem strukturierten translationalen Prozess. Ziel ist es, Patienten mit chronischen Schmerzen die neue Therapie möglichst rasch verfügbar zu machen. Die Herausforderung besteht darin, die Labor-Apparaturen in zertifizierte Medizinprodukte zu überführen, die die Patienten in ihrem Alltag selbst anwenden können.

Gefördert unter anderem durch die Max-Planck-Gesellschaft

Den Translationsprozess haben unter anderen der Life Science Inkubator, Bonn, die Max-Planck-Gesellschaft und das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie gefördert. Um die Produktentwicklung und Markteinführung durchzuführen, wurde die Bomedus GmbH als

Spin-off des Universitätsklinikums Bonn gegründet. Parallel wurden klinische Studien zur Wirksamkeit bei verschiedenen Schmerzsyndromen initiiert.

Erste bomedus Bänder verfügbar

Die Technologie der Small Fiber Matrix Stimulation ist in speziell entwickelte textile Trageelemente für unterschiedliche Körperregionen integriert und mit einem kleinen mobilen Steuerungselement versehen.

Bereits verfügbar sind die Rückenbänder für den lumbalen und thorakalen Bereich, das Stumpfband bei Amputationsschmerzen sowie das Nackenband. Die Bänder für Knie und Ellbogen folgen Mitte 2016. Patienten können die Bänder therapieunterstützend zu Hause nutzen, optimalerweise 2x20 Minuten pro Tag.

Alle bomedus Bänder sind CE-zertifiziert.

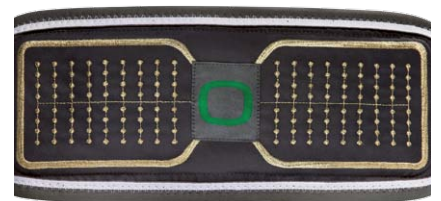


Abb.: Die neu entwickelte Matrix-Elektrode auf der Innenseite der Bänder

Arzt-Service zum Kennenlernen

Ärzte können Geräte leihen, um sich damit vertraut zu machen.

Tel. 0228 22779024

E-Mail: christian.haberlandt@bomedus.com