

**REPROGRAMMIERE
DEINEN SCHMERZ!**

Copyright © 2023

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil dieser Veröffentlichung darf ohne die vorherige schriftliche Genehmigung des Herausgebers in irgendeiner Form oder auf irgendeine Weise, einschließlich Fotokopie, Aufzeichnung oder anderer elektronischer oder mechanischer Verfahren, reproduziert, verbreitet oder übertragen werden, außer im Fall von kurzen Zitaten in kritischen Rezensionen und bestimmten anderen nichtkommerziellen Verwendungen, die durch das Urheberrechtsgesetz erlaubt sind.

Buchgestaltung von HMDpublishing

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| HAFTUNGSAUSSCHLUSS | 6 |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS: | 7 |
| DANKSAGUNG | 9 |
| VORWORT | 10 |
| 01. WAS IST SCHMERZ? | 13 |
| Einführung | 13 |
| Definition Von Schmerz | 13 |
| 02. DIE WISSENSCHAFT HINTER DEM SCHMERZ | 18 |
| Einführung | 18 |
| Schmerzpfade | 19 |
| Schmerzregulatoren | 21 |
| Physiologische Mechanismen, Die Schmerzen Verstärken Und Zur Chronifizierung Führen | 26 |
| Livingstons „Teufelskreis“: Ein Selbsterhaltender Schmerzhafter Mechanismus | 29 |
| 03. WAS IST CHRONISCHER NEUROPATHISCHER SCHMERZ? | 30 |
| Einführung | 30 |
| Definition Des Chronischen Neuropathischen Schmerzes | 31 |
| Mechanismen Des Chronischen Neuropathischen Schmerzes Infolge Peripherer Neuropathie | 32 |
| 04. DIE OPIOIDEPIDEMIE | 38 |
| Einführung | 38 |
| Wie Ist Die Epidemie Entstanden? | 39 |
| Langfristige Strategische Lösung | 41 |
| 05. EIN NEUES VERSTÄNDNIS VON CHRONISCHEN SCHMERZEN: GATE-CONTROL-THEORIE VS NEUROMATRIX-THEORIE | 43 |
| Einführung | 43 |
| Gate-Control-Theorie | 44 |

| | |
|--|-----------|
| Das Öffnen Und Schliessen Von Nerventoren Durch Das Rückenmark | 50 |
| Die Wirkung Der Gate-Control-Theorie Bei Chronischen Schmerzen | 51 |
| Neuromatrix-Theorie | 53 |
| 06. EINBLICK IN DIE WELT DER CALMARE | |
| SCRAMBLER-THERAPIE© | 58 |
| Einführung | 58 |
| Calmare Scrambler-Therapie© | 59 |
| Wie Ist Die Scrambler-Therapie Entstanden? | 61 |
| 07. THEORETISCHE GRUNDLAGE DER | |
| SCRAMBLER-THERAPIE | 64 |
| Einführung | 64 |
| Anwendung Der Informationstheorie Für Die Scrambler-Therapie | 66 |
| Technologie Der Künstlichen Neuronen | 69 |
| Beglaubigung Des Theoretischen Modells Der Scrambler-Therapie | 70 |
| 08. CALMARE SCRAMBLER-THERAPIE© - DAS GERÄT ... | 73 |
| Einführung | 73 |
| Was Ist Die Fda 510(K)-Zulassung? | 74 |
| Das Gerät | 74 |
| Die Bedeutung Der Elektroden | 75 |
| Hauptunterschiede Zwischen Der Scrambler-Therapie Und Der Trankutanen Elektrischen Nervenstimulation (Tens) | 76 |
| Unterschied Zwischen Scrambler-Therapie Und Tens-Gerät | 78 |
| 09. CALMARE SCRAMBLER-THERAPIE© - | |
| WAS WIRD DAMIT BEHANDELT? | 81 |
| Einführung | 81 |
| Neuropathisches Schmerzsyndrom | 82 |
| Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (Crps) | 82 |
| Diabetische Periphere Neuropathische Schmerzen | 83 |
| Postherpetische Neuralgie (Phn) | 84 |
| Pudendalschmerz | 85 |
| Chronische Postoperative Schmerzen (Cpop) | 85 |
| Chronischer Post-Mastektomie-Schmerz (Cpmp) | 86 |

| | |
|---|------------|
| Krebsschmerzsyndrome Und Chronische Neuropathische Schmerzen, Die Durch Chemotherapie Ausgelöst Werden | 87 |
| Chronische Schmerzen Nach Verbrennungen | 88 |
| Phantomschmerzen Der Gliedmaßen (Plp) | 90 |
| Chronische Schmerzen Im Unteren Rücken | 91 |
| Radikulopathie | 91 |
| Behandlungsprotokoll Der Calmare Scrambler-Therapie© | 92 |
| 10. CALMARE SSCRAMBLER-THERAPIE© - | |
| SICHERHEIT UND WIRKSAMKEIT.. .. . | 94 |
| Einführung | 94 |
| Sicherheits- Und Wirksamkeitsaspekte Der Scrambler-Therapie .. | 95 |
| Wechselwirkungen Der Scrambler-Therapie Mit Anderen Medikamenten. | 98 |
| Bewertung Der Wirksamkeit Und Sicherheit Der Scrambler-Therapie | 99 |
| Überlegungen Zur Verlängerung Oder Vorzeitigen Beendigung Des Behandlungszyklus | 99 |
| Wichtige Kontraindikationen Und Erwägungen | 99 |
| Wichtige Vorsichtsmassnahmen Zu Treffen | 100 |
| Die Begrenzungen Der Scrambler-Therapie | 101 |
| 11. CALMARE SCRAMBLER-THERAPIE© - | |
| EIN NEUER HOFFNUNGSSCHIMMER.. .. . | 102 |
| 90% Erfolgsquote | 102 |
| Die Beweise In Der Veröffentlichten Literatur. | 103 |
| 12. CALMARE SCRAMBLER-THERAPIE© - | |
| ANWENDUNGSBEREICH IN DEUTSCHLAND | 107 |
| Einführung | 107 |
| Behandlungsmöglichkeiten | 109 |
| Häufig Gestellte Fragen | 111 |
| QUELLEN: | 120 |

Haftungsausschluss

Die in diesem Buch enthaltenen Informationen geben die Meinung des Autors zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wieder. Ein Ausschluss oder eine implizite Falschdarstellung einer Person, Gruppe oder eines Unternehmens ist nicht beabsichtigt. In Anbetracht der sich ändernden Informationen und der wissenschaftlichen Entwicklung kann der Inhalt dieses Buches, was die bereitgestellten Informationen, den Kontext oder die Umstände betrifft, nur vom Autor geändert werden, wobei alle Rechte vorbehalten sind.

Der Zweck dieses Buches ist die Bereitstellung von Informationen, und obwohl der Autor große Anstrengungen unternommen hat, um sicherzustellen, dass die bereitgestellten Informationen korrekt sind, übernehmen der Autor und die Herausgeber dieses Buches keine Verantwortung für etwaige Ungenauigkeiten, Fehlinformationen oder Fehler. Die in diesem Buch enthaltenen Informationen sind allgemein gehalten und können nicht auf die individuellen Bedürfnisse jeder Person eingehen.

Dieses Buch ist urheberrechtlich geschützt © 2022 Markus Seuthe – mit allen Rechten der Vervielfältigung und Verbreitung vorbehalten. Es darf weder als Teil dieses Buches noch als solches vervielfältigt werden. Kein Teil dieses Buches darf in irgendeiner Form, sei es physisch oder über elektronische Medien, verbreitet werden ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung des Urhebers, die datiert und unterzeichnet sein muss.

Abkürzungsverzeichnis:

NCHS: National Center for Health

NS: NEUROPATHISCHER SCHMERZ

GABA: Gamma-Amino-Butyl-Säure

NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

APS: American Pain Association

FDA: Food and Drug Administration

WF/ER: Wirkstofffreisetzung

ST: Scrambler-Therapie

TENS: Transkutane Elektrische Nerven-Stimulation

MIT: Massachusetts Institute of Technology

NWF/NGF: Nervenwachstumsfaktoren

ZNS: Zentrales Nervensystem

PNS: Peripheres Nervensystem

OEM: Original Equipment Manufacturer

β: Beta

δ: Delta

PHN: Post Herpes Neuralgie

RMS/SCS: Rückenmarksstenose

IASP: International Association of Pain

CRPS: Komplexes regionales Schmerzsyndrom

DM: Diabetes Mellitus

CPOP: Chronischer Postoperativer Schmerz

cPMP: Chronischer Post-Mastektomie Schmerz

MRT: Magnetresonanztomographie

PLP/PS: Phantomschmerz

NSAID/NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika

EKG: Elektrokardiogramm

VAS: Visuelle Analogskala

BPI-SF: Brief pain inventory short form

BIP: Brutto-Inlandsprodukt

Danksagung

Hiermit möchte ich der wissenschaftlichen Gemeinschaft und allen, die es wagen, ins Unbekannte vorzustößen, meinen Dank aussprechen. Es hat Jahrhunderte harter Arbeit, Anstrengungen, Versuche und Irrtümer gebraucht, um uns dorthin zu bringen, wo wir heute sind. Und sicher haben wir noch einen langen Weg vor uns.

Im Bereich der Medizin hat die wissenschaftliche Arbeit der Forschung, Entdeckung und Entwicklung die Art und Weise, wie der menschliche Körper, Krankheiten und Leiden behandelt werden, verändert. Mit neueren Techniken und Entwicklungen wird es zwingend notwendig, dass diese auch genutzt werden, solange ihre Vorteile die anderer verfügbarer Methoden überwiegen. Dies ist ein Grund, den dieses Buch zu erforschen beabsichtigt.

Wir dürfen auch nicht die Bemühungen der Ärzte und des Gesundheitspersonals unserer Gemeinschaft übersehen, die das Rückgrat dieses Systems bilden, das darauf abzielt, gemeinsam für die Gesundheit und das Wohlergehen der Menschen zu sorgen.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Giuseppe Marineo, Dr. Michael Cooney, Dr. Stephen D'Amato und Tom Kocherhans, sowie Dr. med. Peter Schilling und Dr. med. Markus Gotwald.

Ich hoffe, dass meine Leser dieses Buch ebenso nützlich finden, wie ich es für notwendig hielt.

Vorwort

Es gibt wohl nicht viel persönlicheres als Schmerz und nur wer chronische Schmerzen kennt, der weiß darum, durch wie viele mannigfaltige Facetten eines Lebens dieser Schmerz in der Lage ist, die Linse der Lebensfreude einzutrüben. Schmerz ist eben nicht nur eine Empfindung. Es ist für viele Menschen ein ganz persönliches Schicksal!

„Chronischer Schmerz ist ein Dieb, der mich jeden Tag etwas mehr beraubt!“, so erklärte es mir ein Patient, welcher unter massiven Nervenschmerzen litt. Er hatte nach einem banalen Sportunfall CRPS entwickelt. Eine extrem schmerzhaftes Erkrankung, die häufig selbst unter massivem Medikamenteneinsatz nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.

„Der Schmerz raubt mir meine Hobbies, die unbeschwerzte Zeit mit meinen Kindern, die Sorglosigkeit, die ich vor der Verletzung kannte, meinen Schlaf, meine Konzentration, meine Freude, irgendetwas mein ganzes Leben!“

Dies ist leider die Realität vieler Menschen, welche weltweit unter chronischen neuropathischen Schmerzen leiden. Nach rund zehn Jahren in meiner Privatpraxis wuchs nicht nur das Mitgefühl mit diesen Menschen stetig, sondern auch der Wunsch für diese Patienten eine funktionierende Lösung zu finden.

Ich beschloss eine weitere Nacht auf Pubmed zu verbringen. Unzählige Male hatte ich bereits hunderte Studien zum Thema „Neuropathic Pain“ durchforstet. In dieser Nacht schien es allerdings anders zu sein. Durch einen Querverweis wurde ich auf Prof. Dr. Marineo und seine „Scrambler Calmare Therapie ©“ aufmerksam. Ich war vorsichtig enthusiastisch, denn obgleich die

Studienlage sehr positiv war, so waren es zahlenmäßig sehr kleine Studien.

Ich benutze sämtliche digitalen Medienkanäle, um mehr über diese Therapie zu erfahren und beschloss um 04:30 Uhr meine nächtliche Exkursion zu beenden. Schlafen konnte ich dennoch nicht, denn ich war zu neugierig und aufgeregt, um mich in einen erholsamen Schlaf zu entlassen.

War diese Therapie vielleicht der „Missing Link“? Konnte diese Therapie die Antwort auf neuropathische Schmerzen sein? Wieso wusste ich zuvor nichts davon?

Ich beschloss direkten Kontakt zu den Anwendern aufzunehmen. So entstand ein reger Austausch mit Ärzten und Therapeuten, vorwiegend in den USA. Ich möchte hier ausgesprochen Dr. Michael Cooney und meinen Türöffner Tom Kocherhans erwähnen.

Diese bestätigten mir die Effizienz dieser Therapie und ich war verliebt.

Zu meiner Verwunderung stellte ich fest, dass es im gesamten deutschsprachigen Raum, ja sogar in ganz Nordeuropa, keinen einzigen Anwender gab. Ich konnte es nicht glauben.

Ich beschloss mich die nächsten Monate vollständig mit der „Scrambler Calmare Therapie ©“ zu beschäftigen. Kurze Zeit später erwarb ich die erste Therapieeinheit und begann erste Erfahrungen zu sammeln und Patienten zu behandeln. Die Ergebnisse übertrafen meine Erwartungen bei Weitem und ich wollte mich noch mehr dieser innovativen Therapie widmen.

Dr. Michael Cooney, einer der erfahrensten Scrambler-Calmare-Therapeuten weltweit, willigte ein, nach Deutschland zu kommen und meine Privatausbildung zu übernehmen. Der Rest ist Geschichte.

Diese Geschichte hat aber erst begonnen und es ist mein in- ständiger Wunsch, dass diese Therapie die Antwort auf die chro- nischen neuropathischen Schmerzen vieler Patienten sein wird.

Ich habe versucht dieses Buch so einfach wie möglich zu gestalten, aber dennoch neurophysiologische Grundlagen aufzuzeigen, welche essentiell sind, um den präsentierten Inhalt auch zu verstehen.

Sollten Sie sich also nur für die Therapie, die Anwendung dieser und die Indikationen interessieren, so sehen Sie mir bitte nach, dass es auch den ein oder anderen Exkurs in die menschliche Neurobiologie gibt.

Sollte dies etwas zu kompliziert oder auch zu ermüdend sein, so dürfen Sie diesen Teil gerne auslassen. Ich bin bestimmt nicht beleidigt!

Ich wünsche Ihnen nun viel Vergnügen beim Lesen und wünsche mir, falls Sie selbst an chronischen neuropathischen Schmerzen leiden, dass Sie die Hoffnung nicht aufgeben. Die „Scrambler Calmare Therapie ©“ könnte auch, wie bei vielen anderen Patienten weltweit, der Erlöser sein.

„Das Verschweigen des Wissens darüber, eine mögliche Lösung für ein Problem gefunden zu haben, entspricht der direkten unterlassenen Hilfeleistung am Leidenden!“.

Mit den besten Wünschen für Ihre Gesundheit!

Ihr Markus Seuthe



KAPITEL 1

Was ist Schmerz?

Einführung

Schmerzen sind ein fast alle Altersgruppen betreffendes häufiges Gesundheitsproblem. Dem Bericht des National Center for Health Statistics (NCHS) aus dem Jahr 2020 zufolge sind chronische Schmerzen für 20,4 % der Erwachsenen in den Vereinigten Staaten ein alltägliches Problem, während starke Schmerzen bei 7,4 % der Erwachsenen ein Hindernis bei der Bewältigung der täglichen Aufgaben darstellen (1). Die Bewältigung und Klassifizierung einer Vielzahl von Schmerzen ist durch den Wissenszuwachs der letzten Zeit möglich geworden. Die Bedeutung des Schmerzmanagements ist unvermeidlich, da anhaltende Schmerzen die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Die schmerzbedingten Einschränkungen bei der Durchführung von Alltagsaktivitäten, in der Freizeit, bei der Arbeit und bei sozialen Kontakten können emotional belastend und stressig sein.

DEFINITION VON SCHMERZ

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als (2);

„Eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung verbunden ist oder dieser ähnelt.“

Der Einzelne lernt das Konzept des Schmerzes durch verschiedene Lebenserfahrungen, die er macht. Jeder Mensch hat seine eigene persönliche Schmerzerfahrung und oft haben psychologische, biologische und soziale Faktoren unterschiedliche Einflüsse auf die Wahrnehmung von Schmerzen. Ebenso sollte man sich vor Augen halten, dass Nozizeption und Schmerz zwei unterschiedliche Phänomene sind. Es ist nicht notwendig, dass die Aktivität der sensorischen Neuronen auf den Schmerz schließen lässt. Auch wenn Schmerzen in der Regel adaptiv sind, können sie sich negativ auf die Funktion sowie das psychische und soziale Wohlbefinden auswirken. Schmerzen können auf verschiedene Weise ausgedrückt werden. Hierbei spielen Körperhaltung, Mimik, Gestik sowie die Verbalisierung eine übergeordnete Rolle. Biologen zufolge haben die Reize, die zu Schmerzen führen, das Potenzial, das Gewebe zu schädigen. Folglich kann Schmerz als die Empfindung definiert werden, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Schädigung des Gewebes einhergeht. Es handelt sich unbestreitbar um eine Empfindung in einem oder mehreren Teilen des Körpers, welches meist als unangenehm empfunden wird. Häufig geht diese Erfahrung mit Emotionen einher.

Man sollte keine sonst nicht unangenehmen Erfahrungen mit Schmerzen verbinden. Bestimmte abnormale, unangenehme Erfahrungen können als Schmerz bezeichnet werden, wie z. B. Dysästhesie. Subjektiv gesehen besitzen solche anormalen Schmerzerfahrungen möglicherweise nicht die typischen sensorischen Eigenschaften, die Schmerzen definieren. Bei vielen Menschen treten Schmerzen auch dann auf, wenn keine Gewebeschäden oder offensichtlichen pathophysiologischen Ursachen vorliegen. Der Grund für die Schmerzbeschwerden könnten psychologische Faktoren sein. Betrachtet man die subjektive Natur des Schmerzes, so scheint es keine Möglichkeit zu geben, die Begegnung einer Person mit dem Schmerz von dem durch eine Gewebeschädigung verursachten Schmerz zu unterscheiden. Wenn Menschen ihre Schmerzen als Schmerzen empfinden und auch berichten, dass der Schmerz, den sie empfinden, auf eine Schädigung des Gewebes zurückzuführen ist, dann sollte ihr Schmerzbericht respektiert und als Schmerz akzeptiert werden. Dies weist darauf hin, dass Schmerzen nicht an das Vorhandensein eines Reizes gebunden

sind. Auch wenn wir anerkennen, dass Schmerzen häufig eine indirekte physiologische Grundlage haben, ist die in den Nozizeptoren und nozizeptiven Kanälen stimulierte Aktivität nicht wirklich Schmerz, sondern häufig ein psychologischer Zustand (2).

„SCHMERZ IST EIN SCHUTZMECHANISMUS“

Schmerz ist eine der wichtigsten präventiven Rückmeldungen des Körpers, ein Signal des zentralen Nervensystems, das uns mitteilt, wann wir reagieren müssen, um Verletzungen oder Schäden zu vermeiden. Dies lässt sich am Beispiel eines verstauchten Knöchels erläutern. Der Schmerz, den wir anfangs nach einem verstauchten Knöchel verspüren, hindert uns daran, den verletzten Knöchel zu belasten, so dass dieser nicht viel Gewicht tragen muss. Dies fördert die Heilung und verringert gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Verletzung (3). Die Dauer der Schmerzen wird mit verschiedenen Begriffen beschrieben. Einer dieser Begriffe ist „akuter Schmerz“, der sich auf Schmerzen bezieht, die vor kurzem innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten aufgetreten sind. Er steht häufig im Zusammenhang mit einer kürzlich erfolgten Verletzung oder einer Virusinfektion, die zum Beispiel zu Kopfschmerzen führt. Wenn die Gefahr einer Verletzung des Körpergewebes besteht oder das Gewebe bereits geschädigt ist, werden von den Nerven über das Rückenmark Nachrichten gesendet, um das Gehirn vor der wahrscheinlichen Gefahr zu warnen. Diese Informationen werden vom Gehirn mit zusätzlichen Informationen abgewogen, zu denen auch frühere Schmerzerfahrungen gehören. Dieser Abgleich dient der Feststellung, ob es notwendig ist, schützende Verhaltensweisen einzuleiten, um Schäden und Verletzungen des Gewebes zu verhindern. Ein anderer Begriff ist „chronischer“ oder „anhaltender“ Schmerz, der sich auf Schmerzen bezieht, die länger anhalten als die normale Zeit der Heilung einer Gewebeverletzung. Die Fähigkeit einer Person, normale tägliche Aufgaben auszuführen, kann durch anhaltende Schmerzen beeinträchtigt werden und sie kann die Person emotional und mental auslaugen (4).

„SCHMERZ IST EINZIGARTIG“

Schmerz ist bei jedem Menschen einzigartig und kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Dazu gehören frühere Schmerzerfahrungen, die momentane emotionale Stimmung, Überzeugungen sowie die Aussagen anderer Personen, auch des Therapeuten. Schmerzen werden auch durch Ihr Wissen über Ihre Verletzung und Ihre Schmerzen, Ihre Umgebung und den jeweiligen Kontext beeinflusst. So ist zum Beispiel die Reaktion auf Schmerzen bei einem Spiel vor großem Publikum nach einem schweren Schlag anders als die Schmerzerfahrung nach der gleichen Schlagintensität auf der Straße durch einen Passanten (5).

„SCHMERZ HEILT DAS GEWEBE“

Der Mensch verfügt über eine unglaubliche Fähigkeit zur Anpassung, Heilung und Genesung. Mit der Behandlung und Heilung einer Verletzung nimmt das Schutzbedürfnis ebenso ab wie der Schmerz. In der Anfangsphase einer Verletzung sind die Schmerzen in der Regel immens. Schwellungen, Rötungen, Panik, pochendes Gefühl, Schock, erhöhte Herzfrequenz und Atmung sind möglich. Schmerzen und andere Symptome lassen sich mit Hilfe einiger Behandlungen wie Eis oder Schmerzmitteln lindern. In einigen Fällen kann auch eine leichte Aktivität Linderung verschaffen. Dennoch sollte man bedenken, dass Schmerzen, so unangenehm sie auch sein mögen, ein Zeichen dafür sind, dass der Körper die notwendigen Maßnahmen ergreift, um Sie zu schützen und die Verletzung zu heilen. Rötungen und Schwellungen sind hervorragende Indikatoren für die Selbstheilungskräfte Ihres Körpers, die bereits im Gange sind. Schmerzen und andere Symptome wie Blutergüsse, Schwellungen oder Rötungen klingen mit der Zeit ab und manchmal ist keine Behandlung erforderlich. Wenn der Schmerz allmählich erträglicher wird, können Sie schließlich wieder Ihren täglichen Aufgaben nachgehen (6).

**„WENN DER SCHMERZ GRÖßER IST
ALS DER SCHADEN“**

Es kann sein, dass Sie noch lange nach der Heilung des Gewebes Schmerzen haben, wenn diese trotz der Gewebereparatur

nicht nachlassen. Dieser langanhaltende Schmerz, der länger als die normale Heilungszeit andauert, wird als „chronischer“ oder „anhaltender Schmerz“ bezeichnet. Solche anhaltenden Schmerzen können die Fähigkeit einer Person beeinträchtigen, normale tägliche Aufgaben zu erfüllen und können zu emotionaler und geistiger Erschöpfung führen. Unabhängig von der Ursache ist jeder Schmerz echt. Mit der Zeit wird der Schmerz jedoch zu einem immer ungenaueren Indikator für Gewebeschäden. Bei langanhaltenden Schmerzen kann die Schmerzreaktion stärker sein als sonst, obwohl das Risiko der Gewebsschädigung geringer ist. So kann es beispielsweise ein Hinweis auf anhaltende Schmerzen sein, wenn Schmerzen bei Bewegungen und Tätigkeiten auftreten, die vorher nicht schmerzhaft waren (sogenannte Dysästhesien). Es wurden zahlreiche Forschungsarbeiten durchgeführt, um zu verstehen, welche Veränderungen im Nervensystem auftreten, die zu anhaltenden Schmerzen führen. Die Schmerzforscher sind noch dabei, die Geheimnisse des Schmerzes zu entschlüsseln. Aber wenn diese mehr über die Schmerzen wissen und die individuelle Schmerzerfahrung besser verstehen, ist es wahrscheinlicher, dass Sie einen Weg finden, Menschen mit chronischem Schmerz schnell zu heilen und diese zu Ihren normalen täglichen Aufgaben zurückkehren können (7). Wir hoffen, dass dieses E-Book Ihnen hilft, mehr über Schmerzen und die Wissenschaft dahinter zu erfahren und wie eine Therapie zur Linderung chronischer Schmerzen beitragen kann. Im nächsten Kapitel geht es um die Wissenschaft und die Wege, über die Sie erfahren, dass Sie Schmerzen haben.



KAPITEL 2

Die Wissenschaft Hinter Dem Schmerz

EINFÜHRUNG

Um Schmerzen besser verstehen zu können, kann es von Vorteil sein, zunächst das Nervensystem und seine Rolle bei Schmerzen zu verstehen. Schmerz ist ein komplexes Zusammenspiel biologischer, psychologischer und sozialer Phänomene, das sich aus dem Zusammenspiel verschiedener anatomischer und chemischer Systeme des Nervensystems mit einer Vielzahl kognitiver und emotionaler Prozesse ergibt (8). Schmerz hat viele Ähnlichkeiten mit anderen sensorischen Systemen (9). Zunächst einmal gibt es spezifische Schmerzrezeptoren. Bei diesen Rezeptoren handelt es sich um Nervenendigungen, die in fast allen Geweben des Körpers zu finden sind und ausschließlich auf möglicherweise schädliche oder schädigende Reize reagieren. Zweitens werden die Botschaften, die von diesen schädigenden Reizen ausgehen, über bestimmte, identifizierbare Nerven an das Rückenmark weitergeleitet. Der mit dem Gewebe verbundene Nerv und das empfindliche Ende des Nervs, der so genannte „primäre afferente Nozizeptor“, bilden eine Einheit. Diese Nozizeptoren sind mit Neuronen zweiter Ordnung verbunden, die an der Übertragung von Schmerzen im Rückenmark beteiligt sind. Die Nachricht wird von Zellen zweiter Ordnung über verschiedene Bahnen an höhere Zentren weitergeleitet. Zu den höheren Zentren des Gehirns gehören der Thalamus, das limbische System, die retikuläre Forma-

tion des Hirnstamms und der somatosensorische Kortex. Es wird davon ausgegangen, dass der Kortex und der Thalamus in erster Linie an den Mechanismen der Schmerz Wahrnehmung beteiligt sind (10).

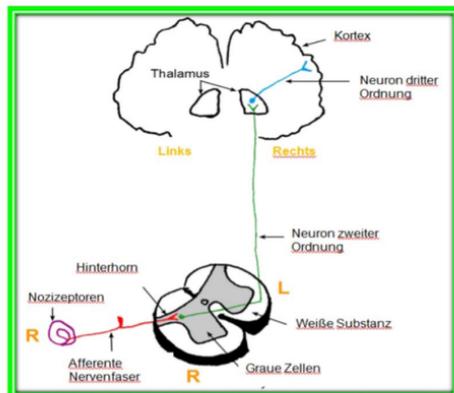
In diesem Kapitel werden wir uns mit der Physiologie und Anatomie befassen, die an den Schmerzbahnen beteiligt sind. Wir werden auch sehen, wie einige physiologische Mechanismen die Schmerzerfahrung modifizieren und zur Entwicklung von Chronifizierung beitragen können. Aus diesem offensichtlichen Grund stammen die meisten dieser Daten aus der Tierforschung. In den letzten Jahren hat die experimentelle Forschung mit pharmakologischen, physiologischen und psychophysischen Ansätzen an menschlichen Probanden jedoch gezeigt, dass die aus Tierstudien gewonnenen Daten auf den Menschen angewendet werden können (9). Das Forschungsgebiet, das sich mit den grundlegenden Prozessen des Schmerzes befasst, ist äußerst vielversprechend und spannend. Dennoch stammen die bekannten Informationen über die Physiologie und Anatomie des Schmerzes aus Studien, bei denen der Schmerz experimentell oberflächlich auf der Haut ausgelöst wird, während der Ursprung der meisten klinischen Schmerzen in den tiefen Geweben liegt.

SCHMERZPFADE

Nozizeptoren sind die Rezeptoren, die, wenn sie gereizt werden, zu einem Schmerzempfinden führen. Wie bereits erwähnt, sind Nozizeptoren eigentlich freie Nervenendigungen, die auf Schmerzreize reagieren. Nozizeptoren befinden sich in Organen, die an der Bewegung beteiligt sind, wie Muskeln, Bänder, Gelenkkapseln, Knochenhaut, Haut, Zahnmark und Augenhornhaut. Innerhalb des menschlichen Körpers sind diese Rezeptoren in den Organwänden, im Bauchfell, im Rippenfell und in den Hirnhäuten reichlich vorhanden. Nozizeptoren können durch chemische, mechanische, thermische, elektrische und biologische Reize stimuliert werden. Diese Informationen werden über sie an das Gehirn weitergeleitet. Die Schmerz Wahrnehmung erfolgt, wenn das Rückenmark diese Reize empfängt, die dann an die zentralen Gehirnbereiche weitergeleitet werden (11).

DIE SCHMERZINFORMATIONEN WERDEN AUF VIER WEGE VERARBEITET

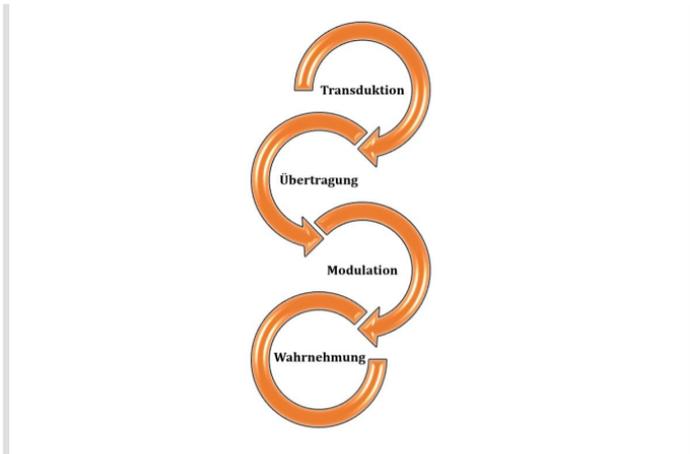
Bei der Transduktion werden die Nervenendigungen durch Reize stimuliert, die das Gewebe schädigen können. Die Transmission ist der Prozess der Weiterleitung, bei dem die Nachricht über die Gewebeschädigung vom Ort der Schädigung an die für die Wahrnehmung zuständigen Gehirnregionen weitergeleitet wird. Der Prozess der Modulation wirkt gezielt darauf hin, die Aktivität des Übertragungssystems zu verringern. Die sensorischen Indikatoren erzeugen ein subjektives Bewusstsein, das als Wahrnehmung bezeichnet wird. Dabei werden mehrere Sinnesindrücke zu einer zusammenhängenden und sinnvollen Botschaft kombiniert. Die Funktion der Wahrnehmung umfasst mehrere komplexe Prozesse, darunter Erwartung, Aufmerksamkeit und Interpretation. Die nozizeptive Botschaft wird von der Peripherie des Körpers über den primären afferenten Nozizeptor, im Wesentlichen sein Axon, an das zentrale Nervensystem weitergeleitet. Das Axon ist eine andere Bezeichnung für die Nervenfasern und ist ein Teil der Nervenzelle.



© Von Bettina Guebell [CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)], von Wikimedia Commons

Der Zellkörper dieses Neurons (der Nervenzelle) befindet sich im Dorsalwurzelganglion. Die Ansammlung von Nervenzellen wird als Ganglion bezeichnet. Das Spinalganglion tritt aus den

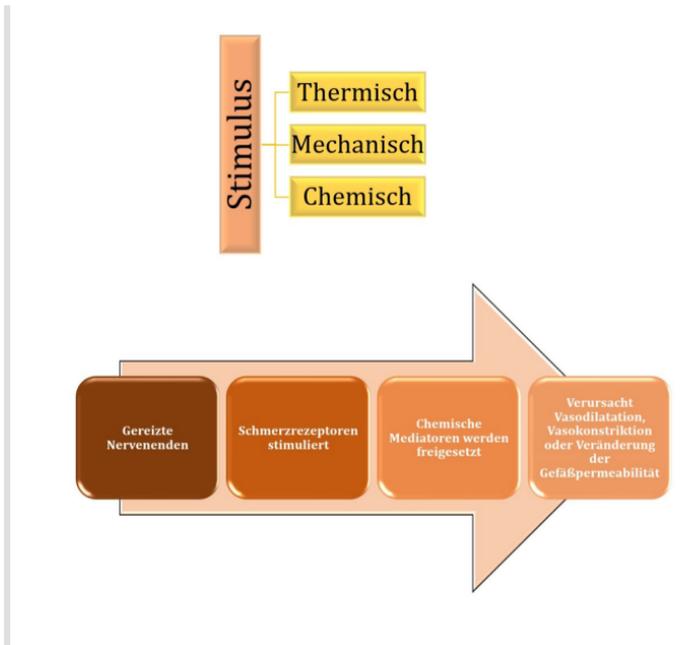
Zwischenräumen zwischen den einzelnen Wirbeln der Wirbelsäule hervor und ragt nach oben in Richtung Kopf. Der lange Fortsatz des Neurons, das so genannte Axon, verteilt dann seinen einen Ast in die Peripherie des Körpers und einen weiteren Ast zum Rückenmark (10). Die nozizeptive Botschaft wandert zum Hinterhorn der Wirbelsäule, wo sie mit den Neuronen des Hinterhorns in der Substantia gelatinosa kommuniziert und schließlich das Gehirn erreicht (11). Das Hinterhorn des Rückenmarks ist die erste Kommunikationsstelle für afferente Eingänge, die von den Muskeln, der Haut und den inneren Organen kommen (12). Die Substantia gelatinosa ist die Region im hinteren Rückenmark, die aus grauer Substanz besteht und maßgeblich an der Übertragung und Regulierung von Schmerz, Berührung und Temperatur beteiligt ist (13). Der Thalamus ist die Region im Gehirn, in der die Schmerzempfindungen registriert werden. Er wandert weiter zum limbischen System, dem emotionalen Zentrum und zur Großhirnrinde. In diesen Bereichen findet die Wahrnehmung und Interpretation von Schmerzen statt (11).



SCHMERZREGULATOREN

Die Schmerzrezeptoren können durch drei verschiedene Arten von Reizen in den peripheren Geweben aktiviert werden: Wärme, mechanische Reize (Zwicken, Druck) und chemische Reize. Die

Dauer der Wärme- und mechanischen Reize ist in der Regel kurz, während die Dauer der chemischen Reize in der Regel länger ist. Der Mechanismus, durch den diese Reize die Nozizeptoren stimulieren, ist nicht bekannt. Die Nervenendigungen der Nozizeptoren sind verstreut und sehr klein, so dass es sehr schwierig ist, sie zu finden. Noch schwieriger ist es, sie zu erforschen. In mehreren Forschungsstudien wurden jedoch die Auswirkungen von Chemikalien auf die identifizierten primären afferenten Nozizeptoren und deren Feuerungsfrequenz untersucht. Außerdem sensibilisieren oder stimulieren verschiedene Chemikalien, die an der Schmerzerzeugung beteiligt sind, primäre afferente Nozizeptoren (14-16). Die verletzten Gewebezellen produzieren einige Chemikalien wie Histamin, Kalium und Serotonin. Darüber hinaus werden diese Chemikalien auch von den Blutzellen produziert, die in den Gefäßen zirkulieren, die in die verletzte Geweberegion einströmen. Darüber hinaus werden einige Enzyme als Folge der Gewebeerletzung aktiviert und synthetisieren einige Chemikalien wie Prostaglandine, Bradykinin und Leukotriene (17-19). In den Bereichen, in denen Schmerzen und Entzündungen auftreten, sind erhöhte Konzentrationen der an der Schmerzentstehung beteiligten Chemikalien zu finden. Offenbar sind zahlreiche chemische Prozesse am Transduktionsprozess beteiligt, die höchstwahrscheinlich zusammenwirken, um den primären afferenten Nozizeptor anzusteuern (10).



Wenn Nervenendigungen gereizt werden, werden die Schmerzrezeptoren stimuliert. An der Stelle, an der das Gewebe geschädigt wurde, können die chemischen Mediatoren auch zur Entwicklung anderer Reaktionen führen, z. B. zur Gefäßerweiterung oder -verengung oder veränderten Durchlässigkeit der Kapillaren. Die Produktion von Prostaglandinen führt zur Bildung von Entzündungen und anderen Entzündungsmediatoren (20). Darüber hinaus gibt es in unserem Körper auch einen eingebauten chemischen Prozess, der die Fähigkeit hat, die Schmerzen zu unterdrücken. Endogene Opioide, welche zu den Neuromodulatoren zählen, werden von den peripheren Geweben, dem Hirnstamm und den Dorsalhornfasern freigesetzt. Sie blockieren die Aktivität der Neuronen, die die Schmerzimpulse weiterleiten. Die natürliche Chemikalie in unserem Körper, die den Opioiden ähnelt, sind Endorphine, die für die Schmerzlinderung verantwortlich sind. Der Endorphinspiegel ist bei jedem Menschen unterschiedlich hoch. Dies ist der Grund, warum die Schmerzen bei verschiedenen Personen unterschiedlich stark ausgeprägt sind (11).

Möglicherweise spielt der endogene Opioidmechanismus eine wichtige Rolle beim Placebo-Effekt. Ein Placebo ist eine Substanz oder Therapie, die in kontrollierten Forschungsarbeiten verwendet wird, um die Wirkung eines echten Medikaments oder einer fraglich wirksamen Behandlung zu vergleichen. Der Zweck besteht darin, die Person, die das Medikament erhält, zu täuschen und die Wirksamkeit der Behandlung zu bestimmen. Doch auch ohne tatsächlichen Nutzen können Patienten auf unerwartete Weise von Placebos profitieren. Bei vielen Personen kann durch Placebos eine schmerzlindernde Wirkung erzielt werden. Es gibt verschiedene Gründe, die dazu führen, dass Patienten über geringere Schmerzen berichten. Möglicherweise glauben sie auch, dass ihr verbesserter Zustand auch ein Ergebnis der Behandlung sein könnte. Dieser Glaube führt zu einer voreingenommenen Meinung über eine therapeutische Wirkung, die den Betroffenen das Gefühl vermittelt, dass sich ihr Zustand gebessert hat oder eine tatsächliche Heilung stattgefunden hat, die ihren Zustand verbessert. Es wurde erkannt, dass diese und andere kognitive Verzerrungen Placebo-Effekte verursachen können (21-23).

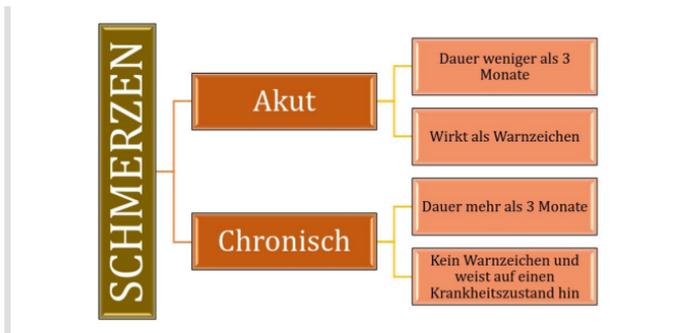
Die Signaldetektionstheorie besagt, dass die Erwartung einer Behandlung zu einer Mehrdeutigkeit des sensorischen Schmerzinputs führt und der Wahrnehmungsfehler auf einen Placeboeffekt zurückzuführen ist. Es gibt Hinweise darauf, dass die Neigung, Wahrnehmungsurteile auf der Grundlage früherer Antizipationen und nicht auf der Grundlage einer unabhängigen Analyse der verfügbaren Wahrnehmungsinformationen zu fällen, ein allgemeiner kognitiver Stil ist, der sich günstig auf die analgetische Wirkung des Placebos auswirkt. Die nozizeptiven Mechanismen im Gehirn werden durch die Placebo-Analgesie in der aufsteigenden Wirbelsäulenbahn und im Kortex des Gehirns beeinflusst. Es wurde festgestellt, dass die Antizipation von Analgesie und Schmerz die Schmerzwahrnehmung verändern kann, indem die Schmerzmechanismen im Rückenmark modifiziert werden. Die Schmerzweiterleitung im Rückenmark wird durch psychologische Aspekte, das Schmerzzisiko und die Erwartung von Analgesie modifiziert, was zu einer Veränderung der Schmerzen führt (23,24).

**„SCHMERZEN KÖNNEN AKUT
ODER CHRONISCH SEIN“**

Verschiedene Arten von mechanischen und thermischen Reizen werden vom Nervensystem erkannt und abgeleitet. Bei den Reizen kann es sich um interne chemische Reizstoffe oder auch um Umweltreize handeln. Der Schmerz kann akut oder chronisch sein und bezieht sich auf verschiedene chemische Einheiten. Die Erregung des sympathischen Nervensystems und Spasmen der Skelettmuskulatur sind mit akuten Schmerzen verbunden. Dieser Schmerz wird durch eine bestimmte Verletzung oder Krankheit ausgelöst und kann einen nützlichen biologischen Zweck erfüllen. Akute Schmerzen sind auch selbstlimitierend. Die Komponenten des zentralen und des peripheren Nervensystems, die an der Schmerzweiterleitung beteiligt sind, weisen eine enorme Plastizität auf, die zu einer Verstärkung der Schmerzsignale und damit zu einer Überempfindlichkeit führen kann. Die Plastizität des Nervensystems bezieht sich auf die Fähigkeit des Nervensystems, sich strukturell und funktionell zu verändern, um auf Verletzungen und Erfahrungen zu reagieren (25). Günstige Ergebnisse können erzielt werden, wenn Schutzreflexe durch Plastizität der Neuronen verbessert werden. Bleiben die Veränderungen jedoch bestehen, kann dies zu chronischen Schmerzen führen. Im Gegensatz zum akuten Schmerz kann der chronische Schmerz als ein Krankheitszustand betrachtet werden. Chronische Schmerzen können aus einem psychologischen Zustand entstehen, haben keinen biologischen Zweck und ihr Endpunkt ist nicht erkennbar. Chronische Schmerzen, die auf eine Krankheit oder Verletzung wie Tumorzustand, Arthritis oder Diabetes zurückzuführen sind, können das Ergebnis von Veränderungen in den Eigenschaften des peripheren Nervs sein. Dies kann auf eine Schädigung der Nervenfasern zurückzuführen sein, die zu einer erhöhten Aktivität dieser oder Veränderungen in der Leitung der Nervenfasern oder den Eigenschaften der Neurotransmitter führt (11).

PHYSIOLOGISCHE MECHANISMEN, DIE SCHMERZEN VERSTÄRKEN UND ZUR CHRONIFIZIERUNG FÜHREN

Die Zuordnung von Schmerzerfahrungen, die nicht mit objektiv nachweisbaren körperlichen Anzeichen oder Schäden bzw. Krankheiten übereinstimmen, ist eines der schwierigsten Probleme für Kliniker, Behindertengutachter und Patienten. Obwohl allgemein anerkannt und bekannt ist, dass zahlreiche psychosoziale Variablen Schmerzen verstärken können, wird die Bedeutung bestimmter physiologischer Systeme bei der Verstärkung und Aufrechterhaltung von Schmerzen bei der Analyse von Patientenbeschwerden oft übersehen.



SENSIBILISIERUNG

Eine Gewebeschädigung löst mehrere Mechanismen aus, die den Schmerz verlängern und verstärken. Wenn afferente Nozizeptoren wiederholt Reize erhalten, sinkt ihre Reizschwelle allmählich ab, so dass die normalerweise harmlosen Reize beginnen, Schmerzen zu verursachen (26-28). Kontinuierliche schädliche Reize können bei einigen primären afferenten Nozizeptoren eine anhaltende Aktivierung über Stunden hinweg verursachen (9). Sonnenbrand ist das häufigste Beispiel dafür, bei dem die Schmerzquelle die Haut ist; stärkste Schmerzen treten auf, wenn heißes Wasser die Haut berührt und ein angenehmer Klaps eines Freundes auf den Rücken kann manchmal zu unerträglichen Schmerzen führen. Ein weiteres Beispiel ist die Empfindlichkeit eines arthritischen

Gelenks oder eines verstauchten Knöchels. Unter diesen Umständen ist es unangenehm, das verletzte Gelenk zu belasten oder auch nur zu bewegen. Sensibilisierung ist ein gemeinsamer Aspekt vieler, wenn nicht sogar der meisten klinisch bedeutsamen Schmerzen. Die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen aber sind weitestgehend unklar.

***REFLEX-SYMPATHIKUS-DYSTROPHIE: „DIE
HYPERAKTIVITÄT DES SYMPATHISCHEN
NERVENSYSTEMS“***

Bei Patienten mit kleinen Verletzungen können Schmerzen auftreten, die nicht zu ihrer Verletzung passen. Diese Beschwerden werden häufig immer schlimmer, anstatt mit der Zeit zu verschwinden. Es ist wichtig zu betonen, dass der Schmerz auch dann noch anhält, wenn der ursprüngliche Prozess, der das Gewebe geschädigt hat, längst abgeschlossen ist. Außerdem kann sich der Bereich, in dem der Schmerz empfunden wird, erheblich von dem Bereich der auslösenden Krankheit unterscheiden. Das sympathische Nervensystem ist bei solchen Patienten hyperaktiv und spielt sicherlich eine wichtige Rolle bei der Schmerzbehandlung, da der sympathische Ausfluss selektiv blockiert wird und eine dramatische und sofortige Linderung bewirkt. Diese Schmerzen werden häufig in Kombination mit Symptomen der Sympathikus-Hyperaktivität beobachtet, z. B. schwitzende oder kalte Gliedmaßen (was auf eine Verengung der Blutgefäße hinweist). Darüber hinaus kann die Berührungsempfindlichkeit der Haut übermäßig zunehmen, insbesondere wenn es zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren kommt. Mit der Zeit können sich Arthritis, Muskelschwund und Osteoporose entwickeln, was zu einer irreversiblen Funktionseinschränkung führt. Dieser Zustand wird als „Reflex-Sympathikus-Dystrophie“ bezeichnet. Physikalische Therapie und Sympathikusblockade sind häufig wirksam dagegen (29-31). In physiologisch-klinischen Untersuchungen an Tieren wurde festgestellt, dass die Entladung der primären afferenten Nozizeptoren durch den Sympathikusausstrom induziert wird. Dies ist besonders bei verletzten und wiederbelebten Afferenzen zu beobachten (32), kann aber auch bei sensibilisierten, unverletzten Afferenzen auftreten (33). Die Inzidenz der Reflex-Sym-

pathikus-Dystrophie ist in ihrer schwersten Form nicht so häufig, jedoch könnte die sympathische Aktivität eine Rolle bei der Aufrechterhaltung oder Verschlimmerung von Schmerzen spielen, die andernfalls abnehmen würden, wenn sich das verletzte Gewebe erholt. In diesem Fall können die durch die Sympathikusaktivität hervorgerufenen lokalen Symptome als objektiver Beweis für das Vorhandensein eines schmerzverursachenden pathogenen Zustands herangezogen werden.

KONTRAKTION DER MUSKELN

Die Aktivität des Nozizeptors bewirkt eine anhaltende Muskelkontraktion. Wenn sich die Muskeln der Adduktoren in den Gliedmaßen zusammenziehen, kommt es zu einer Beugung. Es handelt sich um eine Schutzbewegung, die versucht durch einen Rückzug die potenzielle Schädigung des Gewebes zu verhindern. Eine Anspannung der Bauchwandmuskeln entsteht, wenn die Bauchorgane wie Leber, Darm usw. von einer Krankheit betroffen sind. Muskuloskeletale Schmerzen verursachen Muskelkrämpfe und Muskelkater in anderen Muskeln, die dieselben Muskelfasern aus demselben Segment des Rückenmarks nutzen (34). Wissenschaftliche Erkenntnisse legen nahe, dass die sich ausbreitende Kontraktion der Muskeln zu klinisch bedeutsamen Schmerzen beiträgt. Kleine schmerzhafte Stellen in den Muskeln sind bei Personen, die unter chronischen Schmerzen leiden, weit verbreitet. Der Schmerz des Patienten kann sich als Folge des Drucks auf diese myofaszialen Triggerstellen wiederholen. Eine Linderung kann durch eine lokale Anästhesie dieser Stellen über einen Zeitraum von Tagen bis Monaten erreicht werden (35). Es ist jedoch nicht klar, wie der physiologische Mechanismus an diesen Triggerstellen funktioniert. Allerdings zeigen klinische Daten, dass sie häufig an der Aufrechterhaltung von Schmerzen beteiligt sind, selbst wenn keine anhaltende Gewebeschädigung vorliegt.

LIVINGSTONS „TEUFELSKREIS“: EIN SELBSTERHALTENDER SCHMERZHAFTER MECHANISMUS

Klinische Befunde zeigen deutlich, dass gewebeschädigende Reize, die Nozizeptoren aktivieren und verschiedene Prozesse in Gang setzen. In den peripheren Geweben werden schmerzproduzierende Chemikalien gebildet, die die Nozizeptoren so sensibilisieren, dass sie durch normalerweise harmlose Reize ausgelöst werden können. Darüber hinaus produzieren Nozizeptoren Faktoren wie Substanz P, die die Erweiterung von Blutgefäßen, Schwellungen und die Freisetzung von sensibilisierenden Chemikalien aus nicht-neuralen Zellen fördern (36). Diese Mechanismen sind höchstwahrscheinlich an der Stimulierung der Wirtsabwehr gegen Toxine oder Infektionen beteiligt. Dennoch wird der Schmerz durch diese Mechanismen verschlimmert und verlängert. So werden beispielsweise Nozizeptoren in der Haut aktiviert, wenn die Haut einen verletzenden Reiz erfährt. Diese Nozizeptoren lösen anschließend Rückenmarksreflexe aus, die zu einer anhaltenden Muskelkontraktion und zur Auslösung von Muskelnozizeptoren führen. In diesem Szenario ist ein spinaler Reflex für die Entstehung des zweiten Ortes des schädigenden Beitrags im Muskel verantwortlich. Unter bestimmten Umständen, wie z. B. bei der Reflex-Sympathikus-Dystrophie, wird das sympathische Nervensystem ebenfalls durch den nozizeptiven Input aktiviert, der Signale an die Peripherie zurücksenden kann, wodurch primäre nozizeptive Afferenzen sensibilisiert oder aktiviert werden. Die klinische Bedeutung dieser positiven Rückkopplungsschleife, bei der der Schmerz die Kontraktion der Muskeln und den Sympathikusausfluss auslöst, der wiederum die Nozizeptoren aktiviert, was zu noch mehr Sympathikusausfluss und Muskelkontraktion führt, kann hervorgehoben werden (30).

Es ist davon auszugehen, dass durch schmerzhafte Verletzungen sekundäre Mechanismen in Gang gesetzt werden, die nichts mit der Schädigung des Gewebes zu tun haben und es ermöglichen, den nozizeptiven Input zu verlängern und zu verteilen. Durch sekundäre Prozesse entstehen nozizeptive Input-Foci, die nicht vom ursprünglichen Ort der Schädigung abhängen. Der Schmerz „verselbständigt“ sich und wird so zum chronischen Schmerz.



KAPITEL 3

Was Ist Chronischer Neuropathischer Schmerz?

EINFÜHRUNG

Neuropathische Schmerzen (NS) sind eine Krankheit mit enormen sozioökonomischen Kosten und einem ungedeckten Bedarf der Gesellschaft. Darüber hinaus kommt es häufig zu klinischen Fehldiagnosen, da es an quantitativen und validierten Diagnosemöglichkeiten mangelt. Dabei sind die bestehenden Behandlungsmethoden bei einem beträchtlichen Teil der Betroffenen erfolglos. Unser mangelndes Wissen über die Gehirnprozesse, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer neuropathischer Schmerzen beteiligt sind, behindert unsere Möglichkeiten zur Verbesserung von Diagnose und Therapie. Erstaunlich ist, dass akute Schmerzreize zwar starke Signalanstiege in einer genau definierten Gruppe von neuronalen Regionen auslösen (37) und dass Menschen, die unter chronischen Schmerzen leiden, als Reaktion auf akute schädliche Reize eine höhere Aktivität in diesen Bereichen aufweisen (38,39). Mehrere bildgebende Untersuchungen des menschlichen Gehirns haben jedoch keine signifikanten Veränderungen des kontinuierlichen Blutflusses in denselben Bereichen bei Menschen mit chronischen Schmerzen, vor allem neuropathische Schmerzen, gezeigt. Die nachhaltigste

Veränderung ist eine Verringerung des Blutflusses im Thalamus (40-43).

DEFINITION DES CHRONISCHEN NEUROPATHISCHEN SCHMERZES

Wenn das zentrale oder periphere Nervensystem strukturell geschädigt ist, führt dies zu neuropathischen Schmerzen (44). Infolgedessen kann er mit einer Vielzahl von Krankheiten und Symptomen in Verbindung gebracht werden. Rückenmarkschäden, Schlaganfall und Multiple Sklerose sind Beispiele für Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die neuropathische Schmerzen verursachen können. Diabetische Neuropathie und durch Chemotherapie induzierte Neuropathie sind zwei Krankheiten, die durch periphere Nervenschädigung mit neuropathischen Schmerzen in Verbindung gebracht werden können. Zentrale NS-Läsionen können sich überall entlang des somatosensorischen Systems entwickeln, vom dorsalen Horn des Rückenmarks bis zum Kortex (45), der für nozizeptive, mechanozeptive, thermorezeptive, chemorezeptive und propriozeptive Empfindungen zuständig ist. Abrasionen des peripheren Nervensystems erstrecken sich vom Spinalganglion bis zu seinen Verbindungen zum Rückenmark. Kleinere Fasern, wie die myelinisierten A-Beta- und Delta-Fasern und die nicht myelinisierten C-Fasern, sind im Allgemeinen geschädigt (44). Diese Verletzungen des somatosensorischen Systems führen zu unangemessenen Reaktionen des Nervensystems und damit zu Schmerzen, die entweder spontan auftreten oder durch sensorische Reize ausgelöst werden. NS ist durch ein breites Spektrum klinischer Manifestationen gekennzeichnet, die sich aus mehreren prädisponierenden Faktoren und der Pathophysiologie zusammensetzen.



Diese Störungen können eine Vielzahl von Symptomen hervorrufen, darunter Kribbeln, Brennen, scharfes Zwicken, blitzartige Schmerzen, stromschlagartige Empfindungen und unangenehme Kälteempfindungen (44). Hautkontakt kann entweder zu Hyperalgesie oder Allodynie führen (46). Allodynie ist die Schmerzempfindung als Reaktion auf einen normalerweise schmerzlosen Reiz, während Hyperalgesie die übermäßige Schmerzreaktion auf einen schmerzhaften Reiz ist. Depressionen, Angstzustände, Schlafstörungen und eine verminderte Lebensqualität sind Beispiele für sekundäre Symptome und Probleme bei NS. Zwischen sieben und zehn Prozent der Allgemeinbevölkerung leiden an neuropathischen Schmerzen (46), während 28,3 % der deutschen Bevölkerung an chronischen neuropathischen Schmerzen leiden (47). Da es schwierig ist, zugängliche diagnostische Kriterien zu finden, die sich auf große Bevölkerungsgruppen übertragen lassen, hat sich die Berechnung dieser Statistiken als schwierig erwiesen. Die Prävalenz chronischer neuropathischer Schmerzen ist bei Frauen etwas häufiger (8 %) als bei Männern (5,7 %) und bei Menschen über 50 Jahren ist die Prävalenz höher (8,9 %) als bei Menschen unter 50 Jahren (5,6 %). Die diabetische Neuropathie ist eine häufige Ursache für chronische NS. Laut einer großen Studie leiden 47 % der Diabetiker an einer Neuropathie. Eine im Nordwesten Englands durchgeführte klinische Untersuchung an Diabetikern, die eine gemeindenahere Gesundheitsversorgung erhielten, ergab, dass fast ein Drittel dieser Menschen unter schweren neuropathischen Symptomen litt (48). In einer anderen Studie klagten 11 % der Menschen, die an einer diabetischen peripheren Neuropathie litten, auch über NS (49).

MECHANISMEN DES CHRONISCHEN NEUROPATHISCHEN SCHMERZES INFOLGE PERIPHERER NEUROPATHIE

Periphere Mechanismen

Es gibt mehrere Arten von peripheren Mechanismen, die mit Abrasionen peripherer Nerven in Verbindung gebracht werden.

Einer der am besten erforschten Prozesse ist die atypische Spontanbewegung (auch bekannt als ektoische Entladungen) in nozizeptiven Fasern (32). Ähnliche Entladungen wurden mit Hilfe der Mikroneurographie auch in myelinisierten Axonen des Menschen nachgewiesen und mit Parästhesien und in einigen Fällen auch mit spontanen Schmerzen in Verbindung gebracht (50,51). Unter Parästhesien versteht man das Gefühl von Kribbeln oder Brennen, das in der Regel in Füßen, Beinen, Armen und Händen auftritt. Der Mechanismus, der diesen Entladungen zugrunde liegt, umfasst eine Dysregulation der Produktion und räumlichen Umverteilung von Natriumkanälen, die die Erregbarkeit der Membranen steuern. Vor allem am Ort der Verletzung wurde eine Anhäufung bestimmter Natriumkanäle beobachtet, insbesondere von Tetrodotoxin-resistenten Kanälen, die sich ausschließlich auf sensorischen Neuronen der Nozizeptoren befinden (52). Diese Natriumkanäle sind ein vielversprechendes Ziel für die Entwicklung von Analgetika. Andere periphere Schmerzpfade für neuropathische Schmerzen umfassen die Sensibilisierung von Nozizeptoren, die Kopplung von Sympathikus-Sensoren und pathologische Nervenfaserverbindungen.

ZENTRALE MECHANISMEN

Einige Aspekte des neuropathischen Schmerzes, wie die zeitliche oder räumliche Summierung und die Hyperalgesie, lassen sich nicht allein durch periphere Prozesse erklären. Darüber hinaus haben experimentelle Untersuchungen gezeigt, dass Ischämie-Leitungsblockaden, bei denen die Reizleitung über große myelinisierte Fasern unterbrochen wird, die durch Bürsten ausgelöste Allodynie bei Personen mit traumatischen Neuropathien oder postherpetischer Neuralgie (eine Komplikation der Gürtelrose) verringern können (53,54). Diese Befunde deuten darauf hin, dass diese Art von Allodynie möglicherweise über große myelinisierte Axone vermittelt wird, was auf Veränderungen der nicht nozizeptiven Eingänge bei der zentralen Verarbeitung hindeutet, die normalerweise über solche Afferenzen übertragen werden. Im Anschluss an Tierversuche wurde postuliert, dass mindestens drei primäre Arten von zentralen Veränderungen eine pathologische Aktivierung der nozizeptiven Neuronen im zentralen Nervensys-

tem verursachen könnten, die für die Entstehung neuropathischer Schmerzen verantwortlich sind. Einer der Prozesse, der sich auf die atypische Übererregbarkeit von nozizeptiven Neuronen des zentralen Nervensystems bezieht, ist die zentrale Sensibilisierung (55). Aufgrund der enormen Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren wie Aspartat, Glutamat usw. sind diese Vorgänge in hohem Maße von der Auslösung der glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren abhängig, die auf der Membran von Neuronen des Dorsalhorns der Wirbelsäule vorhanden sind. Zahlreiche NMDA-Rezeptorantagonisten haben bei neuropathischen Tieren (56) und Menschen (57-60) starke antialloedynische Wirkungen gezeigt.

Ein weiterer wichtiger Mechanismus ist die zentrale Enthemmung (aufgrund des Verlusts modulierender Regelsysteme), die zu einer atypischen Erregbarkeit der zentralen Neuronen führen kann. In Bezug auf periphere Nervenschäden ist das Wissen über suprasegmentale Kontrollen begrenzt. Elektrophysiologische Untersuchungen nach peripherer Nervenschädigung haben dagegen eine segmentale Enthemmung auf der Ebene des Dorsalhorns ergeben (61). Darüber hinaus sind bei peripheren Nervenschädigungen nach Experimenten die Spiegel der inhibitorischen Neurotransmitter Glycin und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) gesunken, und die GABA-Rezeptoren sind ebenfalls herunterreguliert, wie im Dorsalhorn der Wirbelsäule zu sehen ist. Einige dieser Interneuronen könnten sich selbst abtöten, möglicherweise durch einen exzitotoxischen Prozess, der eine übermäßige Aktivierung von NMDA-Rezeptoren beinhaltet (62). Drittens führt die Verletzung der primären Afferenzen in den peripheren Nerven auch zu einer erheblichen topografischen Umgestaltung der primären afferenten Terminals im Rückenmark (63). Nachfolgende Abschnitte der peripheren Nerven bei Tieren, einige primäre Afferenzen mit großem Durchmesser, die taktile Nachrichten nicht nozizeptiver Natur übermitteln und normalerweise in der tieferen Lamina (ein Teil der Wirbel, der gewölbt ist und das Dach des Wirbelkanals bildet) enden, wie z. B. III oder IV, können sich in Lamina II entwickeln. Normalerweise sammelt es Reize von Fasern mit kleinen Durchmessern und reagiert auf schädliche

Auslöser (64). Nicht schädliche Auslöser können dann diese nozizeptiven Neuronen aktivieren.

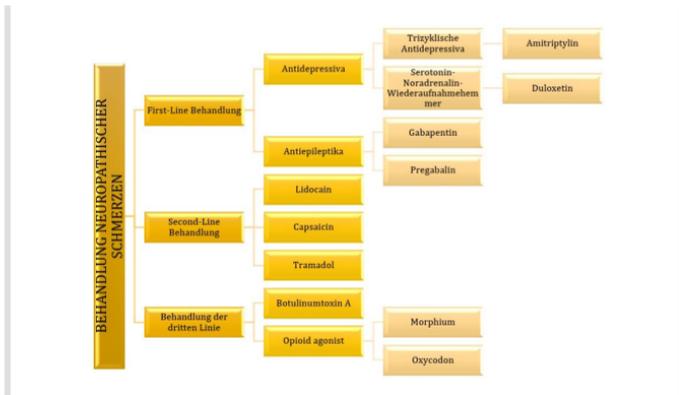
PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG NEUROPATHISCHER SCHMERZEN

Die Behandlung neuropathischer Schmerzen konzentriert sich hauptsächlich auf die Symptome, da die Ursache der Schmerzen nur selten behandelt wird; außerdem reicht die Behandlung ätiologischer Erkrankungen wie Diabetes mellitus manchmal nicht aus, um neuropathische Schmerzen zu lindern. Patienten, die unter neuropathischen Schmerzen leiden, sprechen im Allgemeinen nicht auf Analgetika wie NSAR, Paracetamol oder leichte Opioide wie Codein an. Andere Arzneimittelklassen wie Lokalanästhetika und verwandte Derivate, Antiepileptika, Antidepressiva, Tramadol-Capsaicin, Opioide und NMDA-Antagonisten eignen sich am besten zur Behandlung. Die typische Strategie zur Behandlung eines Patienten, der an neuropathischen Schmerzen leidet, besteht zunächst in konservativen Arzneimitteln und alternativen Therapien, bevor auf interventionelle Techniken wie Neuromodulation und Nervenblockaden zurückgegriffen wird. Die begrenzte Wirksamkeit der Medikamente, eine ältere Patientenpopulation, die Verwendung mehrerer Medikamente bei älteren Menschen und opioidbedingte Nebenwirkungen haben jedoch zu einem verstärkten Einsatz der interventionellen Therapie geführt.

MEDIZINISCHE INTERVENTION

Es gibt verschiedene therapeutische Vorschläge für neuropathische Schmerzen, wobei unterschiedliche Medikamentenklassen eingesetzt werden (65-69). Die wissenschaftlichen Daten aller bis 1966 durchgeführten Arzneimitteluntersuchungen wurden überprüft (70). Gabapentin, ein GABA-Hemmer (Pregabalin), ein GABA-Analogon (Duloxetin), ein Hemmer der Serotonin-Noradrenalin-Aufnahme und verschiedene trizyklische Antidepressiva werden als erste Behandlungslinie sowohl für zentrale als auch für periphere neuropathische Schmerzen empfohlen. Pflaster mit verschiedenen Substanzen, wie z. B. ein aktiver Bestandteil der

Chilischote Capsaicin in hohen Konzentrationen, ein Opioid mit hemmender Wirkung auf Serotonin und Noradrenalin, Tramadol und Lidocainpflaster, sind wissenschaftlich nur schwach belegt und werden daher nur für periphere neuropathische Schmerzen als zweite Behandlungslinie empfohlen. Botulinumtoxin (Botox) A und starke Opioide werden in schwacher Weise als dritte Behandlungslinie empfohlen. Die Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen mit Arzneimitteln ist jedoch nur bei weniger als fünfzig Prozent der Patienten erfolgreich. Ihr begrenzter Einsatz kann auch darauf zurückzuführen sein, dass sie mit Nebenwirkungen einhergehen (71).



ANDERE INTERVENTIONELLE THERAPIEN

Interventionelle Therapien, wie zum Beispiel chirurgische Techniken, bei denen Medikamente an bestimmten Stellen des Körpers verabreicht werden oder Nervenblockaden sowie Manipulationen an bestimmten Hirnstrukturen bieten alternative Therapieverfahren für Personen mit refraktären neuropathischen Schmerzen (72,73). Obwohl sie in der Regel sicher sind, wurden die periphere Nervenstimulation und die Rückenmarkstimulation mit hardwarebedingten biologischen Problemen wie Infektionen sowie mit behandlungs- oder programmierungsbedingten Nebenwirkungen und schmerzhaften Parästhesien in Verbindung gebracht (74,75). Die übrigen Techniken sind im Flussdiagramm aufgeführt.





KAPITEL 4

Die Opioidepidemie

EINFÜHRUNG

Die Opioid-Epidemie ist eine der tödlichsten Krisen im Bereich der öffentlichen Gesundheit, die die Vereinigten Staaten und Kanada getroffen hat. In den letzten zwanzig Jahren sind in diesen beiden Ländern etwa 600 000 Menschen an einer Überdosis Opioiden gestorben. Bis 2029 wird mit weiteren 1,2 Millionen Todesfällen gerechnet (76). Der Begriff „Opioid-Epidemie“ bezieht sich auf das große öffentliche Gesundheitsproblem, das durch den raschen Konsum von Opioiden sowohl in rezeptfreier als auch in verschreibungspflichtiger Form verursacht wird. Die medizinischen Eigenschaften von Opiaten wie Heroin und Morphin, die auf natürliche Weise aus dem Schlafmohn gewonnen werden, wurden erstmals im 19. Jahrhundert erkannt, woraufhin es Patienten und Ärzten als sicheres und wirksames Mittel zur Schmerzlinderung verkauft wurde (77,78). Opioiden wurden von Ärzten und der Bevölkerung zur Behandlung gewöhnlicher Probleme wie Angstzustände, Durchfall, Husten und leichte Schmerzen eingesetzt, da es nur wenige staatliche und unternehmerische Vorschriften gab. Einige haben Bedenken über die mit dem zunehmenden Gebrauch von Opioiden verbundenen Gefahren geäußert. Im Jahr 1889 stellte James Adams fest, dass Opium „zwar andere Heilmittel in seiner wohltuenden Wirkung übertrifft“, aber „ebenso bemerkenswert in seiner schädigenden Wirkung ist“ (79). Adams, der die heutige Meinung wiedergibt, nennt drei Nachteile des Opiums. Erstens wirkt Opium bei einer Überdosierung wie ein Gift. Zweitens werden die Vorteile des Opiums bei normaler

Dosierung durch verschiedene funktionelle Defizite zunichte gemacht. Drittens birgt sein Gebrauch die Gefahr der Opiumsucht (79).

WIE IST DIE EPIDEMIE ENTSTANDEN?

Durch den Druck von Adams und anderen Gleichgesinnten kam es zu einem kulturellen Wandel (77). In den ersten Jahren des 20. Jahrhunderts war man der Ansicht, dass eine angemessene und innovative medizinische Behandlung auch einen vorsichtigen Umgang mit Opiaten beinhalten müsse. Der Harrison Anti-Narcotic Act trat 1915 in Kraft und regelte die Abgabe und Verschreibung von Opioiden (80). Es wird davon ausgegangen, dass diese Maßnahmen zu einem Rückgang des Opioidkonsums führten und dazu beitrugen, die erste Opioid-Epidemie des Landes einzudämmen. Der rasche Anstieg des Opioidkonsums und die lockere Verschreibungspraxis der Ärzte stehen in engem Zusammenhang mit der heutigen Epidemie, die zu Beginn des 20. Jahrhunderts vorausgesagt wurde (81-83). Anfang der 1980er Jahre begannen sich die Schmerzbehandlung und die Einstellung zur Sicherheit von Opioiden zu verändern. Bis dahin wurden nur kurzzeitig auftretende akute Schmerzen, Schmerzen am Lebensende und schwere Krebschmerzen mit diesen Medikamenten behandelt. Schmerzexperten und Patientenvertretungen begannen jedoch, auf die unzureichende Behandlung von Nicht-Krebschmerzen und die unzureichende Verwendung von verschreibungspflichtigen Opioiden aufmerksam zu machen. So wurde 1985 in einem Leitartikel in der Zeitschrift „Advances in Alcohol and Substance Abuse“ festgestellt, dass Schmerzen von den Ärzten „deutlich zu wenig behandelt“ wurden und es wurde die Besorgnis über die „Opioidphobie“ geäußert - eine unbegründete und unbewiesene Befürchtung, dass Menschen süchtig werden könnten, wenn geeignete Opioide zur Behandlung eingesetzt werden (84). In einem veröffentlichten Leitartikel sprach sich der Präsident der American Pain Society (APS) für eine bessere Schmerzkontrolle aus und drängte auf den Einsatz von Opioiden, um dies zu erreichen - er schrieb: „Der therapeutische Einsatz von Opiat-Analgetika führt selten zu einer Abhängigkeit“ (85). Die APS konzentrierte sich daraufhin auf den Schmerz und die Schmerzkontrolle und bezeich-

nete ihn als „fünftes Lebenszeichen“, das häufige Überwachung und Maßnahmen erfordere (83,86)

In diesem Zusammenhang wurde in den Berichten über die Sicherheit pharmazeutischer Opioide häufig ein Absatz aus einem 1980 im New England Journal of Medicine veröffentlichten Schreiben zitiert (87). Häufig wurde auf Studien verwiesen, die an stationär behandelten Patienten durchgeführt wurden und in denen die unerwünschten Wirkungen von Opioiden beobachtet wurden. Diese begrenzten Daten wurden von Ärzten häufig angeführt, um die Sicherheit zu belegen und die Verschreibung von Opioiden bei nicht krebsbedingten und chronischen Schmerzen zu fördern. So finanzierten und produzierten prominente Pharmaunternehmen Schulungsprogramme und Werbevideokonferenzen, die sich an Ärzte richteten und gaben dabei die Gefahr, dass Opioide zur Gewohnheit werden, fälschlicherweise mit „weniger als einem Prozent“ an (88). Erschwerend kam hinzu, dass die Food and Drug Administration (FDA) 1995 das neue Oxycodon mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (WF) genehmigte, das von Ärzten als zuverlässiges und sicheres Opioid zur Schmerzlinderung vermarktet und verwendet werden durfte. Es wurde argumentiert, dass die Formulierungen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung im Gegensatz zu Opioiden mit sofortiger Wirkstofffreisetzung eine langsamere und längere Freisetzung des Medikaments bewirken und somit eine geringere Gefahr eines „Rausches“ darstellen (89,90). Dieser Gedanke wurde von Marketingkampagnen ausgenutzt, die Oxycodon mit verlängerter Wirkstofffreisetzung als missbrauchsbegrenzende Formulierung mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit einer iatrogenen Abhängigkeit anpriesen (88).

Damals gab es jedoch keine ausreichenden Daten, um diese Behauptung zu untermauern (88,91). Es wurde jedoch nachgewiesen, dass Oxycodon mit verlängerter Wirkstofffreisetzung ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweist wie Opioide mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, die als Schmerzmittel eingesetzt werden (92-94). Die FDA ordnete 2001 an, dass diese Angabe von den Etiketten der Medikamente entfernt werden muss (95). Aufgrund intensiver Marketinginitiativen und der

großen Aufmerksamkeit, die der Schmerzbehandlung gewidmet wird, stieg die Zahl der Verschreibungen von Opioiden im Jahr 2010 sprunghaft an und kulminierte in der Ausgabe von 225 Millionen Rezepten, d. h. acht Verschreibungen pro 100 Personen (96). Gleichzeitig begannen die Menschen, von der beabsichtigten Verwendung von Opioiden abzuweichen und die nichtmedizinische Verwendung (d. h. die Verwendung medizinischer Opioide, die ihnen nicht verschrieben wurden oder in einer Weise, die der verschreibende Arzt nicht beabsichtigt hatte) nahm zu (97-99). Die Todesraten im Zusammenhang mit verschreibungspflichtigen Opioiden haben sich zwischen 1999 und 2009 fast vervierfacht (100). Nach einer Phase der Stabilität begannen die Statistiken über die Verschreibung von Opioiden im Jahr 2012 zu sinken und sind von 2012 bis 2017 jedes Jahr weiter zurückgegangen (101).

LANGFRISTIGE STRATEGISCHE LÖSUNG

Die Opioidepidemie hat ihre Wurzeln in dem, was man zu Recht als Schmerzepidemie bezeichnen könnte. Schätzungen zufolge leiden 26 % der deutschen Bevölkerung an chronischen oder akuten Schmerzen, 52 % davon sind Erwachsene (102). Trotz des eindeutigen Bedarfs und des Geschäftspotenzials für neue Schmerzbehandlungen fällt der enorme Anstieg des Opioidmissbrauchs mit dem Rückzug der Pharmaindustrie aus der Hirnforschung und -entwicklung zusammen (103). Wissenschaftliche Daten belegen, dass 50 % der mit neuropathischen Schmerzen verbundenen Symptome durch Opioide gelindert werden können. Angesichts des jüngsten Anstiegs des Missbrauchs von verschreibungspflichtigen Opioiden und der daraus resultierenden Todesfälle sowie des Fehlens von Beweisen für den langfristigen potenziellen Nutzen für die Gesundheit werden wirksamere und sicherere Ansätze jedoch dringend benötigt (104-106). Die periphere Nervenstimulation ist eine Methode, die auf großes Interesse gestoßen ist. Die bahnbrechende Arbeit von Melzak und Wall mit der Gate-Control-Theorie ebnete den Weg für die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS). Diese Strategie zur Schmerzbehandlung hat sich zwar bei einer Reihe von neuropathischen Schmerzerkrankungen als schmerzlindernd erwiesen, doch ist das Ergeb-

nis oft nicht zufriedenstellend, so dass die Patienten weiterhin Medikamente einnehmen müssen (107,108). Um dieses Problem zu überwinden, wurde vor kurzem die Scrambler-Therapie (ST) als neue Technik der peripheren Nervenstimulation eingeführt. Das Hauptaugenmerk der ST-Therapie liegt auf dem innovativen Konzept der Unterdrückung von Schmerzinformationen durch die Weiterleitung von Nicht-Schmerz-Informationen an das Gehirn über die Nerven der Haut. Bevor wir jedoch in die Welt des Scramblers eintauchen, werden wir uns zunächst mit dem neuen Konzept des chronischen Schmerzes befassen, wie es durch die Gate-Control-Theorie und die Neuromatrix-Theorie erklärt wird. Diese Konzepte bieten eine Plattform für die Entwicklung neuartiger Therapien zur Schmerzbehandlung.



KAPITEL 5

Ein Neues Verständnis Von Chronischen Schmerzen: Gate- Control-Theorie Vs Neuromatrix-Theorie

EINFÜHRUNG

Seit Menschen denken können, haben Menschen Ursachen für das Vorhandensein von Schmerzen vermutet und nach beruhigenden Medikamenten gesucht, um unangenehme Gefühle zu reduzieren oder zu beseitigen (109). Therapeuten werden häufig mit Patienten konfrontiert, die Schmerzen haben und große Hoffnungen auf Heilung hegen. Das Fachwissen der Therapeuten, die Art und Weise, wie ihre Patienten den Schmerz wahrnehmen und die Ursachen des Schmerzes beeinflussen häufig die Herangehensweise der Therapeuten an die Schmerzbehandlung (110). Die physiologischen Grundlagen des Schmerzes wurden in zahlreichen theoretischen Rahmenwerken erklärt, aber kein einziges erklärt die verschiedenen Faktoren der Schmerzwahrnehmung vollständig. Die Mechanismen, die der Schmerzwahrnehmung zugrunde liegen, sind durch verschiedene Theorien erklärt worden. Diese Theorien reichen Hunderte von Jahren, wenn nicht Jahrtausende zurück. Die vier wichtigsten Theorien zur Schmerz-

wahrnehmung sind die Muster-, die Intensitäts-, die Spezifitäts- (oder Markierungslinien-) und die Gate-Control-Theorie des Schmerzes (111). Durch die Erläuterung unserer Überzeugungen und die sorgfältige Prüfung von Zusammenhängen helfen uns die Schmerztheorien, unsere Gedanken zu lenken und zu ordnen, um mit der Komplexität des Schmerzes umzugehen. Unser Wissen über komplizierte Phänomene wie Schmerz kann mit Hilfe von Theorien eingegrenzt werden und wir werden in die Lage versetzt, die klinische Praxis, die wir beobachten, zu interpretieren (112). Der Bereich der Schmerzforschung trägt mit Theorien dazu bei, die Art und Weise zu regeln, in der die Neurophysiologie untersucht werden kann, Daten aus Laboruntersuchungen oder der Schmerzbank auszuwerten und wie Schmerzpatienten behandelt werden (113,114). Schmerzprozesse sind immer noch schlecht verstanden. Die allgemein anerkannte Gate-Control-Theorie verfügt jedoch über einige überprüfbare Hypothesen zur Beschreibung des Schmerzes.

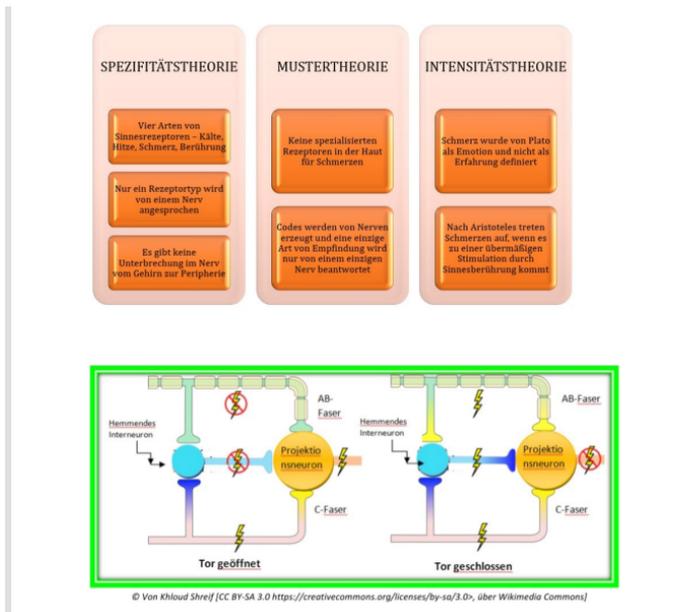
GATE-CONTROL-THEORIE

1965 arbeiteten zwei MIT-Wissenschaftler zusammen, um einen Mechanismus zu formulieren, der den nozizeptiven Teil des sensorischen Inputs der Haut kodieren kann. Diese beiden Wissenschaftler waren Ronald Melzack und Patrick Wall, die ihre Theorie als „Gate Control Theory für Schmerz“ (115). Aufgrund vieler aufgeworfener Fragen wurde diese neue Schmerztheorie formuliert, um die klinisch bekannte Beteiligung des Gehirns und des Geistes an der Schmerzwahrnehmung zu erklären. Trotz der Tatsache, dass die Theorie für Vorgänge spricht, die weitgehend mentalen Charakter haben - d. h. Schmerzen und einige der mentalen Elemente, die sie beeinflussen -, besteht ihre wissenschaftliche Brillanz darin, dass sie den komplizierten Phänomenen des Schmerzes eine Grundlage gibt. Dies geschieht durch ein tiefes Studium des Nervensystems und seiner Strukturen, die hauptsächlich aus zwei Hauptteilen bestehen:

- Bei einem offenen Tor werden Schmerzimpulse durchgelassen und an das Gehirn weitergeleitet, wo sie als Schmerz wahrgenommen werden.

- Bei einem geschlossenen Tor werden die Schmerzimpulse daran gehindert, das Gehirn zu erreichen, und die Schmerzerfahrung wird nicht empfunden (116).

Wenn eine Person einem schmerzhaften Reiz ausgesetzt ist, kann die Anwendung eines harmlosen Reizes wie sanftes Reiben oder Beruhigen dazu beitragen, den Mechanismus der Schmerzkontrolle zu aktivieren und den Schmerz zu lindern (117). Auch andere Variablen können dazu beitragen, dass der Schmerzkrollmechanismus die Schmerzempfindung reduziert.



PHYSIOLOGIE DES SCHMERZTOR-MECHANISMUS

Der Mechanismus des Schmerztor befindet sich im Dorsalhorn der Wirbelsäule, insbesondere in der Substantia gelatinosa. Primäre afferente Neuronen sind mit den Interneuronen in der Substantia gelatinosa verbunden, um Impulse zu leiten. Hier findet der Prozess des Öffnens und Schließens der Pforte statt (116). Die sensorischen Informationen, die von den primären afferenten Neuronen gesendet werden, werden also von der Substantia

gelatinosa moduliert (111). Es gibt drei Klassen von primären Neuronen:

- A- β -Fasern: Diese Fasern haben einen großen Durchmesser und sind myelinisiert, d. h. sie haben eine äußere Hülle, die als Myelinscheide bezeichnet wird. Aufgrund der Myelinisierung werden die Impulse schnell übertragen (116). Nicht schädliche Reize aktivieren diese Art von Fasern. Zu diesen Reizen gehören Druck, leichte Berührung und die Bewegung von Haaren (118).

- A- δ -Fasern: Diese Fasern haben einen kleinen Durchmesser (116) und ihre Myelinscheide ist ebenfalls dünn. Diese Fasern werden durch schädliche Reize wie Temperatur und Schmerz ausgelöst, insbesondere durch kribbelnde, intensive und scharfe Empfindungen (118).

- C-Fasern: Sie sind mit den A- δ -Fasern vergleichbar, aber sie sind nicht myelinisiert. Daher werden die Impulse durch sie nur langsam weitergeleitet (116). Temperatur und Schmerz lösen diese Faserklasse aus, z. B. ein längeres brennendes Gefühl (118).

Wenn A- β -Fasern mit großem Durchmesser, die in der Substantia gelatinosa vorhandenen Interneuronen stimulieren, entsteht eine blockierende Wirkung und das Gehirn empfängt keine Schmerzsignale; in diesem Fall ist das „Schmerz-Tor“ geschlossen (111,116). Wenn A- δ -Fasern mit dem kleinen Durchmesser oder C-Fasern die Interneuronen triggern, kommt es zu einer erregenden Wirkung. Unter diesen Umständen empfängt das Gehirn die Schmerzimpulse, die modifiziert, durch absteigende Dämpfung nach unten umgeleitet und als unterschiedlich starke Schmerzen empfunden werden können (111,116). Der Schmerz kann mit Hilfe der Aktivierung der A- β -Fasern verringert werden, da ihre Aktivierung die Übertragung von Impulsen durch A- δ - und C-Fasern hemmt (117). Die Stimulation der A- δ -Nervenfasern, gefolgt von der Auslösung der langsameren C-Fasern, ist eine schöne Illustration der Funktionsweise dieser entsprechenden Nervenfasern. Andere Arten von Nervenfasern können aktiviert werden, um das Schmerzempfinden zu verändern oder zu unterdrücken. Das Reiben der Region nach einem Schlag auf den Kopf oder Ellbogen scheint eine gewisse Schmerzlinderung zu bewirken. Da-

durch werden zusätzliche Nervenfasern stimuliert. Diese Fasern sind im Vergleich zu den A- δ -Fasern „schneller“, die Informationen über Berührung und Druck werden über diese zusätzlichen Fasern an das Rückenmark und das Gehirn weitergeleitet, wo die Schmerzmeldungen außer Kraft gesetzt und über die A- δ - und C-Fasern dorthin geleitet werden.

Der Grund für die erfolgreiche Anwendung von Therapien wie Kälte- oder Wärmepackungen, Massagen, Akupunktur oder auch transkutane Nervenstimulation zur Linderung von Rückenschmerzen lässt sich durch die Aktivität dieser verschiedenen Arten von Nervenfasern erklären. Die Nervenenden auf der Rückseite werden über bestimmte periphere Nerven an das Rückenmark und schließlich an das Gehirn weitergeleitet. Auf die oben beschriebene Weise können diese Botschaften durch andere Signale überlagert werden. Aufgrund dieser Unterschiede in den Nervenfasern können Behandlungen wie Kälte- oder Wärmepackungen, Massagen, Akupunktur oder sogar transkutane Nervenstimulation die Schmerzbotschaft verändern. Im Falle von Rückenschmerzen gelten die gleichen Konzepte. Viele strukturelle Teile des Rückens enthalten Nervenendigungen, die Schmerzen wahrnehmen. Diese Strukturen sind die Wirbel, Bänder und Muskeln, Bandscheiben und Facettengelenke. In diesem Fall führt eine Reizung, mechanische Fehlfunktion oder Entzündung einer dieser Strukturen insbesondere zu peripheren Nerven, die Schmerzmeldungen über das Rückenmark an das Gehirn senden. Andere Signale, die durch die zuvor erwähnten Therapien erzeugt werden, können diese Botschaften außer Kraft setzen (119).

DER MECHANISMUS IM RÜCKENMARK

Die primär afferenten Neuronen treten von der Peripherie in das Rückenmark ein und stellen Verbindungen mit Neuronen zweiter Ordnung im Dorsalhorn der Wirbelsäule her, was zur Ausschüttung entsprechender Neuropeptide oder Neurotransmitter führt. Die folgenden Neurotransmitter oder Neuropeptide können freigesetzt werden:

- **Glutamat:** Eine erregende Aminosäure, die die NMDA-Rezeptoren anregt, um das rezeptive Feld zu vergrößern, d. h. die Fläche, in der die Reaktion der Neuronen stattfindet, wird vergrößert. Sie senkt auch die Aktivierungsgrenze und verlängert die Verschiebung der elektrischen Veränderung (Depolarisation). All dies führt zu einer Stimulation der Neuronen im Dorsalhorn (118).

- **Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glycin:** Sie sind von Natur aus hemmend. Glycin kann an NMDA binden. Die Rezeptoren von GABA sind jedoch spezifisch (118).

- **Substanz P:** Ein erregendes Neuropeptid, das in C-Fasern in der Körperperipherie vorkommt. Schmerz, Entzündung und Gefäßerweiterung sind die Reaktionen von Substanz P auf Gewebeschäden (118).

- **Serotonin und Endorphine:** Diese beiden Neurotransmitter helfen ebenfalls bei der Kontrolle des Gates und der Schmerzmodulation (117).

Auch bei den Neuronen zweiter Ordnung gibt es zwei Typen.

- **WDR-Neuronen (Wide Dynamic Range):** A- β -, A- δ - und C-Fasern sind mit ihnen verbunden, und daher werden sie sowohl durch schädliche als auch durch nicht schädliche Auslöser stimuliert.

- **Nozizeptive spezifische Bereichsneuronen:** Nur A- δ - und C-Fasern verbinden sich mit ihnen und werden nur durch schädliche Reize ausgelöst (118).

Die Neuronen dritter Ordnung befinden sich im Zwischenhirn und im Hirnstamm und leiten die Schmerzimpulse an die Großhirnrinde weiter, wo eine Modulation der von den A- δ - und C-Fasern kommenden Schmerzimpulse stattfindet (118). Viele Variablen beeinflussen die Art und Weise, in der die Nerventore der Wirbelsäule Schmerzsignale verarbeiten. Zu diesen Faktoren gehören die Stärke der Schmerzbotschaft, der Kampf zwischen anderen eingehenden Impulsen, wie Wärme, Vibration, Berührung usw. und die Gehirnsignale, die die Dringlichkeit der Schmerzimpulse

pulse verringern oder verstärken sollen. Die Nachricht kann auf eine der folgenden Arten verarbeitet werden, je nachdem, wie das Gate das Signal verarbeitet:

- Die Schmerzimpulse werden direkt zum Gehirn weitergeleitet.
- Sie werden modifiziert, bevor sie das Gehirn erreichen, z.B. indem sie durch Erwartungen beeinflusst werden.
- Die Schmerzimpulse werden daran gehindert, das Gehirn zu erreichen, z.B. bei einer durch Hypnose ausgelösten Anästhesie

Das Phänomen der „Phantomschmerzen“ veranschaulicht die Komplexität dieses Prozesses, bei dem Schmerzempfindungen von abgetrennten Gliedmaßen auszugehen scheinen. Einen Rahmen bietet die Gate-Control-Theorie, die dies durch das komplizierte Zusammenspiel der Komponenten des Nervensystems - und die Beteiligung des kompliziertesten bekannten Systems - erklärt.

DER MECHANISMUS IM GEHIRN

Wenn eine Schmerzempfindung im Gehirn ankommt, kann eine Fülle von Ereignissen stattfinden. Es gibt bestimmte Bereiche im Hirnstamm (die Struktur, die das Rückenmark mit dem Gehirn verbindet) mit der Fähigkeit, eingehende Schmerzimpulse durch die Freisetzung von Endorphinen zu dämpfen oder sogar zu unterdrücken; dies sind natürlich vorkommende morphinähnliche Chemikalien im menschlichen Körper. Die Freisetzung von Endorphinen kann unter anderem durch Erregung, Stress oder starke körperliche Aktivität angeregt werden. Die Endorphine sorgen dafür, dass Sportler im Falle einer schwerwiegenden Verletzung keine Schmerzen verspüren, bis ihr „großes“ Spiel vorbei ist. Aus diesem Grund sind häufige aerobe Übungen mit minimaler Belastung, wie z. B. das Fahren auf einem stationären Fahrrad, ein hervorragendes Mittel zur Behandlung von Rückenschmerzen, insbesondere von chronischen Rückenschmerzen. Schmerzinformationen können auch über verschiedene Schaltkreise im Gehirn weitergeleitet werden. So empfangen bestimmte Bereiche des Gehirns, wie die Großhirnrinde und der Thalamus, „schnelle“

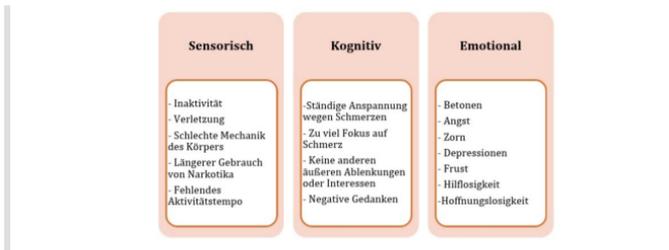
Schmerzmeldungen, die über A- δ -Fasern aus dem Rückenmark übermittelt werden. Das Denken auf höherer Ebene findet im Kortex des Gehirns statt. Der Kortex empfängt einen schnellen Schmerzimpuls woraufhin es eine dringende Reaktion ausgelöst wird, um den Schmerz zu lindern oder sich vor Schäden zu schützen. Bei chronischen Schmerzen ist dies jedoch nicht der Fall, da sie sich langsam über den „langsamen“ Weg, d. h. über die C-Fasern, entwickeln. Krämpfe, dumpfe, brennende und schmerzende Empfindungen sind die Merkmale des langsamen Schmerzes. Zu Beginn ist der Weg der langsamen Schmerzimpulse durch das Rückenmark derselbe wie der der schnellen Schmerzimpulse. Sobald jedoch ein langsamer Schmerzimpuls das Gehirn erreicht, nimmt er einen anderen Weg, der zum limbischen System und zum Hypothalamus führt. Bestimmte Stresshormone werden im Körper vom Hypothalamus ausgeschüttet, während die emotionale Verarbeitung vom limbischen System übernommen wird. Dies ist der Grund dafür, dass Depressionen, Stress und Angst häufig mit chronischen Schmerzen in Verbindung gebracht werden. Die langsamen Schmerzimpulse wandern durch die Bereiche des Gehirns, die diese Gefühle und Empfindungen steuern. Die Steuerung der Schmerzimpulse durch das Gehirn erfolgt auch dadurch, dass dem sozialen und persönlichen Kontext, in dem der Schmerz empfunden wird, Bedeutungen zugeschrieben werden. Dies geschieht im Kortex. Ein hervorragendes Beispiel dafür ist, dass im Kampf verletzte Soldaten im Vergleich zu verletzten Zivilisten bei Unfällen deutlich weniger Schmerzen zeigen. Der entscheidende Unterschied ist die Botschaft, die der Situation zugeschrieben wird (120).

DAS ÖFFNEN UND SCHLIESSEN VON NERVENTOREN DURCH DAS RÜCKENMARK

Impulse, die vom Gehirn ausgehen, können das Schmerzsignal am Nerventor verstärken, wenn es in Zeiten von Angst oder Stress zum Rückenmark aufsteigt. Umgekehrt kann das Nerventor durch die Impulse des Gehirns „geschlossen“ werden, so dass die Schmerzinformation das Gehirn nicht erreicht und als Schmerz empfunden wird. Es gibt auch einige Faktoren, die das Öffnen

und Schließen der Nerventore sowohl in der Aufwärts- als auch in der Abwärtsrichtung der Wirbelsäule beeinflussen können. Diese Faktoren lassen sich im Allgemeinen in sensorische, d. h. körperliche Handlungen und Berührungen, kognitive, gedankliche oder auch emotionale Faktoren einteilen, wobei sich alle diese Kategorien in der Praxis überschneiden. Die Nerventore können sich in den folgenden Situationen und Ereignissen öffnen und weiteres Leid verursachen:

Umgekehrt können sich die Nerventore schließen und das Leiden vermindern, wenn die folgenden Effekte auftreten:



DIE WIRKUNG DER GATE-CONTROL-THEORIE BEI CHRONISCHEN SCHMERZEN

Das Gehirn unterdrückt häufig Erfahrungen, von denen es weiß, dass sie nicht gefährlich sind. Wenn Sie zum Beispiel die zweite Tasse Kaffee am Morgen getrunken haben, ist das Gefühl, dass die Schuhe, die Sie am Morgen getragen haben, zu eng sind, fast verschwunden. Beim Verstehen bestimmter leicht schmerzhafter Ereignisse ist ein ähnlicher Mechanismus im Spiel. Die Rolle der Gate-Control-Theorie bei Schmerzen lässt sich anhand der beiden folgenden Fälle viel besser verstehen.

Der erste Fall zeigt, wie sich die Schmerzwahrnehmung ändern kann, wenn das Gehirn die Informationen verarbeitet. Wenn eine Wäscheklammer am Arm einer Person angebracht wird, verursacht sie ein Unbehagen, das zunächst ziemlich stark sein kann, da die Wäscheklammer die Oberflächenmuskeln und die Haut zusammendrückt. Dieser Druck wird von peripheren Nerven-

fasern wahrgenommen und ein Schmerzimpuls wird an das Rückenmark und dann an das Gehirn weitergeleitet. Anfangs sind die übertragenen Schmerzimpulse „schnell“ und die Stärke des ausgeübten Drucks hängt mit der Stärke des Schmerzes zusammen. In diesem Stadium sind wir uns alle einig, dass es sich um einen akuten Schmerz handelt. Die langsameren Schmerzsignale holen jedoch bald auf und der Betroffene empfindet möglicherweise einen dumpfen Schmerz. Nach kurzer Zeit beginnen sich die Nerventore in der Wirbelsäule zu schließen, was zu einer Abnahme der Schmerzempfindungen führt, die von den zusammengedrückten Muskeln ausgehen. Dies geschieht, weil das Gehirn dazu neigt, diese Schmerzimpulse als harmlos zu betrachten. Der Druck der Wäscheklammer mag den Schmerz zunächst unterbrechen, aber er schadet der Person nicht. Im Laufe der Zeit misst das Gehirn der Schmerzbotschaft weniger Bedeutung bei und die Person wird sich ihrer Präsenz weniger bewusst. Da das Gehirn weiß, dass die Wäscheklammer keinen Schaden anrichtet, schaltet es die Schmerzbotschaft schließlich so weit ab, dass der Schmerz nach dreißig Minuten kaum noch spürbar ist. Der von der Wäscheklammer ausgehende Druck auf die Muskeln und die Haut ist immer noch vorhanden, wird aber nur noch als geringes Unbehagen empfunden, wenn überhaupt.

Der zweite Fall zeigt die Wirkung anderer Faktoren, die mitunter einen erheblichen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben. Nehmen wir das Beispiel einer Person, die über Rückenschmerzen klagt und glaubt, dass diese von einem Tumor in der Wirbelsäule herrühren. Nach einer vollständigen körperlichen Untersuchung und einer Anamneseerhebung wird festgestellt, dass die Schmerzen in Ordnung sind, mit Ausnahme des Auftretens der Rückenschmerzen nach einer kürzlichen intensiven Stresssituation. Der Stress, mit dem die Person konfrontiert war, beruhte auf der Diagnose eines Tumors in der Wirbelsäule bei seinem älteren Vater. Die Person berichtete, dass ihr Vater vor der Diagnose ebenfalls Rückenschmerzen hatte. Bei der Befragung wurde deutlich, dass die Person die starke Befürchtung hatte, auch einen Tumor in der Wirbelsäule zu haben. Dieser Glaube verursachte starke Ängste, die die Rückenschmerzen verschlimmerten. Die MRT-Ergebnisse zeigten, dass es kein Problem mit der Wir-

belsäule gab und der Betroffene wurde mit stressbedingten Rückenschmerzen diagnostiziert. Nachdem er herausgefunden hatte, dass seine Rückenschmerzen nicht durch einen Tumor verursacht wurden, begannen seine Symptome schnell zu verschwinden und er konnte seinen normalen Tätigkeiten wieder nachgehen. Diese Beispiele verdeutlichen, dass der Prozess der Schmerzwahrnehmung sehr komplex ist und dass verschiedene Faktoren dazu beitragen, die Schmerzwahrnehmung entweder zu verstärken oder zu verringern.

NEUROMATRIX-THEORIE

Die Gate-Control-Theorie des Schmerzes betonte die Bedeutung von Prozessen in der Wirbelsäule und im Gehirn bei der Entstehung von akuten und chronischen Schmerzen (121). Wie von Wissenschaftshistorikern angemerkt, sind hervorragende Theorien jedoch hilfreich, wenn es darum geht, Beweise zu erbringen, die schließlich die Entwicklung einer neuen Theorie erforderlich machen, um sie zu integrieren. Genau das ist geschehen. Es ist möglich, die Gate-Theorie so zu modifizieren, dass sie zum Beispiel eine lang andauernde Aktivität beinhaltet (121). Es gibt jedoch eine Reihe von Schmerzbefunden bei Amputierten, die dieser Erklärung einfach nicht genügen. Das schließt die Gate-Theorie natürlich nicht aus. Offensichtlich sind die spinalen und peripheren Mechanismen ein wesentlicher Bestandteil der Schmerzwahrnehmung, und es besteht die Notwendigkeit, mehr über die Prozesse zu erfahren, die an der absteigenden Kontrolle im Mittelhirn, der spinalen Modulation, der peripheren Entzündung usw. beteiligt sind. Die Erkenntnisse über schmerzhafte Phantomschmerzen jenseits des gesamten Wirbelsäulenabschnitts drängen uns jedoch dazu, diese tiefer im Gehirn zu untersuchen.

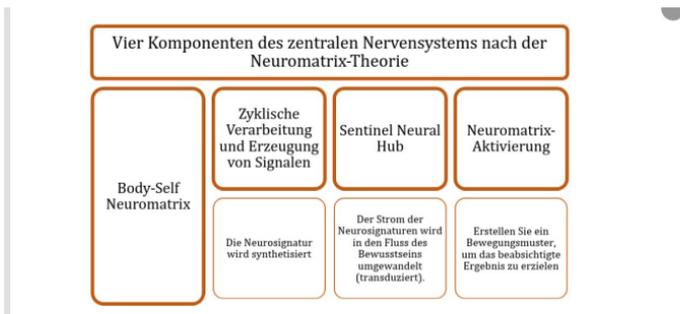
Melzacks Untersuchung des Phänomens der Phantomschmerzen führte zu vier Ergebnissen, die zu einem neuen Konzept des Nervensystems führten. Erstens scheint das Phänomen der Phantomschmerzen so echt zu sein, dass es plausibel ist zu glauben, dass derselbe neurologische Prozess unseren Körper im Gehirn unterstützt. Diese Gehirnfunktionen werden in der Regel durch Signale aus dem Körper gesteuert und reguliert obwohl diese

Prozesse auch in Abwesenheit jeglicher Signale funktionieren können. Zweitens kann unser Körper normalerweise alle Qualitäten, einschließlich Schmerz, empfinden, selbst wenn kein Signal vorhanden ist. Dies deutet darauf hin, dass die Muster von Nervensignalen, die zu dieser Erfahrung führen, im neuronalen Netz des Gehirns vorhanden sind. Stimuli können diese Nervenimpulsmuster aktivieren, führen aber nicht zu ihrer Entwicklung. Drittens wird der Körper als Ganzes erkannt und als das „Selbst“ charakterisiert, das sich von anderen Individuen und der Umwelt unterscheidet. Die Empfindung der Ganzheit solcher disparaten Erfahrungen, zusammen mit dem Selbst als Quelle der Orientierung in der Außenwelt, wird durch Prozesse im zentralen und nicht im Rückenmark oder im peripheren Nervensystem gebildet. Viertens und letztens ist auch nicht zu übersehen, dass die Prozesse des Gehirns, die das Körper-Selbst untermauern, das Ergebnis einer genetischen Spezifikation sind, die „eingebaut“ ist und doch muss dieses eingebaute Substrat zweifellos durch die gemachte Erfahrung verändert werden. Diese Erkenntnisse dienen als Grundlage für das neue konzeptionelle Modell (122,123).

WAS IST DIE NEUROMATRIX-THEORIE?

Melzack schlug vor, dass die physische Grundlage des Körpers aus einem weit verzweigten und großen Netzwerk von Neuronen besteht, das Schleifen zwischen dem Kortex und dem Thalamus sowie dem limbischen System und dem Kortex umfasst. Er gab dem gesamten Netzwerk den Namen „Körper-Selbst-Neuromatrix“, in der die Bestimmung der synaptischen und räumlichen Verteilungsverbindungen genetisch erfolgt und später durch sensorische Eingaben geformt wird (122,123). Nach der Neuromatrix-Theorie gibt es eine zentrale Schmerzquelle, die nicht von der primären sensorischen Quelle abhängt, wie es bei Phantomschmerzen der Fall ist. Vereinfacht ausgedrückt, werden Schmerzempfindungen nach der Neuromatrix-Theorie vom zentralen Nervensystem und nicht vom peripheren Nervensystem ausgelöst. Die Neuromatrix-Theorie geht davon aus, dass Schlüsselbereiche des Gehirns an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind. Zu diesen Bereichen gehören der parietale, der insuläre und der anteriore cinguläre Lappen im Gehirn, sowie weitere Strukturen.

Erst wenn diese Schmerzmatrix unterbrochen wird und das Gehirn ins Gleichgewicht zurückkehrt, wird der Schmerz vermindert oder abgeschafft. Die parallelen Prozesse können die Schleifen in diskreten Teilen der Neuromatrix auseinanderlaufen lassen. Häufig vereinigen sich diese Schleifen wieder, um Interaktionen zwischen den Ergebnissen der Prozesse zu ermöglichen (124).



Durch die sich wiederholende zyklische Verarbeitung und Erzeugung von Nervensignalen über die Neuromatrix wird ein bestimmtes Muster vermittelt, das als Neurosignatur bezeichnet wird. Alle Muster der Nervensignale in der Neuromatrix, die diese durchlaufen, tragen die Neurosignatur, da die synaptischen Verbindungen und ihre Muster die Neurosignaturen in der Neuromatrix erzeugen. Alle vom Körper empfangenen Eingaben durchlaufen eine zyklische Verarbeitung und Produktion von

Signalen, so dass diesen Eingängen in der Neuromatrix unverwechselbare Muster aufgeprägt werden.

Die Daten, die mit wichtigen sensorischen Ereignissen wie Temperaturveränderungen, Verletzungen oder erogenen Stimulationen von Geweben verbunden sind, werden von den spezialisierten Abschnitten der Neuromatrix verarbeitet und können als Neuromodule identifiziert werden, die der größeren Neurosignatur Untersignaturen aufprägen. Ein konstanter Output der Körper-Selbst-Neuromatrix in Form der Neurosignatur wird an die Gehirnregion - den empfindungsfähigen neuronalen Knotenpunkt - weitergeleitet, der den Strom neuronaler Signale (die durch kontinuierliche Stimuli veränderte Neurosignatur) in einen

sich ständig verändernden Erfahrungsfluss umwandelt. Darüber hinaus können die Muster der Neurosignatur Bewegung verursachen, indem sie eine Neuromatrix aktivieren. Mit anderen Worten, die Muster teilen sich so auf, dass ein Muster zum empfindungsfähigen neuronalen Knotenpunkt führt, wo das Muster in eine Empfindungserfahrung umgewandelt wird. Ein vergleichbares Muster wird entlang einer Neuromatrix fortgesetzt, die schließlich Neuronen des Rückenmarks stimuliert, was zu Muskelmustern für komplizierte Aktivitäten führt (124).

Nach der Neuromatrix-Theorie bestimmt die synaptische Anordnung der Neuromatrix, die durch sensorische und genetische Inputs entsteht, die der Schmerzempfindung zugrunde liegende Neurosignatur. Sensorische Reize und kognitive Prozesse, wie z. B. psychische Belastung, beeinflussen ebenfalls das Muster der Neurosignatur. Er kann auch durch physische und psychische Stressoren entstehen, die auf die Stressregulierungssysteme einwirken, was zu Verletzungen von Nervengewebe, Knochen und Muskeln führen kann, wodurch die Neurosignaturmuster entstehen, die chronische Schmerzen verursachen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neuronale „Distress“-Muster von der Neuromatrix als Folge von versagenden Homöostase-Regulationsmustern erzeugt werden können, die zum gesamten Neuromatrix-Muster beitragen und auch zu Gewebeschäden führen können, die chronische Schmerzen verursachen. Jede Hinzufügung zum Ausgangsmuster der Neuromatrix muss für sich genommen keine Schmerzen verursachen. Wenn jedoch zwei Ausgänge vorhanden sind, könnten sie dies bewirken. Das Stressregulierungssystem, einschließlich seiner komplizierten, präzise gesteuerten Vernetzungen, ist ein wesentlicher Bestandteil der vielen Faktoren, die zu chronischen Schmerzen beitragen (124).

Auf der Grundlage der Neuromatrix-Theorie wurden zahlreiche Studien über die Beteiligung des Gehirns an der Entstehung chronischer Schmerzen durchgeführt. Die Gate-Control-Theorie des Schmerzes unterstützt die derzeitige Behandlung chronischer Schmerzen durch Medikamente, chirurgische Eingriffe, verschiedene Arten von Übungen, epidurale Steroidinjektionen, alternative Behandlungsmethoden und Psychotherapie. Bedauerlicher-

weise sind sie nicht besonders wirksam. Mit den Fortschritten in den Neurowissenschaften wurden umfangreiche Beweise dafür erbracht, dass chronische Schmerzen durch eine Dysregulation des zentralen Nervensystems verursacht werden, die eine Übererregbarkeit, eine Vergrößerung der zentralen und peripheren rezeptiven Felder und eine Umstrukturierung des Gehirns umfasst. Diese werden häufig mit Hyperalgesie in Verbindung gebracht (125). Marineo und seine Kollegen stellten fest, dass die Besonderheit des Schmerzsystems auf das Vorhandensein einer beträchtlichen Menge an Informationsinhalten zurückzuführen ist, die seine Grundlage bilden (126). Ihnen zufolge gibt es bestimmte biologische Komponenten wie bestimmte Gehirnrezeptoren, die in der Lage sind, physikalische, chemische oder mechanische Reize in Schmerzsignale umzuwandeln. Dieses biologische System stellt allmählich das homöostatische Gleichgewicht wieder her. Der Schmerz erfüllt seinen Zweck, und das System kehrt in einen „stummen Zustand“ zurück (126).

Gelegentlich wird dieser Schmerzmechanismus durchkreuzt, welcher dann nicht mehr in der Lage ist, einen Ruhezustand zu erreichen, was zu chronischen Schmerzen führen kann. Diese Schwierigkeit ist entweder darauf zurückzuführen, dass es nicht gelungen ist, die biologische Störung zu beseitigen, oder „dass der Schmerzprozess selbst geschädigt wurde“ (126). Wenn dies geschieht, setzen komplizierte Reaktionen eine zyklische Schleife in Gang, die therapeutische Versuche nutzlos macht. Marineo schlug vor, dass eine Änderung der „Informations“-Variable nur Auswirkungen auf die grundlegenden Schwierigkeitsgrade der Schmerzbahnen hat (z. B. auf die chemischen Prozesse, die die Kodierung der Schmerzinformation und die anschließende Übertragung steuern), nicht aber auf die höheren Schwierigkeitsgrade. Die chemischen Prozesse sind im Wesentlichen wie eine Blackbox. Um die Outputs und Inputs der Blackbox zu kennen, muss man ihren Inhalt nicht genau verstehen.



KAPITEL 6

Einblick In Die Welt Der Calmare Scrambler-Therapie©

EINFÜHRUNG

Schmerz ist eine häufige Empfindung, die als nützlicher Mechanismus zum Schutz des Lebens, zur Begrenzung von Verletzungen und/oder zur Einleitung des Heilungsprozesses dient. In mehreren Forschungsstudien wird er als unangenehme emotionale und sensorische Erfahrung beschrieben, die mit einer tatsächlichen oder wahrscheinlichen Schädigung des Gewebes verbunden ist (127). Schmerzen werden als chronisch eingestuft, wenn sie länger als die normale Heilungszeit (z. B. sechs Monate) andauern und ihre Hauptfunktion als Warnsignal verloren zu haben scheinen. Die meiste Zeit über scheinen chronische Schmerzen keine besondere Funktion zu erfüllen. Während akute Schmerzen in der Regel schnell abklingen, neigen chronische Schmerzen dazu, über Jahre hinweg zu bestehen. Über den Zeitpunkt hinaus, an dem die natürliche Heilung und unter Umständen auch die chirurgische Heilung abgeschlossen ist, bleiben chronische Schmerzen in der Regel bestehen. Die subjektiven Elemente scheinen immer stärker in den Vordergrund zu treten, die Handlungen oder Reaktionen der Person scheinen in keinem Verhältnis zu der zugrunde liegenden Pathophysiologie zu stehen und entwickeln sich häufig zu der Erkrankung selbst. Jede Komponente des Lebens wird durch

chronische Schmerzen gestört, was im Laufe der Zeit zu tiefgreifenden Verhaltens- und Gefühlsveränderungen führt. Menschen, die unter chronischen Schmerzen leiden, beschreiben diese häufig als behandlungsresistent, was sie einer wachsenden Zahl von therapeutischen Optionen aussetzt, z. B. dem Einsatz von Opioiden in unzähligen Kombinationen mit Antikonvulsiva, Antidepressiva und Entzündungshemmern. Da immer mehr Maßnahmen zur Schmerzbekämpfung eingesetzt werden, verlagert sich die Priorität der Behandlung von der physischen zur psychischen Ebene. Die Ärzte beginnen häufig, Überweisungen für eine „verhaltens-therapeutische Schmerzbehandlung“ auszustellen, mit dem Ziel, sowohl die Bewältigungsfähigkeiten als auch bestimmte psychophysiologische Schmerzsymptome wie Muskelverspannungen zu verbessern.

CALMARE SCRAMBLER-THERAPIE©

Die Calmare Scrambler-Therapie© ist eine neuartige, medikamentenfreie und nicht-invasive Alternative zur Schmerzbehandlung, die bei Menschen mit extremen neuropathischen Schmerzen erstaunliche Ergebnisse erzielt. Im Jahr 2011 wurde die Calmare-Technologie zum ersten Mal eingeführt, um Menschen zu behandeln, die an Reflex-Sympathikus-Dystrophie leiden und bei denen sich andere Behandlungsmethoden wie Operationen, Nervenblockaden, Schmerzmittel usw. als nutzlos erwiesen haben. In der Zeit, als die Scrambler-Therapie noch neu war, wählten die Patienten Calmare als „letzten Ausweg“. Die Calmare-Scrambler-Therapie© zeigte einen unvorhergesehen hohen Prozentsatz an Wirksamkeit. Dieser frühe Erfolg ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass die ersten Calmare-Behandlungen von einem kompetenten Chiropraktiker durchgeführt wurden, der die idealen Stellen für die optimale Platzierung der Elektroden des Geräts kannte, indem er die Verbindung zwischen Muskeln, Knochen, Gelenken und Nerven voraussah. Selbst bei Personen, bei denen andere Therapien Jahre später versagt hatten, zeigte die Calmare-Scrambler-Therapie© noch gute Ergebnisse. Auch wenn nicht jeder Patient auf magische Weise geheilt wird und einige Patienten mehrere Behandlungssitzungen benötigen, handelt es sich doch um eine Therapie, die nachweislich erfolgreich ist und für ein brei-

tes Spektrum von Neuropathie bedingten Schmerzbeschwerden in Betracht gezogen werden sollte.

Prof. Giuseppe Marineo entwickelte die Scrambler-Therapie und benannte sie nach einer Militärmaschine, die Signale und Nachrichten verschlüsselt oder modifiziert, so dass sie nicht mehr identifizierbar sind. Die Scrambler-Therapie ist, vereinfacht ausgedrückt, eine nicht-invasive Therapie zur Schmerzbehandlung. Sie lindert nachweislich verschiedene chronische Schmerzzustände, indem sie die Schmerzsignale verschlüsselt. Es wird angenommen, dass sie Schmerzsignale oder -informationen in „nicht-schmerzhaft“ Impulse umwandelt. Das Gerät stimuliert die Schmerzfasern durch transkutane elektrische Stimulation, um dysfunktionale Signalwege zu reorganisieren. Das Calmare-Gerät oder die MC5-A Scrambler-Therapie (ST) ist von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und verwendet die Scrambler-Technologie, die der Informationstheorie folgt. Sie unterscheidet sich von der typischen TENS-Technologie und anderen Geräten, die der Gate-Control-Theorie des Schmerzes folgen. Die Scrambler-Technologie konzentriert sich auf die Arbeit außerhalb der Schmerzbahnen, um den Schmerz zu blockieren. Die Gate-Control-Theorie erklärt anhand der A- β -Tastfasern, dass die Substantia gelatinosa Interneuronen enthält, die in der Lage sind, die von den C-Fasern und den A- β -Fasern kommenden Botschaften zu unterscheiden. Wenn die C-Fasern aktiv sind, wird der Schmerz vom Nerventor weitergeleitet; wenn die taktilen Fasern aktiv sind, wird der Schmerz gestoppt oder verhindert. TENS und Geräte, die implantiert werden müssen, nutzen diese Methode, bei der nur die taktilen A- β -Fasern aktiviert werden. Akute Schmerzen lassen sich mit diesem Ansatz ideal behandeln. Bei Krebs und chronischen Schmerzen wurden jedoch mit TENS-Geräten und der Gate-Control-Theorie keine wirksamen Behandlungsergebnisse erzielt. Der Hauptunterschied liegt in der Assoziation einer neuropathischen Verletzung mit Krebs und chronischen Schmerzen.

WIE IST DIE SCRAMBLER-THERAPIE ENTSTANDEN?

Prof. Giuseppe Marineo schuf Mitte der 1980er Jahre ein theoretisches Modell, das die Kinetik des Regenerationsprozesses bei chronischen Krankheiten und allgemeiner den Prozess der organischen Alterung auf der Grundlage der Biophysik bewertet. Später entwickelte er auf der Grundlage dieses konzeptionellen Modells eine neue Technologie, die er Delta-S Entropy Variation System nannte.

Dieses System, das mit dem theoretischen Modell übereinstimmt, verspricht die Regeneration von Organen und Geweben, ohne dass Stammzellen benötigt werden. Im Jahr 2003 wurde grünes Licht für diese Forschung gegeben, damit sie in europäischen Krankenhäusern, insbesondere bei der Behandlung von Leberzirrhose, eingesetzt werden kann. Die Ergebnisse der Phase-II-Studie wurden in namhaften Fachzeitschriften veröffentlicht, insbesondere in der New York Academy of Science. Trotz der anfänglich guten Ergebnisse war er nicht in der Lage, die klinischen Studien in die Phase III zu überführen, da ihm die Unterstützung der Industrie völlig fehlte.

Diese wissenschaftliche Forschung wurde von einer anderen Studie über chronische Schmerzen übertroffen, die er später formulierte und die in jüngster Zeit als „Scrambler-Therapie“ bekannt wurde. Im Gegensatz zu dem, was die meisten Leute zu denken scheinen, hat sich die Scrambler-Therapie unbeabsichtigt und fast zufällig aus seiner Arbeit über Regeneration entwickelt, auch wenn er sie zunächst (und man sollte besser sagen: fälschlicherweise) nur als Ergänzung zu letzterer betrachtete. Ende der 1980er Jahre richtete er bewusst zwei primäre Versuchslinien auf dem Gebiet der Regeneration ein, um zu testen, ob die theoretischen Annahmen in der Klinik am Menschen anwendbar sind. Die erste Forschungslinie zielte auf die Leberzirrhose ab, bei der aufgrund des Regenerationspotenzials der Leber eine höhere Wirksamkeit erwartet wurde. Die zweite Forschungslinie zielte auf die Regeneration von Nervenfasern ab, was zu dieser Zeit fast ein Wunschtraum war, obwohl der Nobelpreis für Medizin oder Physiologie im Dezember 1986 an Rita Levi Montalcini für ihre

Arbeit über den Nervenwachstumsfaktor (NWF) verliehen wurde. Durch seine Arbeit mit Nervenverletzungen kam Prof. Giuseppe Marineo automatisch mit dem in der Medizin als schlimmste Form des Schmerzes anerkannten „neuropathischen Schmerz“ in Berührung. Zusätzlich zu den erheblichen motorischen Problemen wurde ihm schnell klar, dass die Intensität der Schmerzen so stark und lähmend war, dass sie den meisten Menschen die Teilnahme an Versuchen zur Regeneration von Nervenfasern verwehrt hätte. Zunächst suchte er Hilfe bei Schmerzexperten, aber als er neuropathische Schmerzen erwähnte, erfuhr er, dass diese genauso enttäuscht waren wie er. Dies war für Prof. Giuseppe Marineo sehr ärgerlich.

Prof. Giuseppe Marineo verbrachte einige Zeit damit, Schmerzspezialisten aller Art zu konsultieren. Er suchte sogar in der klinischen Hypnose und der Akupunktur nach Antworten. Diese Form des Schmerzes widersetzte sich jedoch allen Therapieversuchen. Er war bereit, aufzugeben und sich nur noch auf seine Studie zur Leberzirrhose zu konzentrieren, bei der er trotz einer kleinen Gruppe von Forschungsfällen ohne neuropathischen Schmerz bereits äußerst positive Vorergebnisse erzielt hatte. Als Prof. Marineo kurz vor dem Entschluss stand, seine Forschungen zum neuropathischen Schmerz ganz aufzugeben, wurde er zu einem Treffen einiger kranker Menschen eingeladen. Er nahm die Einladung an. Nachdem er so viele leidende, aber auch optimistische Menschen gesehen hatte, kam er zu dem Schluss, dass die Tatsache, dass diese Art von Schmerzen mit keinem der vorhandenen Mittel wirksam behandelt werden kann, nicht bedeutet, dass keine neue Behandlung entwickelt werden könnte.

Prof. Marineo verfügte über ein sehr gutes und tiefes Verständnis der Neurophysiologie, so dass es ihm keine Schwierigkeiten bereitete, dieses auf das spezifizierte Verständnis der Physiopathologie des chronischen Schmerzes anzuwenden. Während seines Studiums stieß er auf die Gate-Control-Theorie, die das primäre und weithin anerkannte Paradigma für das Verständnis der Prozesse der Schmerz Wahrnehmung ist. Zu seinem Erstaunen erklärte diese Theorie nur das Konzept des akuten Schmerzes. Für chronische Schmerzen hielt er sie jedoch nicht für relevant.

Angesichts der Relevanz dieses theoretischen Modells, der wissenschaftlichen Prominenz der Forscher, der Akzeptanz, die es von Anfang an genoss und der anschließenden vollständigen Bestätigung, nachdem die Arbeit 1965 veröffentlicht worden war, erkannte Prof. Marineo, dass seine Einschätzung fast skeptisch war. Er forschte weiter mit dem Gedanken, dass es etwas geben könnte, das bislang vernachlässigt wurde. Doch je mehr Zeit er mit der Erforschung des Themas verbrachte, desto mehr war Prof. Marineo davon überzeugt, dass dieses theoretische Modell chronische Schmerzen, insbesondere neuropathische Schmerzen, nicht rechtfertigen kann. Die Scrambler-Therapie wurde genau zu diesem Zeitpunkt gegründet, denn indem er eine Lücke in der Theorie erkannte, entdeckte er auch die Antwort auf den quälendsten Schmerz, den neuropathischen Schmerz.



KAPITEL 7

Theoretische Grundlage Der Scrambler-Therapie

EINFÜHRUNG

Die Schmerzlinderung durch Elektrizität wurde ursprünglich empirisch unter Verwendung von Elektrizität aus tierischen Quellen wie z. B. elektrischen Rochenfischen dargestellt, dann wurden alternierende, galvanische und statische Quellen verwendet, was schließlich zu den modernen TENS- und anderen implantierbaren Geräten führte. Ronald Melzack und sein Kollege Wall schufen mit der Veröffentlichung ihrer „Gate Control Theory of Pain“ im Jahr 1965 die theoretische Grundlage der Schmerzlinderung durch Elektrizität (107). Auch wenn sie nicht als umfassend gilt, wird diese Theorie heute als grundlegende theoretische Basis für alle Schmerzlinderungen durch Strom und Neuro-Modulationsverfahren verwendet. Allerdings haben sich sowohl die Technik als auch die Technologie der Implantatstimulation im Laufe der Zeit erheblich weiterentwickelt. Im Allgemeinen werden elektrische Auslöser verwendet, um die Übertragung von Schmerzimpulsen zu blockieren, welches das Ziel dieses Verfahrens ist. Die wissenschaftliche Literatur ist voll von Hinweisen, die die Grenzen und Anwendungsbereiche der verschiedenen heute verwendeten Methoden und Technologien spezifizieren und die für weitere Details zu diesem Thema gelesen werden sollten (128).

Trotz ihrer weiten Verbreitung in der Geschichte der Entwicklung der Schmerzlinderung durch Elektrizität ist die analytische Beschreibung des chronischen Schmerzes in seinen verschiedenen neurologischen und pathophysiologischen Ursachen durch die Gate-Control-Theorie stark eingeschränkt. Die auffälligste Lücke besteht darin, dass diese Theorie zwar die „mechanischen“ Methoden der Schmerzübertragung interpretiert, aber nicht in der Lage ist, die Eigenschaften der damit verbundenen Informationen zu erfassen, z. B. die Reaktion und die sich entwickelnden Qualitäten des Schmerzes in den fortgeschrittensten und ausgefeiltesten Mechanismen, wie dem Lernen und dem Gedächtnis.

Im Vergleich zu den Schmerzreizen sind diese Reaktionen nichtlinear und zeitlich flexibel veränderbar. Obwohl das ZNS ständig Daten sammelt und analysiert, wurde die theoretische und analytische Grundlage dafür nur mit sehr allgemeinen Begriffen wie „elektrische Impulse“ erklärt, aber nie vollständig beschrieben, so dass eine grundlegende Beschreibung der Merkmale fehlt. Die Geräte, die nach dem Prinzip der Blockierung der Schmerzweiterleitung arbeiten, sind von dieser theoretisch-analytischen Einschränkung nicht betroffen, da ihr implizites Ziel darin besteht, diese Weiterleitung zu unterdrücken. Bei den theoretisch und analytisch untersuchten alternativen Methoden zur Schmerzkontrolle, die zur Entwicklung der Scrambler-Therapie führten, ist diese Analyse jedoch nicht relevant.

Unter Berücksichtigung dieser Variablen wurde ein neuartiges Referenzmodell konstruiert, um die Grenzen der protokollierten Heilungseffektivität zu überschreiten. Im Wesentlichen war ein adäquateres theoretisches Modell erforderlich, um das Verhalten des Schmerzsystems (Kommunikations- und Regulierungsmechanismen) und die Komplexität des Systems kybernetisch zu erklären, um das nichtlineare und komplizierte Verhalten chronischer Schmerzen zu beschreiben. Die unmittelbaren Auswirkungen (sofortige Schmerzlinderung während der Behandlung des Patienten) und die lang- oder mittelfristig stattfindende Umgestaltung (Schwellenwert) werden durch das formulierte theoretische Modell des Schmerzmechanismus bei Schmerzwahrnehmung analysiert.

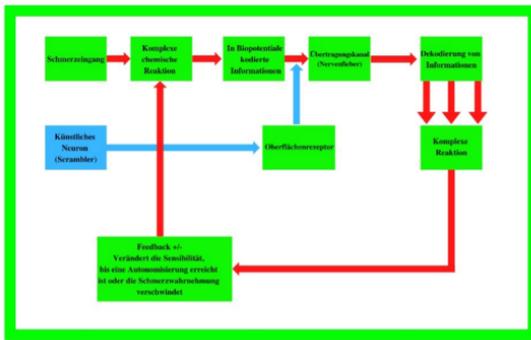
ANWENDUNG DER INFORMATIONSTHEORIE FÜR DIE SCRAMBLER-THERAPIE

Um dieses Ziel zu erreichen, muss die „Informationstheorie“ in ein komplizierteres analytisches System umgesetzt werden, das auf einer „Black Box“ basiert, in der die Komplexität der sich entwickelnden Attribute, die die Schmerzinformation beschreiben, willkürlich über den Ursprung der Aktionspotentiale bestimmt wurde, die eine Kette der Übertragung von schmerzbezogenen Informationen aktivieren. Dieses Medium beinhaltet indirekt die Funktion zahlreicher Chemikalien, die an der Schmerzregulierung beteiligt sind (die praktisch alle in der Black Box enthalten sind), da die Erzeugung von Aktionspotentialen diese funktionell widerspiegelt. Infolgedessen werden Aktionspotenziale in diesem Konzept nicht mehr als einfache „Impulse“, sondern als komplizierte Informationsstränge betrachtet. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass eine Steuerung des Schmerzsystems auf niedrigem Komplexitätsniveau (die chemischen Prozesse, die die anschließende Rückkopplung und Kodierung der Schmerzinformation steuern) nur durch Veränderung der Variable „Information“ auf hohem Komplexitätsniveau möglich ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Kodierungssystem für die Informationen erforderlich ist, die von Regeln und Zeichen abhängen. Zum Beispiel werden Zeichen durch das Alphabet ausgedrückt, aber damit der Leser eine Bedeutung ableiten kann, sind Regeln erforderlich, um eloquente Sätze zu bilden (128).

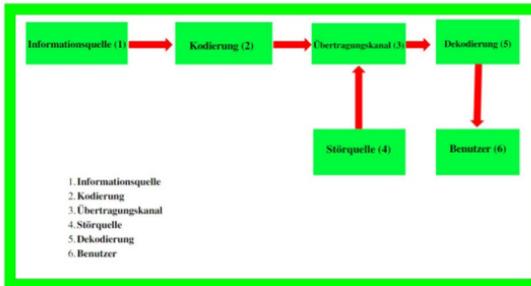
Zufällig angeordnete Buchstaben können zwar als Zeichen erkannt werden, stellen aber keine Information dar. Solange es kein analytisches Modell für die Prinzipien der „Informationskodierung“ gibt, können auch die von einem aktivierten Rezeptor nach und nach erzeugten Aktionspotentiale nicht interpretiert werden. Das übertragene Signal der Aktionspotenziale liefert beispielsweise Informationen über die Stärke der Stimulation, aber es gibt keine Auskunft über den Prozess, durch den verschiedene Empfindungen in Codes wahrgenommen werden. Darüber hinaus vermittelt es auch nicht den Unterschied in der Codierung

von Wärmeempfindung und Schmerzgefühlen in Form von Informationen.

Wenn die Frequenzmodulation auf einer grundlegenden Informationskodierung beruht, könnte jede Form von Erfahrung technisch und theoretisch künstlich reproduziert werden, aber wir wissen, dass dies nicht der Fall ist. Diese Schwierigkeit bei der Analyse des Kodierungs- und Dekodierungssystems im zentralen



© Giuseppe Marino [CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)] von Wikimedia Commons



© Giuseppe Marino [CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)] von Wikimedia Commons

Nervensystem ist nicht nur auf die Frequenzmodulation beschränkt. Wäre dies der Fall, könnte man mit jeder einfachen und simplen Technologie jede Art von sensorischem Trick bewerkstelligen. Um es kurz zu machen: Die Aktivität des Nervensystems wird von der Gate-Control-Theorie in Form von „quantitativen“ elektrischen Signalen betrachtet. Das qualitative Element hingegen besteht darin, dass diese Codes von Basisinformationen durch diese elektrischen Signale repräsentiert werden, durch die

das kybernetische Modell das Nervensystem interpretieren kann. In diesem größeren Rahmen kann die reine Information den Schmerz analytisch interpretieren (129). Der chronische Schmerz kann als eine plastische Veränderung des Schmerzsystems betrachtet werden, die von der Information gesteuert wird (130).

Folglich ist die Verhinderung der Schmerzweiterleitung nicht mehr der therapeutische Ansatz, sondern das Hauptziel besteht darin, die Schmerzinformation auf demselben Weg in „Nicht-Schmerz“-Information umzuwandeln. Im Modell der Scrambler-Therapie wird die Information zu einem zentralen Kontrollpunkt der Plastizität des Schmerzsystems und zwar sowohl bei der Entstehung von Chronizität (verursacht durch wiederholte intrinsische Schmerzinformation im Laufe der Zeit) als auch bei ihrer Rückbildung (verursacht durch allmähliche wiederholte synthetische Information von „kein Schmerz“). Daher ist eine schnelle und vollständige schmerzlindernde Reaktion die theoretische Reaktion, die von der Behandlung erwartet wird, zusammen mit der normalen Rückkehr des biologischen Prozesses nach einem oder mehreren Behandlungszyklen. Es gibt mehrere Methoden, um den Begriff der Information theoretisch genau zu beschreiben, aber der in Wissenschaft und Technik am häufigsten verwendete Ansatz basiert auf der Shannonschen Informationstheorie, die in der Scrambler-Therapie verwendet wurde. Vereinfacht ausgedrückt, bilden eine Informationsquelle, ein Übertragungskanal, ein Sender, ein Benutzer, ein Empfänger und eine Störquelle, die auf den Übertragungskanal einwirkt, die Grundkomponenten der Informationstheorie. Mit Hilfe dieses Systems (128), das in der folgenden Abbildung dargestellt ist, können die funktionalen Gegenstücke jeder biologischen oder technischen Übertragungsmethode bestimmt werden.

Die Informationstheorie bietet nicht nur ihre mathematische Formulierung, sondern schlägt auch einen breiten Bezugsrahmen für die Fernübertragung und Codierung von Informationen vor. Ähnlich wie Boltzmann die Entropie eines thermodynamischen Systems berechnete, gelang es Shannon, eine Gleichung aufzustellen, mit der der Grad der Unvorhersehbarkeit einer Informationsquelle bestimmt werden kann. John Von Neumann, ein

Vorläufer der Computer, schlug deshalb vor, den Begriff „Entropie“ zu verwenden, um die Komplexität der an der Quelle vorhandenen Information in jedem Kommunikationssystem zu beschreiben. Tatsächlich wird die Komplexität des Signals durch die Entropie verringert, so dass die Anzahl der Bits (das binäre System, das die Computer verwenden), die zur Codierung des Systems erforderlich sind und der Grad der Unsicherheit des Signals gegenüber dem Empfänger ebenfalls verringert werden. Anders ausgedrückt: Wenn Lösegeldsequenzen durch Eingabe von Zufallssequenzen erzeugt werden, ist die Anzahl der möglichen Sequenzen (Nachrichten) praktisch unendlich. Die Menge der möglichen Nachrichten nimmt jedoch deutlich ab, wenn nur eine bestimmte Menge englischer Wörter durch Einschränkung der Eingabe erzeugt wird. Auch die Scrambler-Therapie hat ein ähnliches Problem, denn es sollen nur solche Botschaften gesendet werden, die das zentrale Nervensystem als „Nicht-Schmerz“ erkennen kann.

Die synthetischen Informationen müssen daher so organisiert und ergänzt werden, dass sie die geringste Entropie aufweisen, die für dieses Ziel geeignet ist, was auch bedeutet, dass der Grad der Mehrdeutigkeit bei der Interpretation der Nachricht verringert wird (128).

TECHNOLOGIE DER KÜNSTLICHEN NEURONEN

Die Maschine der Scrambler-Therapie basiert auf fünf künstlichen Neuronen, die von einem verbesserten Algorithmus gesteuert werden, um Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten. Normalerweise werden Daten von einem Neuron empfangen, verarbeitet und übertragen. Dieselbe identische Aufgabe wird von den künstlichen Neuronen der Scrambler-Therapie mit Hilfe einer Kombination aus Software und Hardware ausgeführt, die speziell dafür entwickelt wurde. Die Hardware interpretiert die Informationen, die sie von dem Algorithmus erhält, der die „Nicht-Schmerz“-Strings erzeugt, indem sie sie in Ströme künstlicher Aktionspotentiale umwandelt, die funktionell den körpereigenen Aktionspotentialen entsprechen. Die Oberflächenrezeptoren der

C-Fasern werden zeitlich mit der resultierenden Emission synchronisiert und sobald sie aktiviert sind, verbreiten sie die von den künstlichen Neuronen endogen erzeugten Informationen. Das Hauptziel der Studie besteht darin, den Prozess der Theorievalidierung durch schrittweises Testen von Beweisen fortzusetzen, die immer aussagekräftiger sind und mit den Erwartungen der geschaffenen Methode und neuen Daten übereinstimmen. In den Fällen, die in der Regel nicht oder nur unzureichend auf die wirksamsten Protokolle für medikamentöse Behandlungen, konventionelle elektrische Schmerzlinderung wie TENS oder implantierte Geräte ansprechen, ist die normale Referenz des Testmodells eine klinische Studie, die objektiv verglichen werden kann, wenn die erwartete hohe Schmerzlinderung mit diesem theoretischen Modell verglichen wird. Der Vorteil dieser Strategie besteht darin, dass sie einen Vergleich der vorläufigen Ergebnisse der Studie mit einem großen und vielfältigen Bestand an wissenschaftlichen Erkenntnissen ermöglicht. So können Vergleiche mit sorgfältig zusammengestellten wissenschaftlichen Informationen aus verschiedenen Quellen angestellt werden. Studien zur Biochemie oder zu Bildern sind eindeutig interessant (128).

BEGLAUBIGUNG DES THEORETISCHEN MODELLS DER SCRAMBLER-THERAPIE

Alle theoretischen Modelle bedürfen einer Sondierungsstudie, deren Ergebnisse den erwarteten Ergebnissen entsprechen müssen. Bislang wurden die Erwartungen des theoretischen Modells der Scrambler-Therapie durch klinische Routineversuche und die veröffentlichte Literatur bestätigt. Die neurologische Bildgebung und Studien zu zentralen Schmerzen können zu einer weiteren gründlichen Überprüfung beitragen, indem sie die relevanten Plastizitätsprozesse aufzeigen. Es gibt einige eindeutige Grundprinzipien, die etabliert wurden, aber noch auf weitere Validierung durch unabhängige Untersuchungen warten:

- Wir wissen jetzt, dass die ST-erzeugte C-Faser-Erregung nicht mit der Gate-Control-Theorie vereinbar ist. Schmerz sollte durch das Fehlen von Informationen aus der von den C-Fasern erzeug-

ten elektrischen Erregung entstehen (d. h. einfache elektrische Signale ohne Code für „Nicht-Schmerz“). Wie von der Theorie vorhergesagt, wird dadurch jedoch schnell Schmerzlinderung erzeugt.

- Die Schmerzlinderung, die sich aus der Überprüfung der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die analgetische Wirkung von Hypnose und Placebo ergibt, ist wesentlich weniger wirksam als die Fähigkeit der Scrambler-Therapie, die Schmerzen während der Behandlung deutlich zu verringern.

- Je länger der Behandlungszyklus dauert, desto stärker ist die Wirkung der Therapie. Die Belastbarkeit der neurologischen Beeinträchtigung bestimmt die Dauer einer ordnungsgemäß durchgeführten Therapie. Die Wirkung der Behandlung wird deutlich, wenn die Nervenschädigung stabilisiert ist. Rückfälle hingegen folgen typischerweise dem zeitlichen Verlauf und der Schwere des Fortschreitens der Nervenschädigung (131,132).

- Episoden von Resistenz sind bei wiederholten Behandlungen im Gegensatz zu anderen Arten der Elektroanalgesie nicht bekannt. Die teilweise veröffentlichten klinischen Erfahrungen zeigen, dass die Wirksamkeit jedes aufeinanderfolgenden Zyklus vollständig erhalten bleibt und schließlich eine geringere Anzahl von Behandlungen erforderlich ist als bei der ersten (133,134).

- Die klinische Wirksamkeit ist bei anhaltenden chronischen Schmerzen mit erheblichen neuropathischen Folgen (ähnlich wie bei Krebschmerzen), die in der Regel nicht auf andere Behandlungsmethoden ansprechen, höher. Diese Komponente ist mit der Annahme der Remodulation des Schmerzsystems aufgrund des Einflusses von „Nicht-Schmerz“-Informationen vereinbar. Ebenso wie bei akuten oder physiologischen Schmerzen, bei denen Plastizität keine Rolle spielt (135,136), wird die Scrambler-Therapie bei Bedarf zur Linderung der Symptome eingesetzt. Die theoretischen Vorhersagen sind mit diesem doppelten Element der Wirksamkeit vereinbar.

- Die Schnelligkeit, mit der die Schmerzlinderung eintritt, ist der letzte Hinweis auf die von der Scrambler-Therapie vorgeschlagene

ne analgetische Wirkung und der Unterschied zwischen der vom Patienten bei der Scrambler-Therapie empfundenen Schmerzwahrnehmung im Vergleich zu anderen Arten der Elektroanalgesie. Um eine sofortige und vollständige Schmerzlinderung durch die Scrambler-Therapie zu erreichen, reicht eine umschriebene Stimulation aus, die der Patient im Bereich der kleinen Elektroden (ähnlich wie bei Einweg-EKGs) spürt. Daher ist es nicht erforderlich, die Reize in den Bereichen zu spüren, in denen Schmerzen oder Missempfindungen auftreten.

- Unmittelbar nach der Therapie sind keine Parästhesien oder Taubheitsgefühle zu verzeichnen. Trotz der offensichtlichen Vorteile der Schmerzlinderung bei chronischen Schmerzen ist keine Veränderung der physiologischen Reaktion auf den ausgelösten Schmerz festzustellen. Diese Informationen deuten darauf hin, dass eine längere Dauer der C-Faser-Refraktärität unwahrscheinlich ist. Dies unterstützt die Annahme der Theorie der Re-Modulation der Reaktion des Schmerzsystems durch die Bereitstellung künstlicher „Nicht-Schmerz“-Informationen.

- Die Stimulation der C-Fasern muss bei den derzeit verfügbaren Standard-Elektroanalgetik-Geräten von TENS ausgeschlossen werden, da elektrische Stimulationen Unbehagen verursachen können. Aus diesem Grund bietet die herkömmliche TENS unabhängig von anderen Stimulationsparametern (Frequenz, Stärke, Burst, Modulation) nur selten maximale Impulsbreiten von mehr als 250 Mikrosekunden (137).

Die Fähigkeit der Scrambler-Therapie, durchgängig mit Impulsen zu arbeiten, die auf die Aktivierung von C-Fasern abzielen, bestätigt, dass sie sich von der Gate-Control-Therapie und den Einschränkungen der durch die herkömmliche TENS erzeugten Schwellungslinderung unterscheidet.



KAPITEL 8

Calmare Scrambler- Therapie© - Das Gerät

EINFÜHRUNG

Die Schmerztherapie durch Calmare® wird mit einem medizinischen Gerät durchgeführt. Das Gerät verfügt über eine 510(k)-Zulassung der US-amerikanischen FDA (138) und ist in Europa mit dem CE-Zeichen zertifiziert. Das Gerät ist nicht-invasiv und wird zur Behandlung von Krebs und neurologischen Schmerzen eingesetzt. Die neueste Version des Geräts ist „ST-5A“, welches patentiert ist. Das Gerät enthält fünf Kanäle (die künstlichen Neuronen), über die Reize von geringer Intensität abgegeben werden. Die maximale Intensität der Stimuli beträgt 5 Milliampere, die von einem vollautomatischen Behandlungsprogramm erzeugt werden. Das Gerät wird Scrambler genannt, weil es das biophysikalische Phänomen der „Scrambler-Technologie“ nutzt, anstatt eine biochemische Technik zu verwenden. Von den fünf künstlichen Neuronen werden Informationspakete oder -ketten erzeugt. Diese Informationen werden als „Nicht-Schmerz“ anerkannt, dessen Inhalt durch einen geschützten Algorithmus verwaltet wird. Dieses Signal des „Nicht-Schmerzes“ erlangt eine dominante Position im Gehirn und bewirkt dadurch eine sofortige Schmerzlinderung, indem es das Schmerzsignal vollständig überlagert. Der Schmerz wird in Echtzeit beseitigt. Je

nach Umfang der Therapie können bis zu 5 Sätze von Einzelelektroden auf dem Körper des Patienten angebracht werden (128).

WAS IST DIE FDA 510(k)-ZULASSUNG?

Um die Genehmigung für die Vermarktung des Geräts in Europa zu erhalten, hat Scrambler Therapy den Standardansatz für die Zulassung eines neuen Medizinprodukts befolgt, der die Entwicklung bestimmter klinischer Studien erfordert, um die Sicherheit und Wirksamkeit des neuen Geräts im Hinblick auf seine klinische Verwendung in einer Vielzahl von Fällen zu belegen. In den Vereinigten Staaten wendet die FDA mehrere Verfahren für die Freigabe und Zulassung von Medizinprodukten an. Ein Schnellverfahren, allgemein bekannt als 510(k) „Substantielle Äquivalenz“, ist eine von vielen Möglichkeiten. Dieses Verfahren erfordert die Auswahl eines oder mehrerer Medizinprodukte aus derselben Referenzkategorie. In diesem Fall war es die Elektroanalgesie. Während des 510(k)-Zulassungsverfahrens erkannte die FDA jedoch, dass es einen deutlichen Unterschied zwischen den Emissionen der Scrambler-Therapie und denen anderer bestehender Geräte gibt. Dies wurde durch eine „Peer-Review“-Methode erreicht, bei der 2393 Fälle mit chronischen, nicht krebsbedingten und onkologischen Schmerzen analysiert wurden, die mit anderen Behandlungen keine Verbesserung zeigten (128).

DAS GERÄT

Die Behandlung mit der Scrambler-Therapie weist besondere Eigenschaften auf, die von einem speziellen Software- und Hardwaremodul abhängen, das von einem „Original Equipment Manufacturer“ (OEM) speziell für diese Technik entwickelt wurde. Daher können die klinischen Aspekte des Geräts und die grundlegende Technologie hinter den künstlichen Neuronen nicht unabhängig von dem Hersteller geändert werden, der das OEM-Modul für die Konstruktion des medizinischen Geräts verwendet hat. Wird eine solche Änderung vorgenommen, müsste eine neue klinische Untersuchung durchgeführt werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlungsmerkmale erneut zu bewerten. Das derzeit verfügbare Gerät der Scrambler-Therapie verwendet diese

Technologie der OEM, durch die Informationen in der erkannten Form an das zentrale Nervensystem als „Nicht-Schmerz“ und „Selbst“ gemäß den ursprünglichen Parametern, die in klinischen Studien vor der Vermarktung dieses Geräts verwendet wurden, übertragen werden. Bei der Scrambler-Therapie werden die Informationssequenzen von „Nicht-Schmerz“ und „Selbst“ von künstlichen Neuronen in Form von Impulsen erzeugt, die die Fähigkeit haben, zahlreiche Empfindungen zu erzeugen, die die Rolle von Schmerzimpulsen übernehmen, die von Oberflächenrezeptoren der C-Faser gesendet werden.

Diese C-Fasern werden durch speziell entwickelte elektrische Auslöser mit Impulsen einer bestimmten Breite erregt (139). Die Information über den Schmerz kann durch eine künstliche Information über „Nicht-Schmerz“ mit Hilfe einer kodierten Informationskette ersetzt werden, die durch die anderen Attribute der Modulation/Funktion/Form ermöglicht wird. Um dies zu erreichen, wurden 16 verschiedene Arten von Aktionspotenzialen digital erzeugt, die unterschiedliche Formen aufweisen und den im menschlichen Körper erzeugten Aktionspotenzialen bemerkenswert ähneln. Durch diese Aktionspotenziale werden verschiedene Wahrnehmungseffekte erzeugt, die auf der Abfolge der Strings beruhen, in denen sie aufgebaut und im Laufe der Zeit moduliert werden. Die spezifischen Botschaften, d. h. die Strings, die Informationen über „Nicht-Schmerz“ enthalten, werden von einem Algorithmus dynamisch erzeugt. Auf diese Weise wird das Ziel einer vollständigen und sofortigen Schmerzlinderung erreicht, was zu einer Remodulation des Schmerzsystems mit Wirksamkeit und Sicherheit für längere Zeiträume führt (128).

DIE BEDEUTUNG DER ELEKTRODEN

Elektrokardiographie (EKG)-Elektroden mit schwammartigen Kontaktflächen sind ideal für die Anwendung. Die Wirksamkeit der Scrambler-Therapie kann durch eine Verzerrung der Informationen verringert werden, wenn andere Elektroden verwendet werden. Der Komfort der Scrambler-Therapie kann dadurch sinken und eine sinnvolle Feinabstimmung der Stimulation durch die Elektroden kann verhindert werden. Insbesondere wird von der

Verwendung großer Elektroden abgeraten, die normalerweise für TENS-Geräte verwendet werden. Zusätzlich zu den bereits erwähnten Problemen können in diesem Fall aufgrund einer unzureichenden Auswahl falsche Bereiche durch die breite Oberfläche der Elektrode stimuliert werden. Dies kann zu einer Zunahme der Schmerzen während oder nach der Behandlung führen. Außerdem kann ein ständiges Eingreifen erforderlich sein, um das Gerät vor den unterschiedlichen Induktivitäten dieser Elektroden zu schützen. Die Ausgangsemissionen werden dadurch „abgeschnitten“ und es kommt zu einer Verzerrung der Informationen. Die Wiederverwendung von Elektroden sollte vermieden werden, da dies zu Hautreizungen und einer Beeinträchtigung der Fähigkeit der Scrambler-Therapie bei der Übertragung der Informationen führen kann. Um die Leitfähigkeit zu verbessern, sollte in der Mitte der Elektrode eine kleine Menge Gel aufgetragen werden (128).

HAUPTUNTERSCHIEDE ZWISCHEN DER SCRAMBLER-THERAPIE UND DER TRANKUTANEN ELEKTRISCHEN NERVENSTIMULATION (TENS)

Es gibt viele Missverständnisse über die Scrambler-Technologie. Es gibt jedoch einige Gemeinsamkeiten zwischen TENS und der Scrambler-Therapie und viele entscheidende Unterschiede zwischen ihnen. Um den Unterschied zwischen den beiden zu verstehen, müssen wir uns die Geschichte von Anfang an ansehen. Am MIT schrieben zwei Forscher, Ronald Melzak und P. D. Wall, im Jahr 1965 über ihre Schmerztheorie mit dem Titel „Gate Control Theory of Pain“. Das TENS-Gerät wurde von ihnen eingeladen, um zu beweisen, dass der „Gatekeeper“ den „akuten Schmerz“ kontrolliert. Das TENS-Gerät bombardiert den „Pfortner des Schmerzes“ mit einer elektrischen Hochgeschwindigkeitsstimulation, so dass nur β -Nervenfasern von diesen Impulsen erfasst werden, die ausschließlich unseren Tastsinn leiten. Es besteht kein Zusammenhang zwischen β -Fasern und Schmerz. Diese Fasern fungieren hauptsächlich als Rezeptoren für Oberflächenberührungen und leiten Berührungssignale mit einer Geschwindigkeit von bis zu 75 Metern pro Sekunde an

das Gehirn weiter. Der Schmerz wird durch diese Empfindung am «Tor» vorübergehend blockiert. Das Gerät beginnt mit einer Stromstärke von 30 Milliampere, die dann allmählich auf bis zu 150 Milliampere erhöht werden muss. Diese Stromstärke ist für den Patienten sehr unangenehm und kann zu Muskelkrämpfen führen. Die Art des vom Gerät erzeugten Impulses ist auch beim Menschen nicht gleich. Es handelt sich um eine monotone Signalwelle in rechteckiger oder quadratischer Form, die vom Gehirn schließlich als künstlich erkannt wird und vom Gehirn vollständig abgelehnt wird. Die Elektroden werden direkt über der Schmerzstelle platziert, um den «Gatekeeper» von dieser besonders empfindlichen Hautstelle fernzuhalten. Das TENS-Gerät war nie dazu gedacht, bei chronischen Schmerzen eingesetzt zu werden. Dies wurde sogar von den Erfindern eingeräumt, die einfach erklärten, dass es bei chronischen Schmerzen nicht funktioniert, weil die Nerven geschädigt sind und die Signale nicht richtig übertragen werden.

Ein neuartiges konzeptionelles Modell im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen wurde 15 Jahre lang von Wissenschaftlern an der Universität Roms, Tor Vergata, untersucht. Im Wesentlichen waren sie der Ansicht, dass das Fortbestehen chronischer Schmerzen darauf zurückzuführen ist, dass die Schmerzrezeptoren nicht in der Lage sind, die Botschaft der Heilung an das zentrale Nervensystem zu übermitteln. Bei diesen Rezeptoren, die für länger andauernde Schmerzen verantwortlich sind, handelt es sich um «C-Fasern». Der pochende, schmerzende und dumpfe Schmerz entsteht durch diese Fasern. Auch das Gefühl einer erhöhten Temperatur ist auf diese Fasern zurückzuführen (die Verletzung fühlt sich an, als würde die Temperatur steigen). Jahrelange Untersuchungen führten zur Identifizierung von sechzehn Wellenformen, die beim Menschen vorkommen und eine Rolle bei der Wahrnehmung von «Nicht-Schmerz» im Gehirn spielen. Vor diesem Hintergrund wurde ein Gerät entwickelt, das in der Lage ist, Wellenformen zu erzeugen, die den beim Menschen vorkommenden Wellenformen des «Nicht-Schmerzes» biologisch ähnlich sind. Die Forscher entwickelten einen Algorithmus, mit dem diese sechzehn Wellenformen physisch zu jeder erdenklichen «Stringsequenz» zusammengesetzt und über die auf der Oberflä-

che vorhandenen „C-Fasern“ übertragen werden können. Die Übertragung dieser Wellenformen erfolgt unterhalb und oberhalb der Stelle in der Haut, die nur von einem Nerv (Dermatom) versorgt wird. Diese Stelle wird von einem praktizierenden Arzt als der Brennpunkt der gestörten Schmerzfasern bestimmt. Die Erwartung war, dass eine dieser Saitenfolgen (Botschaft) das schlecht funktionierende, fehlangepasste Schmerzsystem in der C-Faser ausschalten würde. Diese Sequenz von Zeichenfolgen ist wie unsere DNA, die für jeden Menschen einzigartig ist. Wenn eine für einen Patienten spezifische Zeichenfolge vom Gehirn empfangen wird, erkennt es sie als «Selbst“ und „Nicht-Schmerz“. Das Signal muss als „Selbst und Nicht-Schmerz“ interpretiert werden, sonst wird die Übertragung vom Gehirn als nicht-menschlich zurückgewiesen. Wenn das zentrale Nervensystem die genaue Abfolge der Zeichenfolgen erkennt, hat der Patient eine schnelle Schmerzlinderung. Das Gerät nutzt das Konzept der „Neuroplastizität“ und das Gehirnzentrum wird so umgestaltet, dass es anstatt „schmerzhaft“ auf „nicht schmerzhaft“ reagiert. Das Muster prägt sich durch tägliche Wiederholung ein. Das ist genau dasselbe wie bei Kindern, die zur Schule gehen und die Schmerzlinderung wird dauerhaft.

UNTERSCHIED ZWISCHEN SCRAMBLER-THERAPIE UND TENS- GERÄT

| Referenz | Scrambler Therapie | TENS Gerät |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Aktives Prinzip | „Nicht-Schmerz“ Information | Hemmung der Schmerzweiterleitung |
| Theoretisches Modell | Scrambler-Therapie | Gate-Control-Theorie |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| Ziel | Dermatome (Oberflächenrezeptoren der C-Fasern) | A- β -Nervenfasern |
| Emission | Dynamische neuronale Synthese (max. 5,5mA) | Linearer Impuls (30-150mA) |
| Hauptindikation | Opioid-resistente, Krebs-induzierte, neuropathische Schmerzen | Akuter Schmerzen, Physiotherapie, Skelettmuskulatur |
| Einschränkung bei der Anwendung | Qualifiziertes und geschultes medizinisches Fachpersonal | Keine |
| Analgetika Toleranz | Keine | Häufige |
| Technologie | Künstliche Neuronen (nicht Bediener gesteuert) | Generator mit variabler Impulsbreite (Bediener gesteuert) |

Das Einzige, worin sich die beiden Geräten ähneln, ist die Verwendung von Strom. Nicht aus diesem Grund ist die Scrambler-Therapie effektiver. Sie ist sowohl intelligenter als auch menschlicher. In dieser Hinsicht übertrifft die Scrambler-Therapie das TENS-Gerät. So werden die von der innovativen Scrambler-Therapie erzeugten elektrischen Impulse vom Gehirn nicht abgestoßen und es ist keine Anpassung erforderlich. Beim TENS-Gerät werden die elektrischen Impulse in der Regel mit Strom erzeugt, der bei 30 Milliampere beginnt. Da die Strommenge auf 150 Milliampere erhöht werden muss, muss der Patient die Stromstärke selbst regulieren. Bei der Scrambler-Therapie muss die Stromstärke jedoch nicht erhöht werden, da das Gehirn sie nicht ablehnt. Die maximale Stromstärke bei der Scrambler-Therapie be-

trägt 5,5 Milliampere. Die Schmerztherapie mit dem TENS-Gerät kann vom Patienten selbst durchgeführt werden, während für die Anwendung der Scrambler-Therapie eine ausgebildete Fachkraft erforderlich ist. Das Ziel der Scrambler-Therapie besteht nicht nur darin, die Botschaft des Schmerzes zu beseitigen und durch die Botschaft des „Nicht-Schmerzes“ zu ersetzen, sondern sie trägt auch zur natürlichen Erholung des Körpers bei, indem sie elektrische Impulse verteilt, die den Nerven helfen, sich in einer natürlichen Umgebung an die Botschaft des „Nicht-Schmerzes“ anzupassen. Mit Hilfe dieses Verfahrens kann auch ein Rückgang der Entzündungen erreicht werden, die mit den anhaltenden Schmerzbotschaften der verletzten Nerven verbunden sind.



KAPITEL 9

Calmare Scrambler- Therapie© - Was Wird Damit Behandelt?

EINFÜHRUNG

Chronische Schmerzpatienten sind mit herkömmlichen Behandlungsmethoden bekanntermaßen schwer zu behandeln. Diese Personen wurden in den letzten Jahren auf den Nutzen der Nervenstimulation, insbesondere der Scrambler-Therapie, untersucht. Das Potenzial für eine beträchtliche Schmerzlinderung ist ein positives Ergebnis der Scrambler-Therapie, die eine sichere Strategie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen darstellt. Giuseppe Marineo entwickelte die Scrambler-Therapie (130) und die erste Forschungsarbeit wurde von ihm über den möglichen therapeutischen Einsatz der Scrambler-Therapie bei Patienten mit refraktären Unterleibsschmerzen veröffentlicht. Es wurden mehrere Studien durchgeführt, um die lindernde Wirkung der Scrambler-Therapie bei verschiedenen Arten von hartnäckigen chronischen Schmerzen zu ermitteln. Zu diesen Studien gehören neuropathische Schmerzen wie Brachialplexusneuropathie, misslungene Rückenoperationen und andere (140). Ein weiteres breites Spektrum von Schmerzen im Zusammenhang mit Krebs

(141,142), refraktäre periphere Neuropathie infolge von Chemotherapie (143-145), Rückenschmerzen (146,147), postherpetische Neuropathie (148,149), chronische neuropathische Schmerzen (132) und die Hauptursachen für chronische Schmerzen wie Polyneuropathie, chronische Schmerzen im unteren Rückenbereich, periphere Neuropathie, postherpetische Neuralgie und chronische Schmerzen aus anderen Gründen (150) wird abgedeckt. In diesem Kapitel wird der wirksame Einsatz der Scrambler-Therapie bei Erkrankungen, die zu chronischen Schmerzen führen, erörtert.

NEUROPATHISCHES SCHMERZSYNDROM

Neuropathische Schmerzen sind weit verbreitet, anhaltend, lähmend und schwer zu behandeln (151). Postherpetische Neuralgie (PHN), postoperative Schmerzen, durch Chemotherapie ausgelöste periphere Neuropathie und Rückenmarkstenose (RMS/SCS), sind Beispiele für Auslöser von neuropathischen Schmerzen (152). Neuropathische Schmerzen können mit Hilfe herkömmlicher Behandlungen wie Neuroleptika, Opioiden und anderen Medikamenten behandelt werden, doch ihre Wirksamkeit ist begrenzt und sie alle können negative Auswirkungen haben (71). Die Wirksamkeit der Scrambler-Therapie scheint größer zu sein als die einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie zur Beseitigung von Brennen, Kribbeln, Schmerzen und der Einnahme von schmerzstillenden Medikamenten. Bei der Mehrheit der Patienten war die Schmerzlinderung vollständig. Die Scrambler-Therapie führt zu einer 91%igen Schmerzlinderung im Vergleich zu 28%, die durch die Einnahme von Medikamenten erreicht wird (132).

KOMPLEXES REGIONALES SCHMERZSYNDROM (CRPS)

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) ist eine Art anhaltender neuropathischer Schmerz, bei dem hauptsächlich eine einzelne Gliedmaße betroffen ist. Es wird durch einen ersten schädlichen Auslöser wie einen Unfall, Schlaganfall, eine Opera-

tion oder einen Herzinfarkt verursacht (150,153,154). Das CRPS tritt häufiger bei Frauen auf, verschlimmert sich mit zunehmendem Alter (155,156) und kann bei jüngeren Menschen intensiver sein (155). Die Wahrscheinlichkeit, dieses Syndrom zu entwickeln, steigt, wenn eine Nervenverletzung vorliegt (CRPS Typ II) oder wenn eine solche Schädigung fehlt (CRPS Typ I) (157,158). Diese beiden Arten von CRPS haben trotz dieses seit langem bestehenden Unterschieds die gleichen Anzeichen und Symptome und einen ähnlichen Behandlungsverlauf. Vasomotorische, sensorische und sudomotorische (Steuerung der Schweißdrüsen) Veränderungen sowie motorisch-trophische Veränderungen können vom Patienten im betroffenen Körperteil wahrgenommen werden (153,158-160). Darüber hinaus sind in den meisten Fällen psychische Probleme und Behinderungen mit funktioneller Schwächung zu beobachten (150,161). Die Behandlung von CRPS stellt eine Herausforderung dar, da es keine eindeutige medizinische Therapie gibt. Da es an wirksamen medizinischen Therapien mangelt, werden häufig kostspielige und invasive Verfahren eingesetzt, wie z. B. die Stimulation des Rückenmarks und die intrathekale Verabreichung von Medikamenten. Mangelnde Kenntnisse über die Pathogenese des CRPS, die kortikale, vaskuläre, entzündliche, sympathische Nerven- und Wirbelsäulenprozesse umfasst, haben zu einer unzureichenden CRPS-Therapie geführt (162). Die Behandlung von CRPS mit der Scrambler-Therapie hat sich als wirksam erwiesen. Die Patienten sind in der Lage, ihre Schmerzen über einen längeren Zeitraum zu lindern, was zu einer Verbesserung ihrer Lebensqualität führt. Es wurde beobachtet, dass die Scrambler-Therapie zu einer allmählichen Verbesserung führt, die in der völligen Abwesenheit neuropathischer Schmerzen gipfelt. Die Patienten sind in der Lage, nach den Scrambler-Therapiesitzungen wieder ihrem normalen Tagesablauf nachzugehen, da sie an Muskelkraft gewinnen (163).

DIABETISCHE PERIPHERE NEUROPATHISCHE SCHMERZEN

Diabetes mellitus (DM) tritt weltweit immer häufiger auf und ist inzwischen die häufigste Stoffwechselerkrankung weltweit. Die dabei auftretenden Probleme erschweren die Behandlung

des Diabetes und die Aufrechterhaltung akzeptabler Blutzuckerwerte, um Morbidität und Tod zu vermeiden. Die periphere Neuropathie ist ein weiteres vorherrschendes Problem im Zusammenhang mit Diabetes mellitus. Vor allem sind die Füße dafür besonders anfällig (164). Wird die periphere Neuropathie als Folge des Diabetes unzureichend oder gar nicht behandelt, steigt die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung diabetischer Geschwüre (165). Die periphere diabetische Neuropathie kann sowohl mit nicht-pharmakologischen als auch mit pharmakologischen Therapien behandelt werden. Es gibt jedoch nur wenige hochwertige klinische Studien, in denen die verschiedenen Therapieoptionen miteinander verglichen wurden. Neuropathische Schmerzen, die durch Diabetes verursacht werden, sind häufig resistent gegen eine medikamentöse Therapie. Die FDA hat die Scrambler-Therapie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zugelassen und mehrere klinische Studien unterstützen sie. In vielen klinischen Studien wurde festgestellt, dass hartnäckige chronische Schmerzen mit der Scrambler-Therapie gelindert werden können. Auch bei der behandlungsresistenten diabetischen peripheren Neuropathie wurde die positive Wirkung der Scrambler-Therapie beobachtet. Wenn Scrambler-Pflaster um den Knöchel geklebt werden, können auch Personen, die unter allgemeinen Beschwerden in der Fußsohle und den Zehen leiden, eine effiziente Schmerzbehandlung erhalten (166).

POSTHERPETISCHE NEURALGIE (PHN)

Die postherpetische Neuralgie (PHN) ist eine unangenehme Folgeerkrankung von Herpes Zoster, die chronisch auftritt und zu den am schwierigsten zu behandelnden Schmerzzuständen gehört. Da an der Entstehung von Schmerzen aufgrund von PHN zahlreiche Arten von pathophysiologischen Prozessen beteiligt sind, müssen sich viele Kliniker um einen individuelleren Ansatz für ihre Behandlung bemühen (167). Die derzeit verfügbaren Therapien können die Schmerzen von PHN-Patienten jedoch nur in geringem Maße lindern. Dabei können diese Behandlungen mit Nebenwirkungen einhergehen, die ihre Anwendung einschränken (168). Eine neue Option für die PHN-Behandlung könnte die Scrambler-Therapie sein. Patienten, die sich der Scrambler-

Therapie unterzogen, berichteten nicht über zuvor erlebte starke Schmerzen oder taktile brennende oder kribbelnde Empfindungen (Allodynie) (148). Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass im Bereich des Dermatoms neue Empfindungen auftreten, die möglicherweise mit der Streuung von Nicht-Schmerz-Informationen über die Nervenübertragungswege zusammenhängen, was auch als „Pain Scramble“ bezeichnet wird (132). Mit der Scrambler-Therapie können Patienten, die an PHN leiden, wirksam behandelt werden, die auf frühere konventionelle Therapien nicht gut angesprochen haben oder die aufgrund ihrer eigenen anderen Erkrankungen neben der PHN Angst vor invasiveren Behandlungsmethoden haben (148).

PUDENDALSCHMERZ

Es handelt sich um eine neurologische Erkrankung, die Taubheitsgefühle, Schmerzen und Unbehagen in der Beckenregion und den Genitalien verursacht. Diese Krankheit entsteht, wenn ein Hauptnerv in den unteren Extremitäten entzündet oder verletzt ist. Die Schmerzen der Pudendusneuralgie treten in unregelmäßigen Abständen auf und verschwinden wieder, so dass es schwierig ist, zu sitzen, die Toilette zu benutzen oder sexuelle Aktivitäten auszuüben. Diese Erkrankung gilt als selten, wobei unklar ist, wie viele Menschen daran leiden oder wie viele falsch diagnostiziert wurden. Der Pudendusnerv verläuft zwischen dem hinteren Teil des Beckens und dem unteren Teil der Genitalien, wo er in andere Nerven aufbricht. Dieses Nervensystem überträgt Informationen aus dem Anal- und Genitalbereich an das Gehirn und reguliert die Schließmuskeln (die für das Öffnen und Schließen der Analöffnung zuständigen Muskeln). Es hat sich gezeigt, dass die Scrambler-Therapie bei Menschen mit Pudendusneuralgie hervorragende Ergebnisse erzielt, selbst bei Patienten, die zuvor auf herkömmliche Schmerztherapien nicht angesprochen hatten (140).

CHRONISCHE POSTOPERATIVE SCHMERZEN (CPOP)

Ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit sind chronische Schmerzen nach Operationen, die sich im Laufe der Zeit nicht

verändert haben (169). CPOP wird als globales Gesundheitsproblem erkannt. Die International Association for the Study of Pain (IASP) hat das Jahr 2017 zum „Globalen Jahr gegen Schmerzen nach Operationen“ erklärt, mit dem Ziel, das Bewusstsein für postoperative Schmerzen zu schärfen (170). Die Scrambler-Therapie wurde erfolgreich bei Patienten angewandt, die an CPSP leiden, ohne dass ihnen ein Malignom zugrunde liegt. Die Scrambler-Therapie konnte auch den Bedarf an Opioiden bei CPOP-Patienten verringern (171).

CHRONISCHER POST-MASTEKTOMIE-SCHMERZ (cPMP)

Chronische Post-Mastektomie-Schmerzen (cPMP) werden beschrieben als „chronische Beschwerden im vorderen Brustkorb, im oberen Teil des Arms und/oder in der Achselhöhle, die nach einer Mastektomie oder Quadrantektomie beginnt und mehr als drei Monate nach dem Eingriff anhält“. Mastektomie ist die Entfernung der Brust und Quadrantektomie ist die Operation, bei der der Krebs aus einem Teil der Brust entfernt wird (172,173). Der Grund für die Schmerzen könnte die Verletzung des N. intercostobrachialis sein. Dabei handelt es sich um die seitliche kutane Verlängerung des zweiten Interkostalnervs, der nach einer Mastektomie häufig durchtrennt wird und bei 80 bis 100 % der Mastektomie-Patientinnen, die sich einer axillären Operation unterziehen, verletzt wird. Schmerzen, Hyperalgesie und Allodynie lassen sich durch die Schädigung dieses Nervs erklären. Etwa 50 % aller Brustkrebspatientinnen haben Schmerzen nach der Mastektomie (174), wobei die Prävalenz bei Personen, die nach der Operation chronische Schmerzen hatten, höher ist (175). Einer der umfangreichsten Umfragen zufolge berichteten 47 % der Frauen über Schmerzen nach einer Mastektomie, wobei 13 % unter starken Schmerzen litten (176). Für dieses klinische Problem gibt es einige evidenzbasierte Behandlungen (177). Die Verabreichung von Bupivacain nach der Operation in der Epiduralregion oder auch die orale Einnahme von Gabapentin, Memantin oder Venlafaxin sind einige bekannte Möglichkeiten zur Vorbeugung. Jedoch wurde cPMP nicht zur Behandlung mit diesen Mitteln untersucht. Patienten mit cPMP und nach einer Lumpektomie wurden mit

der Scrambler-Therapie behandelt, und die Patienten berichteten, dass sie eine gewisse Linderung der festgestellten Schmerzen erfahren haben. Die Schmerzwerte der Patienten verbesserten sich nach der Scrambler-Therapie und halfen den Patienten auch dabei, ihre Opioidaufnahme zu verringern, wobei sie sich verpflichteten, diese abzusetzen (133).

KREBSSCHMERZSYNDROME UND CHRONISCHE NEUROPATHISCHE SCHMERZEN, DIE DURCH CHEMOTHERAPIE AUSGELÖST WERDEN

Krebspatienten klagen oft über neuropathische Schmerzen, die sich häufig nur schwer wirksam behandeln lassen (151). Standardmedikamente wie Neuroleptika, Opioide und andere Arzneimittel können die Behandlung zwar unterstützen, ihre Wirksamkeit wird jedoch durch Nebenwirkungen eingeschränkt (71). Ungeachtet der Verfügbarkeit zahlreicher Medikamente zeigt der aktuelle Forschungsstand, dass die Behandlung von Krebschmerzen eine Herausforderung darstellt. In einer wissenschaftlichen Studie, die an Krebspatienten durchgeführt wurde, hatten 56 % der Patienten mäßige oder starke Krebschmerzen. Davon nahmen 41 % Opioide ein (178). Darüber hinaus deuten einige wissenschaftliche Studien darauf hin, dass 40 bis 70 % der Krebspatienten eine unangemessene Schmerzbehandlung erhielten (179,180). Eine Vielzahl von Faktoren, die die Schmerztherapie behindern, führt zu einer unangemessenen Behandlung von Krebschmerzen. Zu diesen Faktoren gehören die Besorgnis und die Zurückhaltung der Patienten und des medizinischen Personals bei der Verwendung von Opioiden aufgrund der Gefahr der Opioidabhängigkeit und des Opioidmissbrauchs, die mangelnde Ausbildung des medizinischen Personals und seine mangelnde Vertrautheit mit Opioiden, die mit der Verwendung von Opioiden verbundenen Probleme und die unzureichenden Programme für die Palliativversorgung. Aufgrund mangelnder Kenntnis der pathophysiologischen Aspekte von Krebschmerzen, wie Durchbruchschmerzen, neuropathische Schmerzen und krebsbedingte Knochenschmer-

zen, kann es zu einer ineffizienten Schmerzbehandlung durch das medizinische Personal kommen (181).

Darüber hinaus könnte es gefährlich sein, Nervenblockaden bei Patienten durchzuführen, die aufgrund von Grunderkrankungen Probleme mit der Blutgerinnung haben, wie z. B. Krebsmetastasen, leptomenigeale Aussaat, Nieren- und Leberversagen, lokale Infektionen in den Bereichen der Nervenblockade oder Patienten, die gerinnungshemmende Medikamente zur Behandlung von Grunderkrankungen einnehmen (182,183). Krebs Schmerzen werden in erster Linie mit Opioiden bekämpft, doch ist die Schmerzkontrolle bei bestimmten Patienten aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen von Opioiden wie Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, usw. schwierig. Die Kontrolle von Krebs Schmerzen ist ein schwieriger Bereich der Schmerzbehandlung, da es eine Vielzahl von Problemen gibt.

Die Wirksamkeit der Scrambler-Therapie bei krebserkrankter peripherer Neuropathie ist wissenschaftlich untersucht worden (143). Krebspatienten mit starken Schmerzen, die weder durch Nervenblockaden noch durch eine medikamentöse Therapie gelindert werden konnten, wurden mit der Scrambler-Therapie wirksam behandelt. Es wurde festgestellt, dass chronische neuropathische Schmerzen im Zusammenhang mit Krebs durch die Scrambler-Therapie sowohl kurz- als auch langfristig gelindert werden können und die Lebensqualität von Krebspatienten nachhaltig verbessert wird (144).

CHRONISCHE SCHMERZEN NACH VERBRENNUNGEN

Nach Verbrennungen leiden bis zu einem Drittel der Betroffenen unter anhaltenden Schmerzen (184,185). Die Behandlung chronischer Schmerzen nach Brandverletzungen ist von entscheidender Bedeutung, da sie sich auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirkt (186). Chronische Schmerzen, die nach Verbrennungsverletzungen auftreten, können mit verschiedenen Therapien behandelt werden. Da jedoch die zugrunde liegenden Ursachen nicht bekannt sind, werden in den meisten Verbrennungszentren

neuartige Therapietechniken angewandt, für die es keine konventionellen Behandlungsprotokolle gibt. Für die Behandlung von Verbrennungspatienten mit chronischen Schmerzen können sowohl pharmakologische (z. B. Opioide, NSAIDs, Antikonvulsiva und Tramadol usw.) als auch nicht-pharmakologische Strategien (z. B. Physiotherapie, Kompressionskleidung und Beschäftigungstherapie usw.) eingesetzt werden (187,188). Es wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die die therapeutische Wirkung der Elektrostimulation peripherer Nerven bei chronischen Schmerzen beschreiben (189,190). Die peripheren Neuronen werden durch die Verbrennungsverletzungen aktiviert und die nozizeptiven Fasern sensibilisiert (191,192). Unter diesen Umständen erklärt die Entzündungsreaktion an hypertrophen Narben den chronischen Schmerz (193). Persistierende Schmerzen sind in diesem Zusammenhang jedoch auch mit einem Prozess verbunden, der nicht nur durch periphere Faktoren beschrieben werden kann. Nach neueren Erkenntnissen treten bei muskuloskelettalen Erkrankungen mit chronischen Schmerzen Veränderungen im Schmerznetzwerk des Gehirns auf (194-196).

Die Wirkung der Scrambler-Therapie auf das Schmerznetzwerk des Gehirns wurde bei Verbrennungspatienten untersucht, die an chronischen neuropathischen Schmerzen leiden. Die Patienten, die zwei Wochen lang zehn Scrambler-Therapie-Behandlungssitzungen erhielten, berichteten über eine signifikante Verringerung ihrer Schmerzen. Es gab auch einen Unterschied in den MRT-Befunden der Patienten vor und nach der Scrambler-Therapie. Ebenfalls wurde eine signifikante Abnahme des zerebralen Blutvolumens im mittleren frontalen Gyrus, im orbitofrontalen Gyrus, im Gyrus rectus und im oberen frontalen Gyrus beobachtet. Darüber hinaus zeigten der postzentrale Gyrus und der präzentrale Gyrus der Hemisphäre nach der Scrambler-Therapie bei Patienten mit verbrannten Gliedmaßen ein erhöhtes zerebrales Blutvolumen im MRT. Die Scrambler-Therapie kann alternativ bei Verbrennungspatienten eingesetzt werden, um deren chronische neuropathische Schmerzen zu beseitigen (197).

PHANTOMSCHMERZEN DER GLIEDMAßEN (PLP)

Phantomschmerzen sind die Empfindung von Unbehagen oder Schmerzen in der fehlenden Gliedmaße. Dieser Phantomschmerz (phantom limb pain, PLP) wird häufig als Folge einer Amputation angesehen. Der zugrundeliegende Mechanismus der Pathophysiologie ist noch unbekannt. Das Syndrom sollte von anderen ähnlichen klinischen Problemen unterschieden werden, wie z. B. dem Gliedmaßenschmerz, der manchmal auch als „Stumpfschmerz“ bezeichnet wird. Dabei handelt es sich um ein Unbehagen, das an der eigentlichen Stelle des abgetrennten Gliedes beginnt und in der Regel mit der Heilung der Wunde verschwindet (198). Derzeit gibt es Hinweise darauf, dass 80 % der Amputierten von Phantomschmerzen betroffen sind, die in der Regel kurz nach der Amputation, häufiger in den nächsten sechs Monaten und selten erst mehrere Jahre danach auftreten. Phantomschmerzen werden sowohl mit nicht-pharmakologischen als auch mit pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten behandelt. Zu den pharmakologischen Maßnahmen gehören Antidepressiva, Opioide, Antikonvulsiva, entzündungshemmende Medikamente, Benzodiazepine usw., allerdings die Erfolgsquote sehr unterschiedlich. Spiegeltherapie, Hypnotherapie, Massage, Hirnstimulation und TENS sind nicht-pharmakologische Verfahren zur Behandlung von Schmerzen in den Phantomgliedern. Auch die Scrambler-Therapie wurde bei Patienten mit Phantomschmerzen eingesetzt. Als ein Patient, der nach einer traumatischen Amputation unter extremem Brennen und anhaltenden Beschwerden mit sporadischen Anfällen von erhöhtem Schweregrad im Bereich des Stumpfes und der gesamten linken unteren Gliedmaße litt, mit der Scrambler-Therapie behandelt wurde, war die Wirkung bereits in der ersten Sitzung zu beobachten. Die Schmerzen verschwanden und auch der Schmerzscore wurde reduziert. Nach jeder Sitzung blieb der Schmerzscore bei Null von Zehn (199).

CHRONISCHE SCHMERZEN IM UNTEREN RÜCKEN

Schmerzen im unteren Rückenbereich werden bekanntermaßen durch die Verschlechterung der Muskeln, Gelenke und Sehnen, die die Wirbelsäule stützen, verursacht. Schmerzen im unteren Rückenbereich werden als chronisch bezeichnet, wenn sie länger als drei Monate andauern. Die Schmerzen im unteren Rücken beschränken sich oft auf die Oberschenkel-, Iliosakral- und Leistengelenke sowie die Hüften, können aber auch Knie- und Fußbeschwerden als Folge der ständigen Stimulation von Nervenwurzeln aufweisen. Viele Menschen, die unter Rückenschmerzen leiden, entwickeln Depressionen und Angstzustände, da ihre Aktivitäten zunehmend eingeschränkt werden. In einer neuen Studie wurde untersucht, wie Personen mit Depressionen und anhaltenden Schmerzen im unteren Rückenbereich auf die Scrambler-Therapie reagierten. Zehn Tage lang erhielten die Patienten täglich vierzigminütige Scrambler-Therapiesitzungen und ihre Schmerzen und Depressionen wurden anhand der visuellen Analogskala und des Beck-Depressions-Inventar bewertet. Die Scrambler-Therapie führte nach 10 Sitzungen zu einer erheblichen Verringerung der Depression und der Schmerzen (200).

RADIKULOPATHIE

Radikulopathie, oft auch als eingeklemmter Nerv bezeichnet, tritt auf, wenn Nervenwurzeln an ihrem Austritt aus der Wirbelsäule beschädigt oder verletzt werden. Jeder kann dieses Syndrom als Folge eines Bandscheibenvorfalles, einer Bandscheibendegeneration oder eines anderen Leidens bekommen. Veränderungen im Gewebe rund um die Nervenwurzeln sind häufig die Ursache der Radikulopathie. Zu diesen Geweben gehören Sehnen, Wirbelknochen und Bandscheiben. Aufgrund von Veränderungen oder Schwankungen in der Größe dieser Gewebe können die Lücken in den Wirbelsäulen, durch die die Nervenwurzeln innerhalb oder außerhalb der Wirbelsäule verlaufen, eingeschränkt werden. Diese Öffnungen, durch die Nervenwurzeln aus dem Wirbelkanal austreten und in ihn eintreten, werden als Foramina bezeichnet. Wenn eine Verengung der Foramina auftritt, spricht man von einer Fo-

ramenstenose, die identisch ist mit der Spinalkanalstenose, die das Rückenmark betrifft. Die meisten Fälle von Foramenstenose werden durch die langsame Verschlechterung der Wirbelsäule verursacht, die mit dem Altern einhergeht. Sie kann aber auch die Folge einer Verletzung der Wirbelsäule sein. Eine lumbale Radikulopathie kann zu chronischen Bein- und Rückenschmerzen sowie Ischiasbeschwerden führen, während eine zervikale Radikulopathie chronische Arm- und Nackenschmerzen verursachen kann. Die Scrambler-Therapie kann eingesetzt werden zur Behandlung von Schmerzen aufgrund von zervikalen und lumbalen Radikulopathie eingesetzt werden, die sich nach einer Behandlung mit Opioiden und Schmerzmitteln speziell für Nerven nicht bessern.

BEHANDLUNGSPROTOKOLL DER CALMARE SCRAMBLER-THERAPIE©

Die Behandlung mit der Scrambler-Therapie beginnt mit der korrekten Identifizierung der Schmerzregion. Anschließend werden die Elektroden distal und proximal des Schmerzortes platziert. Es wird empfohlen, die Elektroden entlang des Dermatoms des Schmerzortes zu platzieren und sie an Stellen zu platzieren, an denen keine Schmerzen vorhanden sind. Anschließend wird ein elektrischer Reiz mit allmählich ansteigender Intensität appliziert. Die Elektroden werden auf eine maximale Intensität eingestellt, die dem Patienten keine Unannehmlichkeiten verursacht. Bei diesem Schritt werden durch die elektrische Stimulation 16 verschiedene Arten von Signalen übertragen, die mit den vom Nervensystem erzeugten Aktionspotenzialen vergleichbar sind. Während der Anfangsbehandlung werden die sechzehn Arten des Aktionspotentials, die Zeit der elektrischen Auslösung von 0,7 bis 10 Sekunden und die Frequenz von 43 bis 52 Hertz dynamisch verändert, um die beste Information für den Patienten zu finden (132). Etwa 10 Sekunden nach Beginn der Therapie spürt der Patient, dass sein Schmerz durch diese Maßnahmen nachlässt. Wenn keine Schmerzlinderung eintritt, wird die Behandlung wiederholt, nachdem die Elektroden an eine andere Stelle versetzt wurden. Sollten weiterhin Beschwerden bestehen, werden zusätzliche Elektroden angebracht, um die Schmerzen zu lindern. Die Scrambler-Therapie dauert 40 Minuten pro Sitzung und sollte nach Möglichkeit

jeden Tag durchgeführt werden (142). Mit jeder Therapiesitzung wird die Schmerzstärke des Patienten schrittweise verringert. Patienten, die unter neuropathischen Schmerzen leiden, werden zehn bis zwölf tägliche Sitzungen von je dreißig bis fünfundvierzig Minuten empfohlen, je nach Zustand und Feedback des Patienten. Bei Patienten, die unter chronischen Schmerzen aufgrund von Krebs leiden, werden ebenfalls zehn bis zwölf Therapiesitzungen je nach Bedarf des Patienten zur Schmerzbewältigung angeordnet (128).



KAPITEL 10

Calmare Sscrambler- Therapie© - Sicherheit Und Wirksamkeit

EINFÜHRUNG

Die Scrambler-Therapie ist eine nützliche Ergänzung des Arsenal von Fachleuten im Gesundheitswesen, die eine vielversprechende Rolle als Ergänzung zur traditionellen Therapie bei der Behandlung chronischer Schmerzen spielt. Die Scrambler-Therapie erzeugt sensorische Täuschungen, die durch Informationen über „Nicht-Schmerz“ erzeugt werden. Diese Täuschungen werden sehr gut toleriert. Unter bestimmten Umständen treten diese Sinnestäuschungen als angenehme, mit einer Massage vergleichbare Empfindungen auf, die höchstwahrscheinlich auf die Aktivierung der taktilen C-Fasern zurückzuführen sind. In seltenen Fällen werden einige Informationsstränge von den Patienten als „Juckreiz“ empfunden, was sie weniger angenehm macht, aber dennoch können damit wohltuende schmerzlindernde Wirkungen erzielt werden. Häufiger wird von den Patienten ein Gefühl des „Brennens“ empfunden, wenn die Intensität der elektrischen Stimulation angepasst wird. Im Allgemeinen verschwindet diese sensorische Täuschung mit zunehmender Intensität der elektrischen

Stimulation und ist eine Variable, die die Integrität der Informationsübertragung beeinflusst.

Wenn die Intensität der elektrischen Stimulation nicht zu einer Linderung des brennenden Gefühls führt, muss in einem solchen Fall die Platzierung der Elektroden geändert werden, da die vorhandenen Rezeptoren nicht in der Lage sind, die Informationen korrekt zu übertragen. Es kommt auch vor, dass der Patient über ein vages „Unbehagen“ berichtet, das sich nur schwer eingrenzen lässt. Patienten mit schweren neurologischen Verletzungen klagen in der Regel darüber. Es kann auch zu einer Verwirrung bei der Wahrnehmung von Schmerzen aufgrund von Schmerzmitteln kommen, was zu einer falschen Elektrodenplatzierung durch den Bediener führen kann. Auch in einer solchen Situation ist es in der Regel ausreichend, die Elektroden vom Ort der Beschwerden zu entfernen, bis das gewünschte Ergebnis erreicht ist. Die Bedeutung der atypischen Empfindungen darf nicht übersehen werden, denn eine falsche Platzierung der Elektroden oder eine falsche Stimulationsintensität wird dem Bediener durch diese Empfindungen angezeigt, so dass er diese Probleme beheben kann.

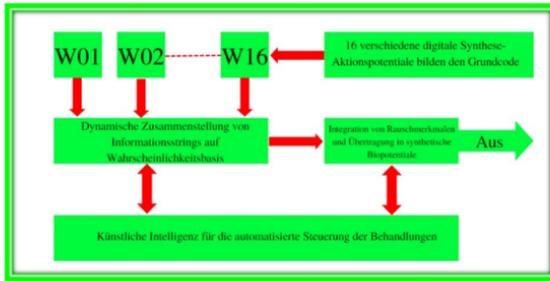
SICHERHEITS- UND WIRKSAMKEITSASPEKTE DER SCRAMBLER-THERAPIE

Die Sicherheits- und Wirksamkeitsaspekte der Scrambler-Therapie lassen sich verstehen und bestimmen, wenn man bedenkt, dass man theoretisch Millionen einzigartiger Informationssequenzen mit nur sechzehn verschiedenen synthetisch erzeugten Aktionspotenzialen aufbauen kann, wenn diese Sequenzen in geeigneter Weise zusammengesetzt und moduliert werden. Diese einzigartigen Sequenzen kommunizieren direkt mit den Oberflächenrezeptoren der C-Fasern, was zu verschiedenen möglichen physiologischen Reaktionen führt. Wenn diese Informationen erzeugt und ausgewählt werden, wird eine sofortige Schmerzlinderung sowie eine langfristige Schmerzlinderung und Behandlungssicherheit erreicht. Insbesondere ist der Prozess der Demodulation des Schmerzsystems dynamisch, was eine hohe Diversität in dem Informationsstrang des „Nicht-Schmerzes“ erfordert. Die

Wirksamkeit dieser dynamischen Informationen sollte in einem Umfeld gegeben sein, das durch eine Vielzahl von Schmerzsymptomen und neurologischen Beeinträchtigungen definiert ist. Die Abnahme chronischer Schmerzen und die Wiederherstellung eines normalen biologischen Prozesses mit einer Verringerung unangenehmer Symptome wie stechender oder einschießender Schmerz, Hyperalgesie, Allodynie oder einer Veränderung der Empfindung. In diesem Zusammenhang war eine umfangreiche Vorstudie erforderlich, um die Identifizierung von Informationssträngen zu validieren, die bei einer Reihe von Schmerzstörungen nützlich und unschädlich sind. Die Regeln des probabilistischen Prinzips bilden den Algorithmus, der Informationsketten sammelt, die der Anwender nicht verändern kann (128).

Die dynamischen Eigenschaften der erzeugten Impulsfolgen mit Form-Funktion werden durch diese Kriterien bestimmt (d.h. Kodierung der Information). Die Informationskette besteht aus einer Folge von Impulspaketen, die durch die digitale Komposition von Aktionspotenzialen erzeugt werden. Jedes neue Paket wird unter Berücksichtigung früherer Ausgaben erzeugt. Diese wichtigen Faktoren werden auf der Grundlage von Wahrscheinlichkeiten ausgewählt, indem neue Pakete dynamisch angepasst werden. Die Eigenschaften dieser neuen Pakete werden durch diese Faktoren in Echtzeit bestimmt. Kurz gesagt, es wird ein dynamischer, von probabilistischen Kriterien abhängiger Algorithmus verwendet, ein System, das in der Lage ist, seine Entscheidungen schrittweise über analytische Prinzipien zu ändern, die neue Ausgangspotentiale in kontrollierten Parametern identifizieren. Die erhebliche Verringerung der Zufälligkeit durch den Algorithmus verringert indirekt und auf sinnvolle Weise die Informationsentropie. Abgesehen von der Intensität der Stimulation, die vom Bediener eingestellt werden kann, sind alle Behandlungsparameter vollständig automatisiert. Die Anzahl der denkbaren Informationssequenzen, die durch die sechzehn künstlichen Aktionspotenziale gebildet werden, die in geeigneter Weise moduliert und zu dynamischen Strings verkettet werden, wurde in dieser endgültigen Version bewusst auf 256 begrenzt (128).

Um besser zu verstehen, was dies in der Praxis bedeutet, stellen Sie sich diese sechzehn künstlichen Aktionspotenziale als Buchstaben des Alphabets vor. Betrachten Sie eine Folge von Nachrichten, die aus unterschiedlichen Kombinationen verschiedener Buchstaben bestehen, als dynamische Zeichenketten. Infolgedessen entwickelt sich der Informationsgehalt im Laufe der Zeit kontinuierlich weiter. Da sich aus 16 Buchstaben Millionen verschiedener Nachrichten zusammensetzen lassen und die meisten dieser Nachrichten die wesentlichen Anforderungen an Wirksamkeit und Sicherheit nicht erfüllen, beschränkt der Algorithmus die Erzeugung dieser Nachrichten auf 256. Im Wesentlichen bestehen die 256 dynamischen Zeichenfolgen der Scrambler-Therapie aus nichts anderem als den 256 verschiedenen Arten von „schmerzfreien“ Informationen, die erforderlich sind, um die beabsichtigte Schmerzlinderung zu erreichen. Es war möglich, ihre Sicherheit und Wirksamkeit auf diese Weise zu validieren, bevor sie an einer großen Zahl von Patienten mit verschiedenen Formen von Krebs und neuropathischen Schmerzen getestet wurde. In Anbetracht dieser Überlegungen ist es offensichtlich, dass die Idee der Ähnlichkeit nicht angewandt werden kann, indem einfach die Parameter Pulsbreite, Frequenz und Intensität (wie bei anderen Geräten) berücksichtigt werden, da sie nicht die Information „kein Schmerz“ erzeugen oder definieren. In dieser Hinsicht ist jede Änderung in der Struktur und Organisation der Scrambler-Therapie-Übertragungen in der Zeit operativ gleichbedeutend mit einer Änderung in der molekularen Zusammensetzung der Medizin (128). Die Anwendung der Scrambler-Therapie sowie ihre Sicherheit und Wirksamkeit wurden in zahlreichen internationalen Studien bei verschiedenen Schmerzzuständen untersucht. Alle diese Untersuchungen haben ergeben, dass während der Anwendung der Scrambler-Therapie keine signifikanten unerwünschten Wirkungen beobachtet oder von den Studienteilnehmern berichtet wurden.



© Giuseppe Marino [CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)] von Wikimedia Commons

WECHSELWIRKUNGEN DER SCRAMBLER-THERAPIE MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN

Die Wirksamkeit der Scrambler-Therapie kann durch krampflösende Medikamente, die in hohen Dosen insbesondere zur Schmerzbekämpfung eingesetzt werden, beeinträchtigt werden. Dies könnte durch die Beeinflussung des Aktionspotenzials durch diese Arzneimittel geschehen. Zu den krampflösenden Medikamenten gehören Pregabalin, Gabapentin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Valproinsäure. Es wird daher empfohlen, dass die Patienten diese Medikamente vor oder während der ersten Sitzungen der Scrambler-Therapie absetzen. Außerdem scheint die schmerzlindernde Wirkung der Therapie durch Ketamin gehemmt zu werden. Es ist nicht klar, wie lange diese blockierende Wirkung anhält, wenn das Ketamin abgesetzt wurde. Andere Muskelrelaxantien und Lokalanästhetika weisen ebenfalls ähnliche Probleme auf. Wenn Muskelrelaxanzien zusammen mit der Scrambler-Therapie verwendet werden, kann es zu geringfügigen Nebenwirkungen wie Hypotonie oder Muskelschwäche kommen. Ebenso nimmt die Wirksamkeit der Scrambler-Therapie mit Lokalanästhetika ab (128).

BEWERTUNG DER WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT DER SCRAMBLER- THERAPIE

Entscheidend für den Behandlungserfolg ist die Fähigkeit des Anwenders, die Stelle, an der die Elektroden angebracht werden sollen, richtig zu bestimmen und die Stärke der elektrischen Stimulation fein abzustimmen. Die Fähigkeit, den Schmerz während jeder Behandlungssitzung vollständig zu beseitigen (oder zumindest auf 2/10 zu reduzieren), ohne dass der Patient durch die Stimulation eine größere Belastung erfährt, ist entscheidend für den Prozess der Remodulation des Schmerzsystems durch die Scrambler-Therapie (128).

ÜBERLEGUNGEN ZUR VERLÄNGERUNG ODER VORZEITIGEN BEENDIGUNG DES BEHANDLUNGSZYKLUS

Der übliche Behandlungszyklus umfasst fünf Sitzungen täglich über zwei Wochen hinweg. Wenn ein Patient vierundzwanzig Stunden lang nach der letzten Behandlung völlig schmerzfrei ist, kann die Therapie früher beendet werden. Eine Fortführung der Therapie bei einem schmerzfreien Patienten ist nicht angezeigt. Im Gegensatz dazu sollte der vorgesehene Zehn-Tage-Zyklus mit der gleichen Regelmäßigkeit verlängert werden, wenn der Patient Medikamente wie Gabapentin abgesetzt hat, die die Scrambler-Therapie behindern können, oder wenn der Patient bei der Verlängerung der Therapiedauer weiterhin deutliche Anzeichen einer Verbesserung zeigt (128).

WICHTIGE KONTRAINDIKATIONEN UND ERWÄGUNGEN

Es gibt einige Bedingungen, bei denen die Anwendung der Scrambler-Therapie strengstens untersagt ist. Patienten mit implantierten elektronischen Geräten, Medikamenten oder Rückenmarkstimulatoren sollten nicht mit der Scrambler-Therapie

behandelt werden. Patienten, die keine krampflösenden Medikamente einnehmen, sprechen gut auf die Scrambler-Therapie an. Bei Patienten, die hohe Opiatdosen einnehmen, kann sich das Ansprechen auf die Behandlung mit der Scrambler-Therapie verzögern, so dass die Scrambler-Therapie, sobald die Dosis verringert oder ganz abgesetzt wurde, die erwarteten Ergebnisse bringt. Patienten mit früheren psychischen Störungen, insbesondere somatoforme Störungen, erwiesen sich als eher ungeeignete Patienten für die Scrambler-Therapie. Außerdem ist die Scrambler-Therapie bei Patienten mit schweren depressiven Störungen oder aktiven Psychosen kontraindiziert. Patienten, die an Demenz leiden, sollten ebenfalls nicht mit der Scrambler-Therapie behandelt werden. Die Scrambler-Therapie kann bei Patienten, die eine traumatische Hirnverletzung erlitten haben, zu weniger guten Ergebnissen führen. Die Scrambler-Therapie hat auch keine positive Wirkung bei Patienten, die an nicht-neuropathischen Schmerzen wie Gefäßschmerzen, Arthritis assoziierten Schmerzen, Knochenschmerzen usw. leiden.

WICHTIGE VORSICHTSMASSNAHMEN ZU TREFFEN

Bei der Behandlung von Patienten mit der Scrambler-Therapie sollte der Anwender stets die folgenden Vorsichtsmaßnahmen beachten, um optimale positive Ergebnisse zu erzielen.

- Der Patient klagt über Schmerzen, die vom zentralen Nervensystem ausgehen.
- Die Stimulation durch die elektrischen Impulse ist im Halsbereich so stark, dass die Gefahr besteht, dass sich die Atemwege aufgrund von Muskelkontraktionen verschließen und es zu Atemproblemen kommt.
- Die von dem Gerät abgegebene Ladung pro Impuls beträgt 25 Mikrocoulomb oder mehr. Die Elektroden sollten nicht in einer trans-thorakalen Position angebracht werden, da dies zu Herzrhythmusstörungen führen kann.
- Der Patient kann Hautausschläge entwickeln.

- Bei dem Patienten ist nicht eindeutig ein neuropathischer Schmerz diagnostiziert.

- Der Patient hat einen implantierten Schmerzstimulator, der entweder nicht funktionsfähig oder funktionsfähig ist. Die Behandlung muss im Bereich des Implantats durchgeführt werden. Unter diesen Umständen kann die Funktion des implantierten Geräts mit den elektrischen Impulsen in diesem Bereich gestört werden.

- Der Patient ist an andere Überwachungsgeräte angeschlossen, die mit Strom funktionieren, z. B. an einen EKG-Monitor. Diese Geräte funktionieren möglicherweise nicht ordnungsgemäß, wenn die Scrambler-Therapie durchgeführt wird.

DIE BEGRENZUNGEN DER SCRAMBLER-THERAPIE

Die Behandlung mit der Scrambler-Therapie heilt nicht und geht auch nicht auf die zugrunde liegende Ursache der Schmerzen ein. Sie bekämpft den chronischen neuropathischen Schmerz als eigenständige Krankheit, indem sie die von den Nerven an das Gehirn gesendete Botschaft von „Schmerz“ in „Nicht-Schmerz“ umwandelt. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Scrambler-Therapie den Schmerz vollständig beseitigt, ist nicht hundertprozentig. Die meisten Schmerzen werden irgendwann wieder auftreten, auch wenn die Patienten unter Umständen monatelang oder länger von ihnen verschont bleiben. Der Zeitrahmen kann je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie unterschiedlich sein. Falls der Schmerz wieder auftritt, kann der Patient einer Auffrischungstherapie unterzogen werden. Diese Therapie besteht häufig aus 2-3 weiteren Sitzungen, um die zuvor erlebte Schmerzlinderung wiederherzustellen.



KAPITEL 11

Calmare Scrambler- Therapie© - Ein Neuer Hoffnungsschimmer

90% ERFOLGSQUOTE

Ursprünglich wurde die Scrambler-Therapie in Italien entwickelt, um Patienten mit neuropathischen, chronischen und onkologischen Schmerzen zu behandeln, bei denen die Behandlung mit krampflösenden Medikamenten, Opiaten, intravenösen Anästhetika und verschiedenen anderen Therapien nicht anschlägt. Diese Therapie ist ein nicht-pharmazeutischer, nicht-invasiver Ansatz zur Behandlung von Schmerzen. Es handelt sich um eine einzigartige und bahnbrechende medizinische Behandlung für chronische und neuropathische Schmerzen, die eine Erfolgsquote von 90 Prozent aufweist. Das Gerät der Scrambler-Therapie ähnelt einem Elektrokardiogramm-Gerät. Das Gerät wird von einer zertifizierten medizinischen Fachkraft bedient, die auch die korrekte Position der Elektroden bestimmt. Der Arzt platziert die fünf Elektroden auf schmerzfreiem Gewebe in der Nähe der schmerzhaften Stelle. Die Elektroden werden niemals auf dem Bereich platziert, über den man sich beschwert. Die Geräte stimulieren mit dem elektrokutanen Verfahren Rezeptoren an der

Oberfläche von normalem Gewebe, die einer Art Dermatome entsprechen. Die Stimulation kann ähnlich wie Vibrationen sein. Das normale Gewebe übermittelt dieses Signal als „Nicht-Schmerz“ an das Gehirn, indem es sich entlang des zentralen Nervensystems bewegt, das bei jedem Menschen einzigartig ist. Das Gehirn identifiziert dieses künstliche Signal des „Nicht-Schmerzes“ als „normales Selbst“, da es dieselben Kanäle des zentralen Nervensystems durchläuft, die auch die „Schmerz“-Botschaft durchlaufen hat. Aus diesem Grund hat der Erfinder der Scrambler-Therapie, Giuseppe Marineo, den Begriff „Scrambler-Therapie“ gewählt. In diesem Kapitel werden wir einige klinische Studien besprechen, die eindeutig belegen, dass die Scrambler-Therapie eine wirksame Behandlung für chronische Schmerzen ist.

DIE BEWEISE IN DER VERÖFFENTLICHTEN LITERATUR

In einer der ersten veröffentlichten klinischen Studien über die Scrambler-Therapie wurde über die Wirkung der Therapie bei elf Patienten berichtet, die an Krebs im Endstadium und an neuropathischen Schmerzen litten, die gegen eine Behandlung mit Medikamenten resistent waren. Diese Patienten wurden zehn Sitzungen der Scrambler-Therapie unterzogen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass 81,8 % der Studienteilnehmer ihre Schmerzmedikamente absetzen konnten und 18,2 % der Teilnehmer die Dosis ihrer Schmerzmedikamente verringerten (130). Dies waren vielversprechende Ergebnisse. Eine andere Studie, die 2003 veröffentlicht wurde, wurde mit 33 Patienten durchgeführt, die über chronische neuropathische Schmerzen klagten, die auf eine medikamentöse Behandlung nicht ansprachen. Diese Patienten wurden zehn Sitzungen der Scrambler-Therapie unterzogen.

Die Therapie wirkte sich positiv auf die gesamte Stichprobe aus, wobei die VAS-Werte (Visuelle Analogskala) erheblich zurückgingen. Sogar Medikamente wurden von 72 % der Patienten abgesetzt. Auch die verordneten Medikamente der übrigen 28 % der Patienten gingen nach der Scrambler-Therapie deutlich zurück (126). Darüber hinaus wurden in einer Studie 226 Patienten, die an verschiedenen Arten von neuropathischen Schmerzen

litten, wie posttherpetische Schmerzen, Lenden- und Ischiaschmerzen, Schmerzen aufgrund von Nervenverletzungen nach Operationen, Brachialplexusneuropathie, Pudendusneuropathie usw. untersucht. Bei diesen Patienten wurden nur fünf Scrambler-Therapiesitzungen von je dreißig Minuten Dauer durchgeführt. Die Patienten berichteten über eine signifikante Verbesserung der Schmerzen. Achtzig Prozent der Patienten gaben an, dass mehr als die Hälfte ihrer Schmerzen gelindert wurden. Nur neun Prozent der Patienten gaben an, dass sich ihre Schmerzen nach der Behandlung mit der Scrambler-Therapie nicht verändert hatten (140).

Mehrere Untersuchungen haben in letzter Zeit die Wirksamkeit der Scrambler-Therapie nachgewiesen. In einer Studie wurden die VAS-Werte von Nicht-Krebspatienten, mit denen von Krebspatienten verglichen. Sie erhoben die Schmerzen auf einer Skala erstens zu Beginn der Behandlung, zweitens nach zehn Sitzungen und drittens nach zwei Wochen der Therapie. Die VAS zu Beginn der Behandlung betrug 6,2. Der durchschnittliche VAS-Score nach der Sitzung lag bei 1,6, und zwei Wochen nach der Behandlung lag der durchschnittliche VAS-Score bei 2,9 (141). Im Jahr 2012 wurde eine randomisierte Patientenstudie durchgeführt, bei der die Patienten entweder mit pharmakologischen Medikamenten oder mit der Scrambler-Therapie behandelt wurden. Die Art der Schmerzen wurde zur Zuordnung der Patienten herangezogen, z. B. neuropathische Schmerzen nach einer Operation, posttherpetische Neuralgie und Stenose des Wirbelkanals. Zu Beginn der Behandlung und nach jeder der zehn Therapiesitzungen wurde der VAS-Score ermittelt. Zu Beginn lag der VAS-Score der Kontrollgruppe bei 8,1, während der VAS-Score der mit der Scrambler-Therapie behandelten Gruppe bei 8,0 lag. Die Werte wurden nach einem Monat der Behandlung mit der Scrambler-Therapie erneut ermittelt. Der VAS-Score der Scrambler-Therapiegruppe lag bei 0,7, während der Score der Kontrollgruppe 5,8 betrug. Die VAS-Scores wurden nach zwei und drei Monaten der Therapie ermittelt. Der Durchschnittswert des VAS-Scores der Kontrollgruppe lag bei 5,7 bzw. 5,9, der der Scrambler-Therapiegruppe bei 1,4 bzw. 2. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Scrambler-The-

rapie bei der Linderung neuropathischer Schmerzen wesentlich besser ist als eine medikamentöse Behandlung (132).

Der Mechanismus, der hinter der Wirksamkeit dieser Behandlung steht, lässt sich durch die Erhöhung der Schwelle des Schmerzkontrolltors im Rückenmark, die Verringerung des Wind-up (Rückenmark und Gehirn sind zentral sensibilisiert und verstärken abweichende Empfindungen), die Verringerung der Signale vom verletzten Nerv und die Minimierung der psychologischen Schmerzfehlanspassung erklären (201). In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2012 wurde die gleiche Wirksamkeit der Scrambler-Therapie bei Patienten mit postherpetischen Schmerzen nachgewiesen (202). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2012 verglich die Wirkung der Scrambler-Therapie bei drei Arten von Schmerzen: komplexes regionales Schmerzsyndrom, Wirbelsäulenschmerzen und komplizierte Schmerzen an mehreren Stellen. Die Studie ergab, dass die Scrambler-Therapie bei komplexen regionalen Schmerzsyndromen und Wirbelsäulenschmerzen ähnlich wirksam war. Eine Nachbeobachtung von bis zu sechs Monaten zeigte, dass bei mehr als 75 % der Patienten die signifikante Verbesserung weit über sechs Monate anhielt (203). Eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie wurde in der mittelatlantischen Region in einem akademischen Gesundheitszentrum durchgeführt, in das jährlich fast zehntausend Patienten mit Beschwerden im unteren Rückenbereich kommen. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 18 und 50 Jahren. Bei ihnen wurden anhaltende unspezifische Schmerzen im unteren Rückenbereich diagnostiziert. In der Studie wurden die Intensität und die Schmerzinterferenz von Kreuzschmerzen im Laufe der Zeit verglichen. Zur Messung wurde ein Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) verwendet.

Das BPI-SF-Instrument besteht aus fünfzehn Fragen, mit denen die Intensität, der Ort des Schmerzes, die Schmerzbehandlung, die Wirksamkeit der Behandlung und die Beeinträchtigung von Funktionen durch den Schmerz gemessen werden. Die Schmerzempfindlichkeit wurde mit Hilfe quantitativer sensorischer Tests gemessen. Die Gruppe, die mit der Scrambler-Therapie behandelt wurde, gab nach drei Wochen an, dass ihre

„schlimmsten“ Schmerzen deutlich zurückgegangen sind, ebenso wie ihr Störungswert. Dies deutet darauf hin, dass die Scrambler-Therapie durch Veränderung der Prozesse, die einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit zugrunde liegen, die Schmerzintensität und die Störungen bei Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen verringern kann (147).

Im Jahr 2018 wurde eine Studie mit Patienten durchgeführt, die an postherpetischer Neuralgie litten. Diese Patienten wurden zehn Tage lang mit der Scrambler-Therapie behandelt, wobei täglich eine dreißigminütige Sitzung stattfand. Die Schmerzwerte wurden täglich vor der Behandlung und nach der Sitzung gemessen. Die Patienten berichteten über einen Rückgang der Schmerzen um 95 %. Der durchschnittliche Schmerzwert sank innerhalb eines Monats von 7,64 auf 0,42. Die Schmerzlinderung hielt auch noch nach zwei und drei Monaten an. Die maximale Schmerzlinderung wurde sogar in weniger als fünf Sitzungen erreicht. Die Studie zeigt, dass die Scrambler-Therapie eine vielversprechende Wirkung auf die postherpetische Neuralgie hat und dass die Schmerzlinderung anhaltend und rasch eintritt, ohne dass es zu Nebenwirkungen kommt (149). Bisher wurden keine direkten Studien durchgeführt, in denen die Scrambler-Therapie mit implantierten Geräten (intrathekale Morphinpumpe und Rückenmarkstimulator) verglichen wurde. Es ist jedoch zu bedenken, dass die implantierten Geräte höchstens eine fünfzigprozentige Schmerzlinderung bewirken (204). Außerdem sind invasive Verfahren erforderlich, die das Risiko von Infektionen und anderen chirurgischen und technischen Problemen erhöhen. Es gibt auch eine Minderheit von Personen, die zunächst wirksam behandelt werden, dann aber verlangen, dass die implantierte Technologie wieder entfernt wird, wenn die Schmerzen wieder auftreten. Es liegt auf der Hand, dass Patienten die Möglichkeit der Scrambler-Therapie erhalten sollten, bevor sie die chirurgische Implantation eines kostspieligen Geräts in Erwägung ziehen. Dies sollte Teil der Routine für diese Behandlungen sein.



KAPITEL 12

Calmare Scrambler- Therapie© - Anwendungsbereich In Deutschland

EINFÜHRUNG

Aktuellen Erhebungen zufolge ist einer von fünf Europäern (19 %) von chronischen Schmerzen betroffen. Diese Zahl wird viele Menschen schockieren, aber für Menschen mit chronischen Schmerzen ist diese Tatsache noch erschreckender. Viele Menschen sind gezwungen, die furchtbare Last chronischer Schmerzen jeden Tag allein zu tragen. Auch wenn wir nicht in der Lage sind, ihr Leiden nachzuempfinden, können wir doch mit ihnen mitfühlen und verstehen, welche Auswirkungen chronische Schmerzen auf das Leben der Menschen und die Wirtschaft insgesamt haben. Obwohl bereits Anstrengungen unternommen wurden, um das Problem zu lösen, haben sie bisher nur uneinheitliche Ergebnisse gebracht. In Europa ist der Zugang zu Schmerztherapien in den einzelnen Ländern und auch innerhalb der einzelnen Länder sehr unterschiedlich. Darüber hinaus gibt es viele andere Arten von Schmerzbehandlungsdiensten, die ohne weiteres verfügbar sind. Die derzeitigen Kosten der chronischen Schmerzen für die europäische Wirtschaft sind hoch und in einigen Fällen nicht tragbar.

Es wird erwartet, dass die Kosten für das Leiden an Schmerzen aufgrund von Variablen wie der beschleunigten Alterung der Bevölkerung steigen werden. Die Nachfrage nach wirtschaftlicher Effizienz war noch nie so groß wie heute, da die Auswirkungen der globalen Finanzkatastrophe in Europa noch immer zu spüren sind. Die Bevölkerung Europas und seine Wirtschaft stehen vor einer großen Herausforderung durch chronische Schmerzen, die mit dem Älterwerden der Bevölkerung nur noch schlimmer werden. In einer 2006 in ganz Europa durchgeführten Umfrage gab jeder fünfte Teilnehmer an, unter chronischen Schmerzen zu leiden, die meisten davon seit mehr als zwei Jahren, einige sogar seit zwanzig Jahren oder länger (205).

Europa zahlt einen hohen Preis für chronische Schmerzen. Schmerzen betreffen nicht nur die Betroffenen und ihre Familien. Chronische Schmerzen kosten Europa Hunderte von Milliarden Euro, d. h. 1,5 % bis 3 % des BIP (206,207) in ganz Europa (208). Chronische Schmerzen haben erhebliche direkte finanzielle Auswirkungen auf die Gesundheitssysteme. Der größte Anteil an den Kosten des Gesundheitssystems wird auf 187 Millionen Euro für Belgien (209), über 1,6 Milliarden Pfund (1,9 Milliarden Euro) für das Vereinigte Königreich (210) und 368 Millionen Dollar (289 Millionen Euro) für die Niederlande (211) geschätzt und wird für die Konsultation von Fachärzten ausgegeben. Eine neue Erhebung wurde im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Spanien, Italien und Deutschland durchgeführt. Demnach haben 93 Prozent der Befragten im letzten Monat einen Arzt wegen chronischer Schmerzen aufgesucht.

In den letzten sechs Monaten suchten die Betroffenen im Durchschnitt dreizehn Mal einen Arzt wegen starker Schmerzen auf.

Darüber hinaus mussten in den letzten sechs Monaten 25 Prozent der Personen mit starken Schmerzen eine Notaufnahme aufsuchen, wovon fast 22 Prozent von ihnen wegen einer unwirksamen und unangemessenen Schmerzbehandlung und -therapie ins Krankenhaus eingeliefert werden mussten. Dies führt häufig zu wiederholten Arztbesuchen oder zur Überweisung an einen Spezialisten (207,212). Im Folgenden werden einige der in Deutsch-

land angewandten Methoden zur Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen beschrieben

BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

ORALE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Zunächst werden die Bedürfnisse der einzelnen Patienten ermittelt. Bei Bedarf werden zwei oder mehr Medikamente kombiniert. Die Phase der Dosisanpassung der Medikamente erfordert persönliche Sorgfalt und Geduld. Wie in diesem Buch bereits mehrfach erwähnt, können orale Medikamente einige Nebenwirkungen haben, die die Dosisanpassung erschweren.

INVASIVE THERAPIE BEI SCHMERZEN

Diese Therapie wird meist mit Hilfe von Injektionen durchgeführt. In dieser Gruppe von Therapien können die folgenden Methoden eingesetzt werden:

- Epiduralanästhesie
- Sympathikus-Block
- Plexus-Block
- Therapeutische Lokalanästhesie

Ob diese Therapien für den Patienten in Frage kommen, wird zunächst in einem ausführlichen Vorgespräch geklärt. Wie bereits erwähnt, gibt es viele Patienten, die auch auf diese invasiven Therapien nicht ansprechen.

PSYCHOSOMATISCHE PRIMÄRPFLEGE ***(klientenzentrierte Therapie)***

Da es einen Zusammenhang zwischen Schmerzen, Hilflosigkeit, Aggression, Angst und Depression gibt und diese Faktoren das tägliche Leben von Menschen mit chronischen Schmerzen

oft stark beeinträchtigen, können diese Einschränkungen zu den Schmerzen beitragen. Schmerzen können durch diese Einschränkungen mitverursacht werden. Im Rahmen der psychologischen Schmerztherapie sprechen die Ärzte mit den Patienten, um herauszufinden, was ihre Schmerzen verursacht, welche Probleme sie hervorrufen und welche Faktoren sie beeinflussen. Auch Sitzungen mit Psychotherapeuten/Psychiatern sind möglich. Diese Sitzungen helfen jedoch nicht, die Schmerzen zu lindern.

PHYSIOTHERAPIE

Häufig wird Physiotherapie oder medizinische Kräftigungstherapie wie spezielle Trainingsgeräte oder Sporttherapie eingesetzt, um die Intensität chronischer Schmerzen zu verringern. Dies ist in der Regel zeitaufwendig und kostet den Patienten viel Kraft.

AKUPUNKTUR

Eine weitere in Deutschland weit verbreitete Therapie ist die Akupunktur. Diese Therapie kann reparieren oder lindern, was aus dem Gleichgewicht geraten ist, aber sie kann nicht wiederherstellen, was bereits zerstört wurde. Die Akupunktur ist ein Therapieverfahren mit theoretischen und philosophischen Ursprüngen in der 2000 Jahre alten traditionellen chinesischen Medizin. Die Akupunkturpunkte sind sorgfältig in so genannten Meridianen angeordnet, die die Lebenskraft, im Chinesischen „Qi“ genannt, und die beiden gegensätzlichen Komponenten YIN und YANG ins Gleichgewicht bringen. Die Akupunktur erfreut sich in den westlichen Ländern zunehmender Beliebtheit, insbesondere bei der Behandlung von Schmerzen, Allergien und psychosomatischen Erkrankungen und Störungen. In Deutschland ist die Akupunktur eine Behandlungsmethode, die ergänzend oder anstelle der biomedizinischen Wissenschaft eingesetzt wird. Allerdings wird bei chronischen Schmerzpatienten oft keine Schmerzlinderung erreicht.

TRANSKUTANE ELEKTRISCHE NERVENSTIMULATION (TENS)

Das TENS-Gerät nutzt ebenfalls Strom, um die Nerven und die Muskeln zu stimulieren. Die Elektroden werden auf der Haut angebracht, und das Gefühl, das TENS erzeugt, wird meist als Kribbeln oder Prickeln wahrgenommen. Das Gerät wirkt sich auf die Nerven so aus, dass die Schmerzwahrnehmung im Gehirn entweder blockiert oder verringert wird. Da das TENS-Gerät jedoch eine hohe Stromstärke verwendet, kann seine Anwendung aufgrund der Muskelkontraktion zu mehr Schmerzen führen. Anstatt Schmerzen zu lindern, werden TENS-Geräte für Patienten mit chronischen Schmerzen manchmal zu einer Quelle von Unbehagen.

DIE NOTWENDIGKEIT DER CALMARE SCRAMBLER-THERAPIE©

Trotz der vielen Behandlungsmöglichkeiten für chronische Schmerzen gibt es in Deutschland immer noch eine große Lücke in der Schmerzbehandlung. Wir haben diese Lücke in der Schmerzbehandlung erkannt und führen die Calmare© Scrambler Therapie zum ersten Mal in Deutschland ein, um Menschen, die seit langem unter chronischen Schmerzen leiden, zu einer deutlichen Linderung zu verhelfen.

Häufig gestellte Fragen

Was ist die Calmare Scrambler Therapie®?

Die **Calmare Scrambler Therapie®** ist ein von der FDA 510(k) zugelassenes und mit dem europäischen CE-Zeichen zertifiziertes, computergestütztes, patentiertes medizinisches Gerät, das eine nicht-invasive Elektroanalgesie anwendet, indem es Reize von geringer Intensität (max. 0,005 Ampere) abgibt, welche anschließend von fünf künstlich erzeugten Neuronen „Informationspakete“ generiert, die von einem Algorithmus als patientenspezifische „Nicht-Schmerz-Signale“ erkannt werden, die über fünf unabhängige Kanäle mithilfe von Einweg-Oberflächenelektroden auf der Haut (wie EKG-Elektroden) an die C-Faser-Schmerzrezeptoren übertragen werden.

Die Übertragung der „Nicht-Schmerz-Signale“ führt zu einer sofortigen analgetischen Wirkung, die in der Lage ist, den Schmerz in Echtzeit vollständig zu beseitigen. Die Calmare Scrambler Therapie® nutzt künstliche Neuronen, um 16 verschiedene Arten von Nervenaktionspotenzialen zu synthetisieren und sie mithilfe spezifischer Algorithmen zu Sequenzen zusammenzusetzen, die patientenspezifische Behandlungsalgorithmen zur Schmerzreduzierung beziehungsweise -beseitigung bieten, indem sie chronische „Schmerz-Informationen“ durch künstliche „Nicht-Schmerz-Informationen“ ersetzen.

Bei der Platzierung der Elektroden muss die Methode zur Identifizierung der zu behandelnden Schmerzbereiche genauestens eingehalten werden. Wenn die Behandlung korrekt durchgeführt wird, kann der Schmerz normalerweise in Echtzeit auf null reduziert (oder sehr nahe an null) werden – unabhängig von der ursprünglichen Intensität und der Pathologie, die ihn verursacht hat.

Ist die Calmare Scrambler Therapy® dasselbe wie die transkutane Nervenstimulation (TENS / TNS)?

Nein. Die Calmare Scrambler Therapie® ist einzigartig und unterscheidet sich stark von der TENS / TNS, die normalerweise über die Gate-Theorie der Blockierung von Schmerzen durch elektrische Stimulation der großen Nervenfasern funktioniert. Calmare Scrambler Therapie® ist das einzige medizinische Gerät, das bevorzugt die für chronische Schmerzen verantwortlichen Nerven stimuliert, das heißt die kleinen C-Faser-Nerven. Die Calmare Scrambler Therapie® stimuliert die C-Fasern durch den Einsatz künstlicher Neuronen und ist in der Lage, dem Gehirn Signale wie „kein Schmerz“ zu übermitteln.

Die meisten Patienten erfahren bereits bei der ersten Behandlung eine deutliche Schmerzlinderung.

Bei fortschreitenden Behandlungen wird das Gehirn durch neuronale Plastizität buchstäblich neu verdrahtet. Die meisten Patienten erleben eine deutliche Verringerung oder Abwesenheit ihrer Schmerzen für drei bis zwölf Monate oder länger.

Verbessert die Calmare Scrambler Therapie® die Schmerzen aufgrund einer Placebo-Reaktion?

Nein. Obwohl die Erwartung des Patienten auf eine positive Reaktion oft zu einer Verbesserung der Symptome bei allen Behandlungen (Medikamente, Injektionen, Therapie, Operation usw.) führt.

Das typische Ausmaß der Verbesserung bei einer Placebo-Antwort liegt in der Regel zwischen 20 und 40 Prozent und ist in der Regel nicht von Dauer.

Die Calmare Scrambler Therapie® (CST) führt zu einer über 80-prozentigen Verbesserung, was nicht mit einer einfachen Placebo-Behandlung vergleichbar ist. Darüber hinaus haben kontrollierte Studien, in denen die OST mit der Scheintherapie (Therapie mit Stimulation ohne Scrambler) verglichen wurde, die überlegene Wirksamkeit der Calmare Scrambler Therapie® gezeigt.

Wie funktioniert die Calmare Scrambler Therapie®?

Die Calmare Scrambler Therapie® liefert korrigierende bioelektrische Codeinformationen durch die

peripheren Nerven in das Rückenmark und das zentrale Nervensystem. Diese neuen künstlichen

„Nicht-Schmerz-Codes“ programmieren das Gehirn so um, dass es einen „Nicht-Schmerz-Code“ als real und selbst erzeugt ansieht und dadurch die alten chronischen Schmerzsignale abschaltet.

Im Laufe von zehn (35-45 Minuten) Behandlungssitzungen wird das Gehirn durch neuronale Plastizität neu gebootet (umgebaut) und das chronische Schmerzsignal wird ausgeschaltet.

Wie wirksam ist die Calmare Scrambler Therapie®?

Viele patientenspezifische Faktoren bestimmen, wie schnell eine Schmerzlinderung eintritt.

Die meisten Patienten erleben eine deutliche Verringerung oder völlige Abwesenheit ihrer Schmerzen während der ersten Behandlungssitzung. Die Schmerzlinderung kann einige Stunden oder länger nach der ersten Behandlungssitzung anhalten. Bei den nachfolgenden Behandlungen, bei denen das Gehirn neu gestartet (umtrainiert) wird, hält die Schmerzlinderung immer länger an.

Nach einem typischen Behandlungszyklus von zehn Sitzungen wird der Schmerz, in vielen Fällen für mehr als drei Monate oder sogar ein Jahr, gelindert.

Bei einigen Patienten können die Schmerzen allmählich wieder auftreten, aber Auffrischungsbehandlungen mit 1-3 Sitzungen sorgen in der Regel für eine anhaltende, langfristige Schmerzlinderung. Auf der Grundlage zahlreicher klinischer und Forschungsstudien (siehe Abschnitt Forschungsstudien) ist die Calmare Scrambler Therapie® bei über 80 Prozent der Patienten, die wegen neuropathischer Schmerzen behandelt werden, wirksam.

Wie hoch ist die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen?

Die meisten Patienten benötigen zehn Behandlungssitzungen (35-45 Minuten pro Sitzung), um ihre Schmerzen deutlich zu reduzieren oder zu beseitigen. Je nach patientenspezifischen Faktoren können mehr oder weniger Sitzungen erforderlich sein. Die Patienten erleben oft schon während der ersten Behandlungssitzung der Calmare Scrambler Therapie® eine deutliche Verringerung oder völlige Beseitigung ihrer neuropathischen Schmerzen. Die Schmerzlinderung kann bereits nach der ersten Behandlungssitzung für mehrere Stunden anhalten.

Bei den nachfolgenden Behandlungen, bei denen das Gehirn neu gestartet (retrainiert) wird, hält die Schmerzlinderung immer länger an, um nach einem typischen Behandlungszyklus von zehn Sitzungen eine Linderung der Schmerzen von bis zu einem Jahr zu erreichen.

Treten die Beschwerden wieder allmählich auf, so sind Auffrischungsbehandlungen von ein bis drei Sitzungen meistens erfolgreich, um eine langfristige Schmerzlinderung zu erzielen.

Welche Schmerzzustände werden mit der Calmare Scrambler Therapie® behandelt?

Die Calmare Scrambler Therapie® behandelt eine Vielzahl von neuropathischen Schmerzen (Nervenschmerzen) darunter:

- Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (Cipn)
- Chronische Krebschmerzen
- Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) / Sympathische Reflexdystrophie (RSD) / Morbus Sudeck
- Diabetische Neuropathie
- Syndrom der gescheiterten Rückenoperation (Failed Back Surgery Syndrom)
- Chronische Ischialgie
- Zervikale / Lumbale Radikulopathie (eingeklemmte Nerven)
- Gürtelrose / Postherpetische Neuralgie (PHN)
- Phantomschmerz
- Trigeminusneuralgie
- Andere neuropathische Schmerzen
- Brachialplexus-Neuropathische Schmerzen

Welche Schmerzmerkmale begünstigen längere „schmerzfreie“ Perioden?

Es gibt viele patientenspezifische Faktoren, die das Ausmaß und die Dauer der Schmerzlinderung bestimmen können. Im Allgemeinen handelt es sich um Neuropathien (Nervenschäden), bei denen die Gewebeschäden stabilisiert sind und keine neuen Ent-

zündungen auftreten, oder um neue Schäden, die durch wiederkehrende Nervenverletzungen oder fortschreitende Grunderkrankungen oder andere Pathologien ausgelöst werden.

In stabilen Fällen kann der gesamte Therapiezyklus (zehn Sitzungen) sehr wirksam sein. Dies zeigt sich häufig bei Ischias-Beschwerden, bei denen die Operation als erfolgreich angesehen wird, die Schmerzen jedoch bestehen bleiben. In diesen Fällen kann ein kompletter Behandlungszyklus von zehn Behandlungen (35-45 Minuten) nach der Operation oft die verbleibenden neuropathischen Schmerzen lindern.

Gibt es Schmerzzustände, die möglicherweise nicht so gut auf die Calmare Scrambler Therapie® ansprechen?

Ja. Die Calmare Scrambler Therapie® ist nicht so effektiv bei nicht-neuropathischen (nicht Nerven bedingten) Schmerzen, wie zum Beispiel arthritischen Schmerzen oder Gelenkschmerzen. Außerdem ist die Calmare Scrambler Therapie® nicht so wirksam bei anhaltenden Nervenverletzungen oder Nervenschäden aufgrund aktiver Krankheitszustände wie schlecht kontrollierter Diabetes (HBA1 c > 7) oder wenn ein aktiver medizinischer Zustand eine fortschreitende Nervenverletzung/-schädigung verursacht.

Gibt es Gründe, warum jemand die Calmare Scrambler Therapie® nicht anwenden kann?

Ja. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit implantierten Geräten wie:

- Herzschrittmachern
- Defibrillatoren
- Rückenmark-Stimulatoren oder Tiefenhirn-Stimulatoren

Patienten, die in den letzten zwölf Monaten mit Ketamin behandelt wurden, erfahren möglicherweise keine „ausreichende“ Linderung ihrer neuropathischen Schmerzen durch die Calmare Scrambler Therapie®

Darüber hinaus ist die Calmare Scrambler Therapie® bei Patienten, die Medikamente einnehmen, welche die Nervenübertragung unterdrücken, möglicherweise nicht so wirksam. Zu den Medikamenten der neuropathischen Schmerz-Behandlung oder zur Behandlung von Krampfanfällen und Antiepileptika zählen beispielsweise:

- Lyrica (Pregabalin)
- Neurontin (Gabapentin)
- Amytriptilin

In diesen Fällen ist es möglich, dass mehr Behandlungen als die üblichen zehn Einheiten erforderlich sind. Vor Beginn der Therapie sollten diese Medikamente abgesetzt werden. Gerne besprechen wir dies persönlich mit Ihnen und arbeiten mit Ihrem behandelnden Arzt zusammen.

Ist die Calmare Scrambler Therapie® schmerzhaft?

Nein, die Calmare Scrambler Therapie® ist schmerzfrei. Während der Behandlung wird die Stimulation oft als ein „Summen“, „Klopfen“ oder manchmal als „Kribbeln“ beschrieben.

Im weiteren Verlauf der Behandlung, bei der die übertragenen Signale moduliert und fein abgestimmt werden, werden diese Empfindungen oft durch unterschiedliche Gefühle ersetzt, die meistens als „angenehmes Gefühl“ beschrieben werden.

Gibt es unerwünschte Wirkungen der Calmare Scrambler Therapie® und ist sie sicher?

Die Calmare Scrambler Therapie® ist sicher und Nebenwirkungen sind unbekannt.

Diese Behandlung wird in den USA bereits seit mehreren Jahren eingesetzt und wurde von der FDA zugelassen. Außerdem wird diese Therapie in Europa seit mehr als 15 Jahren erfolgreich und ohne Nebenwirkungen angewendet. Sie wird derzeit von großen akademischen und medizinischen Zentren wie

dem **MD Anderson Cancer Center**, den **Mayo-Kliniken** und -Krankenhäusern, der **Johns Hopkins University**, dem **Walter Reed Army Medical Center** und vielen anderen akademisch-medizinischen Zentren eingesetzt.

Warum heißt das Verfahren Calmare Scrambler Therapy®?

Die Calmare Scrambler Therapie® wurde ursprünglich von Professor Giuseppe Marineo entwickelt, einem italienischen Neurowissenschaftler am Zentrum für Schmerztherapie der Tor-Vergetta University Medical in Rom. Dr. Marineo nannte das Gerät ursprünglich „Calmare“, was auf Italienisch „ruhig“ bedeutet. Er benannte es in Scrambler-Therapie® um, weil diese Therapie Schmerzsignale in „Nicht-Schmerz-Signale“ umwandelt, die das Gehirn erlernt.

Wie hoch sind die Kosten?

Die Kosten für einen klassischen Therapieblock (zehn Einheiten) betragen derzeit im Jahr 2022 1.600 Euro. Ein Beratungsgespräch vor Ort wird mit 100 Euro pauschal berechnet. Sollten Sie sich nach diesem Gespräch für die Durchführung der Therapie im **Medicenter Baiersbronn** entscheiden, so werden diese mit den Kosten der Therapie verrechnet. Gerne führen wir ein kurzes Beratungsgespräch in deutscher oder englischer Sprache telefonisch durch. Hier versuchen wir Ihre Fragen bereits vorab zu beantworten.

Übernimmt die Krankenkasse die Kosten der Behandlung?

Bei gesetzlichen Kassenpatienten wird die Therapie leider nicht übernommen.

In diesem Falle stellt unsere Therapie eine Selbstzahlerleistung dar. Privatversicherte erhalten eine Rechnung nach aktueller Gebührenordnung, welche dann ganz oder teilweise, abhängig von Ihrem Tarif, erstattungsfähig ist.

Wer hat die Ausbildung des Anwenderteams im Medicenter Baiersbronn durchgeführt?

Markus Seuthe hat ein privates Intensivstudium unter Dr. Michael Cooney absolviert.

Auch hatten wir die Ehre, Dr. Cooney persönlich im Medicenter Baiersbronn begrüßen zu dürfen.

Dr. Cooney ist weltweit, neben Dr. D'Amato, der erfahrenste Anwender dieser innovativen Therapie.

Dr. Michael Cooney betreibt seit zwölf Jahren ein Scrambler-Calmare-Therapie®-Zentrum in der Nähe von New York und hat mehrere tausend Schmerzpatienten erfolgreich behandelt.

Dr. Cooney steht uns weiterhin beratend zur Seite. Bei komplexen Fällen können wir durch eine direkte Konsultation auf das Fachwissen von Dr. Cooney zurückgreifen.

Wie erkenne ich, ob diese Therapie für mich wirksam ist?

Die Wirksamkeit der Therapie stellt sich innerhalb von vier bis fünf Behandlungen ein.

Sollte hier keinerlei Schmerzreduktion erfolgen, so ist davon auszugehen, dass der Schmerz durch die Scrambler Calmare Therapie® nicht nachhaltig beeinflusst werden kann. In diesem Fall wird die Therapie nicht weiter fortgesetzt.

Muss ich vor Ort bleiben?

Ja, da die Behandlung zusammenhängend an zwölf Tagen durchgeführt wird. Die Behandlung erfolgt in zwei mal fünf Tageseinheiten. Viele unserer Patienten kommen aus ganz Deutschland und aus dem deutschsprachigen Ausland. Auch durften wir bereits Patienten aus Frankreich, Dänemark, den Niederlanden und Belgien auf Ihrem Weg zur Schmerzfreiheit begleiten.

Wir verfügen über gute Kontakte zu privaten Vermietern und Gasthäusern sowie Hotels und können gerne bei der Suche nach einer Unterkunft behilflich sein.

Quellen:

1. Zelaya CE, Dahlhamer JM, Lucas JW, Connor EM. Chronic Pain and High-impact Chronic Pain Among U.S. Adults, 2019 [Internet]. National Center for Health Statistics; 2020 Nov. Report No.: 390. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db390-H.pdf>
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976–82.
3. Yang D, Jacobson A, Meerschaert KA, Sifakis JJ, Wu M, Chen X, et al. Nociceptor neurons direct goblet cells via a CGRP-RAMP1 axis to drive mucus production and gut barrier protection. *Cell*. 2022 Oct 27;185(22):4190–4205.e25.
4. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya, C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Sep 14;67(36):1001–6.
5. Fillingim RB. Individual Differences in Pain: Understanding the Mosaic that Makes Pain Personal. *Pain*. 2017 Apr;158(Suppl 1):S11–8.
6. Butler DS, Moseley GL. *Explain Pain 2nd Edn*. Noigroup Publications; 2013. 136 p.
7. Xiao Q, Zhu Y, Luo W bo. Experiencing Physical Pain Leads to More Sympathetic Moral Judgments. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 23];10(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4605675/>

8. Garland EL. Pain Processing in the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathways. *Prim Care*. 2012 Sep;39(3):561–71.
9. National Academy of Sciences. Research Briefings [Internet]. 1985 [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www.nap.edu/read/19257/chapter/3>
10. Institute of Medicine. The Anatomy and Physiology of Pain [Internet]. Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D, editors. Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives. National Academies Press (US); 1987 [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219252/>
11. Świeboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2013 Dec 30;0(1):2–7.
12. Light AR, Lee S. 5.24 - Spinal Cord Physiology of Nociception. In: Masland RH, Albright TD, Albright TD, Masland RH, Dallos P, Oertel D, et al., editors. *The Senses: A Comprehensive Reference* [Internet]. New York: Academic Press; 2008 [cited 2022 Nov 24]. p. 311–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B97801237088090001651>
13. Sheikh NK, Dua A. Neuroanatomy, Substantia Gelatinosa. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Nov 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551522/>
14. Bisgaard H, Kristensen JK. Leukotriene B4 produces hyperalgesia in humans. *Prostaglandins*. 1985 Nov;30(5):791–7.
15. Juan H, Lembeck F. Action of peptides and other analgesic agents on paravascular pain receptors of the isolated perfused rabbit ear. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1974;283(2):151–64.
16. Keele CA. Measurement of Responses to Chemically Induced Pain. In: *Ciba Foundation Symposium - Hormonal Factors in Carbohydrate Metabolism (Colloquia on Endocrinology)* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1966 [cited 2022 Nov 24].

p. 57–79. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470715338.ch4>

17. Erdös EG, Wilde AF. Bradykinin, Kallidin and Kallikrein. Springer Science & Business Media; 2013. 787 p.

18. Ferreira SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature New Biol.* 1972 Dec 13;240(102):200–3.

19. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* 1971 Jun 23;231(25):232–5.

20. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet Lond Engl.* 1999 May 8;353(9164):1610–5.

21. Clark WC. Sensory-decision theory analysis of the placebo effect on the criterion for pain and thermal sensitivity (d'). *J Abnorm Psychol.* 1969;74:363–71.

22. Feather BW, Chapman RC, Fisher SB. The Effect of a Placebo on the Perception of Painful Radiant Heat Stimuli. *Psychosom Med.* 1972 Jul;34(4):290–4.

23. Allan L, Siegel S. A Signal Detection Theory Analysis of the Placebo Effect. *Eval Health Prof.* 2003 Jan 1;25:410–20.

24. Matre D, Casey KL, Knardahl S. Placebo-induced changes in spinal cord pain processing. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2006 Jan 11;26(2):559–63.

25. von Bernhardt R, Bernhardt LE von, Eugenin J. What Is Neural Plasticity? *Adv Exp Med Biol.* 2017;1015:1–15.

26. Campbell JN, Meyer RA, LaMotte RH. Sensitization of myelinated nociceptive afferents that innervate monkey hand. *J Neurophysiol.* 1979 Nov;42(6):1669–79.

27. Gybels J, Handwerker HO, Van Hees J. A comparison between the discharges of human nociceptive nerve fibres and the subject's ratings of his sensations. *J Physiol.* 1979 Jul;292:193–206.

28. LaMotte RH, Campbell JN. Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain. *J Neurophysiol.* 1978 Mar;41(2):509–28.
29. de TAKÁTS G. REFLEX DYSTROPHY OF THE EXTREMITIES. *Arch Surg.* 1937 May 1;34(5):939–66.
30. Livingston WK. *Pain Management.* New York: MacMillan; 1943.
31. Procacci P, Francini F, Zoppi M, Maresca M. Cutaneous pain threshold changes after sympathetic block in reflex dystrophies. *Pain.* 1975 Jun;1(2):167–75.
32. Devor M. The pathophysiology and anatomy of damaged nerve. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Text Book Pain* [Internet]. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1994 [cited 2022 Nov 25]. p. 49–64. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570572699855588736>
33. Roberts WJ. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain.* 1986 Mar;24(3):297–311.
34. Kellgren JH. Observations on referred pain arising from muscles. *Clin Sci.* 1938;3:175–90.
35. Simons DG, Travell JG. Myofascial origins of low back pain. 1. Principles of diagnosis and treatment. *Postgrad Med.* 1983 Feb;73(2):66, 68–70, 73 passim.
36. Lembeck F. Sir Thomas Lewis's nocifensor system, histamine and substance-P-containing primary afferent nerves. *Trends Neurosci.* 1983 Jan 1;6:106–8.
37. Farrell MJ, Laird AR, Egan GF. Brain activity associated with painfully hot stimuli applied to the upper limb: A meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2005 Apr 21;25(1):129–39.
38. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002 May;46(5):1333–43.

39. Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):613–23.
40. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain.* 1995 Nov;63(2):225–36.
41. Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, et al. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain.* 1995;63:55–64.
42. Moisset X, Bouhassira D. Brain imaging of neuropathic pain. *NeuroImage.* 2007;37 Suppl 1:S80-88.
43. Youssef AM, Gustin SM, Nash PG, Reeves JM, Petersen ET, Peck CC, et al. Differential brain activity in subjects with painful trigeminal neuropathy and painful temporomandibular disorder. *Pain.* 2014 Mar;155(3):467–75.
44. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer.* 2017 Feb 16;3:17002.
45. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain.* 2019 Jan;160(1):53–9.
46. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 23;1(1):CD007076.
47. Häuser W, Wolfe F, Henningsen P, Schmutzger G, Brähler E, Hinz A. Untying chronic pain: prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population - a cross-sectional survey. *BMC Public Health.* 2014 Apr 13;14:352.

48. Abbott CA, Malik RA, van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2220–4.
49. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc*. 2006 Apr;81(4 Suppl):S3-11.
50. Nyström B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett*. 1981 Dec 11;27(2):211–6.
51. Torebjörk HE, Ochoa JL, McCann FV. Paresthesiae: abnormal impulse generation in sensory nerve fibres in man. *Acta Physiol Scand*. 1979 Apr;105(4):518–20.
52. Novakovic SD, Tzoumaka E, McGivern JG, Haraguchi M, Sangameswaran M, Gogas KR, et al. Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* [Internet]. 1998 Mar 15 [cited 2022 Nov 26];18(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9482802/>
53. Koltzenburg M, Lundberg LER, Torebjörk EH. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain*. 1992 Nov;51(2):207–19.
54. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE. Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain*. 1988 Jan;32(1):89–94.
- 55.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*. 1993 Mar;52(3):259–85.
56. Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ, Frenk H. Intrathecal treatment with dextrorphan or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res*. 1993 Mar 5;605(1):164–8.

57. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain*. 1996 Feb;64(2):283–91.
58. Eide PK, Jørum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*. 1994 Sep;58(3):347–54.
59. Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery*. 1995 Dec;37(6):1080–7.
60. Eide PK, Stubhaug A, Øye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1995 May;61(2):221–8.
61. Wall PD, Devor M. The effect of peripheral nerve injury on dorsal root potentials and on transmission of afferent signals into the spinal cord. *Brain Res*. 1981 Mar 23;209(1):95–111.
62. Mao J, Price DD, Zhu j, Lu J, Mayer DJ. The inhibition of nitric oxide-activated poly(ADP-ribose) synthetase attenuates transsynaptic alteration of spinal cord dorsal horn neurons and neuropathic pain in the rat. *Pain* [Internet]. 1997 Sep [cited 2022 Nov 26];72(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9313276/>
63. Woolf CJ. Molecular signals responsible for the reorganization of the synaptic circuitry of the dorsal horn after peripheral nerve injury : The mechanisms of tactile allodynia. In *molecular neurobiology of pain*. *Prog Pain Res Manag*. 1997;9:171–200.
64. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*. 1992 Jan 2;355(6355):75–8.

65. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1153–69.
66. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007 Dec 5;132(3):237–51.
67. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328–35.
68. Tan T, Barry P, Reken S, Baker M, Guideline Development Group. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010 Mar 24;340:c1079.
69. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
70. Finnerup NB, Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? *Pain Manag*. 2016;6(1):1–3.
71. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162–73.
72. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007 Sep;14(9):952–70.
73. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013 Nov;154(11):2249–61.

74. Mekhail NA, Mathews M, Nageeb F, Guirguis M, Mekhail MN, Cheng J. Retrospective review of 707 cases of spinal cord stimulation: indications and complications. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2011;11(2):148–53.
75. Eldabe S, Buchser E, Duarte RV. Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature. *Pain Med Malden Mass*. 2016 Feb;17(2):325–36.
76. The Lancet Public Health. Opioid overdose crisis: time for a radical rethink. *Lancet Public Health*. 2022 Mar 1;7(3):e195.
77. Courtwright DT. Preventing and Treating Narcotic Addiction--Century of Federal Drug Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2095–7.
78. Trickey E. Inside the Story of America's 19th-Century Opiate Addiction. *Smithsonian Magazine* [Internet]. 2018 Jan 4 [cited 2022 Nov 26]; Available from: <https://www.smithsonianmag.com/history/inside-story-americas-19th-century-opiate-addiction-180967673/>
79. ADAMS JFA. Substitutes for Opium in Chronic Diseases. *Boston Med Surg J*. 1889 Oct 10;121(15):351–6.
80. Terry CE. THE HARRISON ANTI-NARCOTIC ACT. *Am J Public Health N Y N* 1912. 1915 Jun;5(6):518.
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers and other drugs among women--United States, 1999-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Jul 5;62(26):537–42.
82. Chen LH. Drug-poisoning Deaths Involving Opioid Analgesics: United States, 1999-2011 Key findings. [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db166.htm>
83. Meldrum ML. The Ongoing Opioid Prescription Epidemic: Historical Context. *Am J Public Health*. 2016 Aug;106(8):1365–6.

84. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1985 Fall-1986 Winter;5(1-2):163-73.
85. Max MB. Improving outcomes of analgesic treatment: is education enough? *Ann Intern Med*. 1990 Dec 1;113(11):885-9.
86. Tompkins DA, Hobelmann JG, Compton P. Providing chronic pain management in the “Fifth Vital Sign” Era: Historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Apr 1;173 Suppl 1(Suppl 1):S11-21.
87. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med*. 1980 Jan 10;302(2):123.
88. Van Zee A. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *Am J Public Health*. 2009 Feb;99(2):221-7.
89. Persaud N. Will the new opioid guidelines harm more people than they help? *Can Fam Physician*. 2018 Feb;64(2):102-4.
90. Purdue And The OxyContin Files [Internet]. Kaiser Health News. 2018 [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://khn.org/news/purdue-and-the-oxycontin-files/>
91. Oxycodone and oxycontin. *Med Lett Drugs Ther*. 2001 Sep 17;43(1113):80-1.
92. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Nov;26(5):1026-48.
93. Rischitelli DG, Karbowicz SH. Safety and efficacy of controlled-release oxycodone: a systematic literature review. *Pharmacotherapy*. 2002 Jul;22(7):898-904.
94. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, Wild J, Iwan T, Swanton RE, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in

patients with chronic back pain. *Clin J Pain*. 1999 Sep;15(3):179–83.

95. Baker DW. History of The Joint Commission’s Pain Standards: Lessons for Today’s Prescription Opioid Epidemic. *JAMA*. 2017 Mar 21;317(11):1117–8.

96. Guy GP. Vital Signs: Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 27];66. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6626a4.htm>

97. Hall AJ, Logan JE, Toblin RL, Kaplan JA, Kraner JC, Bixler D, et al. Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities. *JAMA*. 2008 Dec 10;300(22):2613–20.

98. Cicero TJ, Surratt H, Inciardi JA, Munoz A. Relationship between therapeutic use and abuse of opioid analgesics in rural, suburban, and urban locations in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Aug;16(8):827–40.

99. Compton WM, Volkow ND. Abuse of prescription drugs and the risk of addiction. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Jun;83 Suppl 1:S4–7.

100. Calcaterra S, Glanz J, Binswanger IA. National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose deaths: 1999-2009. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Aug 1;131(3):263–70.

101. CDC. U.S. Opioid Dispensing Rate Maps | Drug Overdose [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/rxrate-maps/index.html>

102. Statista. Pain conditions in Germany 2018 [Internet]. Statista. [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/976539/pain-conditions-by-age-in-germany/>

103. Miller G. Is pharma running out of brainy ideas? *Science*. 2010 Jul 30;329(5991):502–4.

104. Han B, Compton WM, Jones CM, Cai R. Nonmedical Prescription Opioid Use and Use Disorders Among Adults Aged 18 Through 64 Years in the United States, 2003-2013. *JAMA*. 2015 Oct 13;314(14):1468–78.
105. Chapman CR, Lipschitz DL, Angst MS, Chou R, Denisco RC, Donaldson GW, et al. Opioid Pharmacotherapy for Chronic Non-Cancer Pain in the United States: A Research Guideline for Developing an Evidence-Base. *J Pain*. 2010 Sep 1;11(9):807–29.
106. Stein C, Reinecke H, Sorgatz H. Opioid use in chronic non-cancer pain: guidelines revisited. *Curr Opin Anesthesiol*. 2010 Oct;23(5):598–601.
107. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*. 1965 Nov 19;150(3699):971–9.
108. Johnson MI, Walsh DM. Continued uncertainty of TENS' effectiveness for pain relief. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Jun;6(6):314–6.
109. Booth M. *Opium: a history*. 1st St. Martin's Griffin ed. New York: St. Martin's Griffin; 1999. 381 p.
110. Barron CJ, Moffett JAK, Potter M. Patient expectations of physiotherapy: definitions, concepts, and theories. *Physiother Theory Pract*. 2007;23(1):37–46.
111. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Nov 28];109(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034364/>
112. Hebb DO. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. Psychology Press; 2005. 423 p.
113. Nijs J, Meeus M, Cagnie B, Roussel NA, Dolphens M, Van Oosterwijck J, et al. A modern neuroscience approach to chronic spinal pain: combining pain neuroscience education with cognition-targeted motor control training. *Phys Ther*. 2014 May;94(5):730–8.

114. Katz J, Rosenbloom BN. The golden anniversary of Melzack and Wall's gate control theory of pain: Celebrating 50 years of pain research and management. *Pain Res Manag J Can Pain Soc.* 2015;20(6):285–6.
115. Mendell LM. Constructing and Deconstructing the Gate Theory of Pain. *Pain.* 2014 Feb;155(2):210–6.
116. Campbell TS, Johnson JA, Zernicke KA. Gate Control Theory of Pain. In: Gellman MD, editor. *Encyclopedia of Behavioral Medicine* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2022 Nov 28]. p. 914–6. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-39903-0_1134
117. Astokorki AHY, Mauger AR. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces exercise-induced perceived pain and improves endurance exercise performance. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117(3):483–92.
118. Khelemsky Y, Malhotra A, Gritsenko K. *Academic Pain Medicine: A Practical Guide to Rotations, Fellowship, and Beyond.* Springer; 2019. 377 p.
119. Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, et al. Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 [cited 2022 Nov 29]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556229/>
120. Fields HL. Central nervous system mechanisms of pain modulation. *Textb Pain* [Internet]. 1999 [cited 2022 Nov 29]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573105975311306112>
121. Melzack R, Wall PD. *Challenge of Pain.* 2nd ed. Penguin Books; 1996.
122. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci.* 1990 Mar;13(3):88–92.

123. Melzack R. Phantom limbs, the self and the brain (the D. O. Hebb Memorial Lecture). *Can Psychol Psychol Can.* 1989;30:1–16.
124. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ.* 2001 Dec;65(12):1378–82.
125. Martelli MF, Zasler ND, Bender MC, Nicholson K. Psychological, neuropsychological, and medical considerations in assessment and management of pain. *J Head Trauma Rehabil.* 2004;19(1):10–28.
126. Marineo G, Spaziani S, Sabato AF, Marotta F. Artificial neurons in oncological pain: the potential of Scrambler Therapy to modify a biological information. *Int Congr Ser.* 2003 Aug 1;1255:381–8.
127. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) [Internet]. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994 [cited 2022 Nov 29]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/publications/free-ebooks/classification-of-chronic-pain-second-edition-revised/>
128. Marineo G. Inside the Scrambler Therapy, a Noninvasive Treatment of Chronic Neuropathic and Cancer Pain: From the Gate Control Theory to the Active Principle of Information. *Integr Cancer Ther.* 2019 Apr 23;18:1534735419845143.
129. Shannon CE. A mathematical theory of communication. *Bell Syst Tech J.* 1948 Jul;27(3):379–423.
130. Marineo G. Untreatable pain resulting from abdominal cancer: new hope from biophysics? *JOP J Pancreas.* 2003 Jan;4(1):1–10.
131. Tomasello C, Pinto RM, Mennini C, Conicella E, Stoppa F, Raucci U. Scrambler therapy efficacy and safety for neuropathic pain correlated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adolescents: A preliminary study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Jul;65(7):e27064.

132. Marineo G, Iorno V, Gandini C, Moschini V, Smith TJ. Scrambler therapy may relieve chronic neuropathic pain more effectively than guideline-based drug management: results of a pilot, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2012 Jan;43(1):87–95.
133. Smith T, Chevillat AL, Loprinzi CL, Longo-Schoberlein D. Scrambler Therapy for the Treatment of Chronic Post-Mastectomy Pain (cPMP). *Cureus.* 2017 Jun 21;9(6):e1378.
134. Smith TJ, Auwaerter P, Knowlton A, Saylor D, McArthur J. Treatment of human immunodeficiency virus-related peripheral neuropathy with Scrambler Therapy: a case report. *Int J STD AIDS.* 2017 Feb;28(2):202–4.
135. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2016 Dec 15;18(1):20–30.
136. Zhuo M. Contribution of synaptic plasticity in the insular cortex to chronic pain. *Neuroscience.* 2016 Dec 3;338:220–9.
137. Vance CGT, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag.* 2014 May;4(3):197–209.
138. Delta International Services & Logistics. U.S. grants marketing approval for the new Scrambler Therapy® Technology ST-5A Medical Device for the non-invasive treatment of neuropathic and cancer pain (MDR 745/2017) [Internet]. [cited 2022 Dec 1]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/us-grants-marketing-approval-for-the-new-scrambler-therapy-technology-st-5a-medical-device-for-the-non-invasive-treatment-of-neuropathic-and-cancer-pain-mdr-7452017-301229199.html>
139. Gasser HS. The classification of nerve fibers. *Ohio J Sci.* 1941;41:145–59.
140. Sabato AF, Marineo G, Gatti A. Scrambler therapy. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71(7–8):479–82.

141. Ricci M, Pirotti S, Scarpi E, Burgio M, Maltoni M, Sansoni E, et al. Managing chronic pain: results from an open-label study using MC5-A Calmare® device. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2012 Feb;20(2):405–12.
142. Park HS, Sin WK, Kim HY, Moon JY, Park SY, Kim YC, et al. Scrambler Therapy for Patients with Cancer Pain - Case Series -. *Korean J Pain*. 2013 Jan;26(1):65–71.
143. Smith TJ, Coyne PJ, Parker GL, Dodson P, Ramakrishnan V. Pilot trial of a patient-specific cutaneous electrostimulation device (MC5-A Calmare®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Dec;40(6):883–91.
144. Coyne PJ, Wan W, Dodson P, Swainey C, Smith TJ. A trial of Scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013 Dec;27(4):359–64.
145. Pachman DR, Weisbrod BL, Seisler DK, Barton DL, Fee-Schroeder KC, Smith TJ, et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015 Apr;23(4):943–51.
146. Ghatak R, Nandi S, Bhakta A, Mandal G, Bandyopadhyay M, Kumar S. Prospective study of application of biological communication (cybernetics) in management of chronic low back pain – a preliminary report. :4.
147. Starkweather AR, Coyne P, Lyon DE, Elswick RK, An K, Sturgill J. Decreased low back pain intensity and differential gene expression following Calmare®: results from a double-blinded randomized sham-controlled study. *Res Nurs Health*. 2015 Feb;38(1):29–38.
148. Ko YK, Lee HY, Lee WY. Clinical Experiences on the Effect of Scrambler Therapy for Patients with Postherpetic Neuralgia. *Korean J Pain*. 2013 Jan;26(1):98–101.

149. Smith TJ, Marineo G. Treatment of Postherpetic Pain With Scrambler Therapy, a Patient-Specific Neurocutaneous Electrical Stimulation Device. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018 May;35(5):812–3.
150. Van Bodegraven Hof E a. M, Groeneweg GJ, Wesseldijk F, Huygen FJPM, Zijlstra FJ. Diagnostic criteria in patients with complex regional pain syndrome assessed in an out-patient clinic. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(7):894–9.
151. Botez SA, Herrmann DN. Sensory neuropathies, from symptoms to treatment. *Curr Opin Neurol*. 2010 Oct;23(5):502–8.
152. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2008 Jul;44(11):1507–15.
153. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med Malden Mass*. 2007;8(4):326–31.
154. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med Malden Mass*. 2013 Feb;14(2):180–229.
155. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*. 2003 May;103(1–2):199–207.
156. de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. 2007 May;129(1–2):12–20.
157. Henson P, Bruehl S. Complex regional pain syndrome: state of the art update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010 Apr;12(2):156–67.

158. Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev.* 2014 Mar;13(3):242–65.
159. Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011 Oct;50(10):1739–50.
160. Turner-Stokes L, Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance. *Clin Med.* 2011 Dec;11(6):596–600.
161. van Eijs F, Stanton-Hicks M, Van Zundert J, Faber CG, Lubenow TR, Mekhail N, et al. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 16. Complex regional pain syndrome. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 2011;11(1):70–87.
162. Bruhl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology.* 2010 Sep;113(3):713–25.
163. Raucci U, Tomasello C, Marri M, Salzano M, Gasparini A, Conicella E. Scrambler Therapy® MC-5A for Complex Regional Pain Syndrome: Case Reports. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 2016 Sep;16(7):E103-109.
164. Jin D mei, Xu Y, Geng D feng, Yan T bin. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jul;89(1):10–5.
165. Mirtha LT, Permatahati V. The Effectiveness of Aerobic Exercise in Improving Peripheral Nerve Functions in Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence Based Case Report. *Acta Medica Indones.* 2018 Jan;50(1):82–7.
166. Lee YS, Park MK, Park HS, Kim WJ. Scrambler therapy for the treatment of diabetic peripheral neuropathy pain. *Medicine (Baltimore).* 2019 May 17;98(20):e15695.
167. Kim C. Pathophysiology of Postherpetic Neuralgia. *J Korean Pain Soc.* 2016 Jun 10;17(Suppl):S13–6.

168. Galluzzi KE. Management strategies for herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Osteopath Assoc.* 2007 Mar;107(3 Suppl 1):S8–13.
169. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008 Jul;101(1):77–86.
170. Habighorst L. 2017 Global Year Against Pain After Surgery - International Association for the Study of Pain [Internet]. The Greater Kansas City Chapter of ASPMN | Nursing Network. [cited 2022 Dec 3]. Available from: <https://gkccaspmn.nursing-network.com/nursing-news/77961-2017-global-year-against-pain-after-surgery-international-association-for-the-study-of-pain>
171. Kashyap K, Vig S, Bhan S, Bhatnagar S. Scrambler therapy – A novel treatment approach for chronic postoperative pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020;36(2):276–8.
172. Fabro EAN, Bergmann A, Silva B do A e, Ribeiro ACP, Abrahão K de S, Ferreira MG da CL, et al. Post-mastectomy pain syndrome: Incidence and risks. *The Breast.* 2012 Jun 1;21(3):321–5.
173. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015 Jun;156(6):1003–7.
174. Shen J. Clinical manifestations and diagnosis of postmastectomy pain syndrome. UpToDate [Internet]. 2016; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-postmastectomy-pain-syndrome>
175. Bruce J, Thornton AJ, Scott NW, Marfizo S, Powell R, Johnston M, et al. Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br J Cancer.* 2012 Sep;107(6):937–46.
176. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and Factors Associated With Persistent Pain Following Breast Cancer Surgery. *JAMA.* 2009 Nov 11;302(18):1985–92.

177. Labrèze L, Dixmérias-Iskandar F, Monnin D, Bussières E, Delahaye E, Bernard D, et al. [Postmastectomy pain syndrome evidence based guidelines and decision trees]. *Bull Cancer (Paris)*. 2007 Mar;94(3):275–85.
178. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009 Aug;20(8):1420–33.
179. Von Roenn JH, Cleland CS, Gonin R, Hatfield AK, Pandya KJ. Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med*. 1993 Jul 15;119(2):121–6.
180. Zenz M, Zenz T, Tryba M, Strumpf M. Severe undertreatment of cancer pain: a 3-year survey of the German situation. *J Pain Symptom Manage*. 1995 Apr;10(3):187–91.
181. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008 Jan;19(1):5–7.
182. Li SL, Wang DX, Ma D. Epidural hematoma after neuraxial blockade: a retrospective report from China. *Anesth Analg*. 2010 Nov;111(5):1322–4.
183. Mertes N, Goeters C, Bantel C, Gullotta F, Van Aken H. Brain death during anesthesia due to undiagnosed meningeal carcinomatosis of gastric adenocarcinoma. *Anesthesiology*. 1999 Feb;90(2):630–1.
184. Dauber A, Osgood PF, Breslau AJ, Vernon HL, Carr DB. Chronic persistent pain after severe burns: a survey of 358 burn survivors. *Pain Med Malden Mass*. 2002 Mar;3(1):6–17.
185. Klifto KM, Dellon AL, Hultman CS. Prevalence and associated predictors for patients developing chronic neuropathic pain following burns. *Burns Trauma*. 2020 Jan 1;8:tkaa011.

186. Hamed K, Giles N, Anderson J, Phillips JK, Dawson LF, Drummond P, et al. Changes in cutaneous innervation in patients with chronic pain after burns. *Burns*. 2011 Jun 1;37(4):631–7.
187. Klifto KM, Yesantharao PS, Dellon AL, Hultman CS, Litcher SD. Chronic Neuropathic Pain Following Hand Burns: Etiology, Treatment, and Long-Term Outcomes. *J Hand Surg*. 2021 Jan;46(1):67.e1-67.e9.
188. Pérez-Ruvalcaba I, Sánchez-Hernández V, Mercado-Sesma AR. Effect of a combined continuous and intermittent transcutaneous electrical nerve stimulation on pain perception of burn patients evaluated by visual analog scale: a pilot study. *Local Reg Anesth*. 2015 Dec 15;8:119–22.
189. Udina-Cortés C, Fernández-Carnero J, Romano AA, Cuenca-Zaldívar JN, Villafañe JH, Castro-Marrero J, et al. Effects of neuro-adaptive electrostimulation therapy on pain and disability in fibromyalgia. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 18;99(51):e23785.
190. Bridger C, Prabhala T, Dawson R, Khazen O, MacDonell J, DiMarzio M, et al. Neuromodulation for Chronic Pelvic Pain: A Single-Institution Experience With a Collaborative Team. *Neurosurgery*. 2021 Mar 15;88(4):819–27.
191. Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci*. 2009 Dec;32(12):611–8.
192. Ward RS, Tuckett RP, English KB, Johansson O, Saffle JR. Substance P axons and sensory threshold increase in burn-graft human skin¹ This work was supported by National Institutes of Health Grants NS26229 and NS07938, the Karolinska Institute Funds, and the Magn. Bergvalls Stiftelse. *J Surg Res*. 2004 May 15;118(2):154–60.
193. Leung L, Cahill CM. TNF-alpha and neuropathic pain--a review. *J Neuroinflammation*. 2010 Apr 16;7:27.
194. Mansour AR, Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. Chronic pain: The role of learning and brain plasticity. *Restor Neurol Neurosci*. 2014 Jan 1;32(1):129–39.

195. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S49–64.
196. Kim W, Kim SK, Nabekura J. Functional and structural plasticity in the primary somatosensory cortex associated with chronic pain. *J Neurochem*. 2017;141(4):499–506.
197. Lee SY, Park C hyun, Cho YS, Kim L, Yoo JW, Joo SY, et al. Scrambler Therapy for Chronic Pain after Burns and Its Effect on the Cerebral Pain Network: A Prospective, Double-Blinded, Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2022 Jan;11(15):4255.
198. Hanyu-Deutmeyer AA, Cascella M, Varacallo M. Phantom Limb Pain. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448188/>
199. Fabbri L, Pirotti SP, Rosati M, Ruffilli N, Maltoni M, Ricci M. Phantom limb pain successfully treated with scrambler therapy. *Minerva Anestesiol*. 2018 May;84(5):642–3.
200. Han JW, Lee DK. Effects of scrambler therapy on pain and depression of patients with chronic low back pain: case study. *J Phys Ther Sci*. 2018 Jul;30(7):913–4.
201. Jensen MP. A neuropsychological model of pain: research and clinical implications. *J Pain*. 2010 Jan;11(1):2–12.
202. Smith T, Marineo G, Coyne P, Dodson P. Effective Treatment of Post-Herpetic Neuropathy With Scrambler Therapy, Patient-Specific Neurocutaneous Electrical Stimulation (311-C). *J Pain Symptom Manage*. 2012 Feb 1;43(2):338.
203. Sparadeo F, Kaufman C, D'Amato S. Scrambler Therapy: An Innovative and Effective Treatment for Chronic Neuropathic Pain. *J Life Care Plan*. 2012 Jan 1;Volume 11:Pages 3-13.
204. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Koester P, Rahman S. Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute her-

pes zoster pain. *Anesth Analg*. 2002 Mar;94(3):694–700; table of contents.

205. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain Lond Engl*. 2006 May;10(4):287–333.

206. Phillips CJ. Economic burden of chronic pain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2006 Oct;6(5):591–601.

207. Mäntyselkä PT, Kumpusalo EA, Ahonen RS, Takala JK. Direct and indirect costs of managing patients with musculoskeletal pain—challenge for health care. *Eur J Pain Lond Engl*. 2002;6(2):141–8.

208. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain Lond Engl*. 2009 Mar;13(3):280–6.

209. van Zundert J, van Kleef M. Low back pain: from algorithm to cost-effectiveness? *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2005 Sep;5(3):179–89.

210. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain*. 2000 Jan;84(1):95–103.

211. van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. A cost-of-illness study of back pain in The Netherlands. *Pain*. 1995 Aug;62(2):233–40.

212. Belsey J. Primary care workload in the management of chronic pain. A retrospective cohort study using a GP database to identify resource implications for UK primary care. *J Med Econ*. 2002 Jan 1;5(1–4):39–50.