

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. M. Wendt)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: **Millimeterwellentherapie (MWT) zur postoperativen Schmerzbehandlung
bei Patienten nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese-
eine randomisierte kontrollierte Studie**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

vorgelegt von
Hardy Edinger
geb. am 06.11.1970
in Pritzwalk

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. T. Usichenko

2. Gutachter: PD Dr. med. habil. D. Irnich

Ort: Greifswald

Tag der Disputation: 10.03.2010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	3
2. Literaturübersicht	5
2.1. Physikalische Eigenschaften und Vorkommen von Millimeterwellen	5
2.2. Biologische Wirkungen von Millimeterwellen geringer Intensität	6
2.2.1. In-vitro-Effekte	7
2.2.2. In-vivo-Effekte	12
• Antiinflammatorischer Effekt	12
• Immunmodulatorischer Effekt	14
• Hypoalgetischer Effekt	14
3. Ziel der Studie	23
4. Methodik und Patienten	23
4.1. Studiendesign	23
4.2. Teilnehmer	23
4.3. Randomisierung	24
4.4. Verblindung	24
4.5. Allgemeinanästhesie und postoperative medikamentöse Analgesie	24
4.6. Durchführung der Millimeterwellenbehandlung	25
4.7. Erfasste Parameter	28
4.8. Datenanalyse	29
5. Ergebnisse	30
5.1. Studiendaten	30
5.2. Patientenmerkmale	31
5.3. Piritramidverbrauch	32
5.4. Ibuprofenverbrauch	34

5.5. Häufigkeit der Tramadolanforderung	35
5.6. Schmerzmessung	36
5.7. Kreislaufparameter, Infektionsparameter, Wundheilungsstörungen	37
5.8. Qualität der Verblindung	41
5.9. Zufriedenheit mit der MWT	42
5.10. OP-bezogene Daten und Krankenhaus-Aufenthaltsdauer	42
5.11. Funktionelles Outcome: <i>Insall-Scores</i>	43
5.12. Nebenwirkungen der Behandlung	43
5.13. Art der Endoprothese	44
6. Diskussion	45
6.1. Hauptergebnisse	45
6.2. Methodische Aspekte der Studie	45
6.3. Konzeptionelle Betrachtung der angewendeten MWT zur Schmerztherapie	45
6.4. Vergleich mit anderen Studien	48
6.5. Limitationen der Studie	49
6.6. Schlussfolgerung	49
7. Zusammenfassung	50
8. Literaturverzeichnis	51
Publikationsliste	62
Anhang	63
Abkürzungsverzeichnis	73
Lebenslauf	75
Eidesstattliche Erklärung	76
Danksagung	77

1. Einleitung

Eine adäquate Schmerztherapie nach chirurgischen Eingriffen stellt eine medizinische, ethische sowie juristische Verpflichtung dar und ist von großer Bedeutung für den perioperativen Behandlungsablauf (1, 2). Durch die Ausschaltung der negativen physiologischen Effekte des akuten Schmerzes auf den Organismus können sowohl Morbidität als auch Mortalität gesenkt, die Patientenzufriedenheit erhöht und die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzt werden (3-5).

Dennoch existieren zum Teil gravierende Defizite auf dem Gebiet der perioperativen Schmerztherapie (6). Die Aktualität dieser Problematik unterstreichen Daten einer Übersichtsarbeit von Dolin et al. aus dem Jahr 2002, in der 29% der Patienten angaben, bereits moderate Schmerzzustände nach elektiven chirurgischen Eingriffen erlebt zu haben, starke Schmerzen erlitten dabei 11% (7). Eine der am häufigsten eingesetzten und effektivsten Methoden zur postoperativen Schmerztherapie ist die systemische Gabe von Opioiden via *Patient-controlled Analgesia(PCA)*-Pumpe (8). Hierzu existiert eine Vielzahl von unterschiedlichen Empfehlungen (9). Diese Medikamente können allerdings ernsthafte unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorrufen. Atemdepression, Hypotension, Verminderung der Darmmotilität, Übelkeit, Erbrechen und Juckreiz können die Lebensqualität nach großen chirurgischen Eingriffen erheblich einschränken und eine erhöhte Morbidität und Mortalität verursachen (10-12).

Zur Schmerztherapie und Unterdrückung der postoperativen inflammatorischen Antwort werden weiterhin *nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)* als Einzelmedikamente oder in Kombination mit Opioiden eingesetzt. Die Inzidenz der durch *NSAIDs* hervorgerufenen Nebenwirkungen liegt höher als die jeder anderen bekannten Substanzklasse (13). Die Bedeutung dieser Tatsache sowohl aus medizinischer wie auch ökonomischer Sicht ist unumstritten. Die Ergebnisse der *Merseyside*-Studie und aktuelle Daten einer schwedischen Forschungsgruppe belegen eindrucksvoll die Häufigkeit der durch *NSAIDs* hervorgerufenen Komplikationen (14, 15). Vor allem gastrointestinale Erosionen und Ulzerationen mit konsekutiven Blutungen sind verantwortlich für steigende Krankenhauskosten durch deren Behandlung (16).

Die Cyclooxygenase-2-Inhibitoren haben die ursprünglich hohen Erwartungen nur zum Teil erfüllt. Spezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen können praktisch alle Organsysteme betreffen (17, 18). Speziell die kardiovaskulären Nebenwirkungen haben zur Marktrücknahme einiger Coxibe beziehungsweise zu deren drastischer Indikationseinschränkung geführt (19).

IONSYS[®] sollte die Vorteile des stark analgetisch wirksamen Fentanyl mit der neuartigen patientengesteuerten Applikationsart eines iontophoretischen transdermalen Systems verbinden und wurde seit Januar 2008 EU-weit zur Behandlung von akuten mäßigen bis schweren postoperativen Schmerzen vertrieben. Nachdem in einer Charge Fehler an Systemkomponenten entdeckt wurden, die unter Umständen zur Selbstaktivierung des Systems führen könnten, rief zunächst das Unternehmen Janssen-Cilag das Medikament als Vorsichtsmaßnahme zurück bevor sich im November 2008 die Europäische Arzneimittelagentur (*EMA*) für die Aussetzung der Zulassung von IONSYS[®] bis zur abgeschlossenen Ursachenanalyse aussprach (20).

Regionalanästhesiologische Verfahren, insbesondere kontinuierliche periphere Nervenblockaden scheinen zwar eine bessere postoperative Analgesie im Vergleich zur Kombination Opioid/Nichtopiod zu ermöglichen, können aber eine systemische Opioidtherapie nicht vollständig ersetzen und bieten zusätzlich die Probleme der anspruchsvollen Platzierung und der Dislokationsgefahr (21).

In den letzten Jahren sind zunehmend komplementäre Techniken in den Blickpunkt gerückt, um die Qualität der Schmerztherapie zu verbessern und die Häufigkeit von Nebenwirkungen konventioneller Analgetika zu verringern (22-25). Einen nicht unerheblichen Aspekt bildet dabei die Akzeptanz und Zufriedenheit der Patienten gegenüber den hauptsächlich bei chronischen Erkrankungen angewendeten Methoden der alternativen Medizin und deren zunehmende globale Bedeutung (26, 27).

Seit Mitte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts stellt die Millimeterwellentherapie als nichtinvasives komplementärmedizinisches Verfahren einen festen Bestandteil von therapeutischen Konzepten in medizinischen Einrichtungen der früheren UdSSR dar. Inzwischen sind mehr als 3 Millionen Patienten und etwa 50 Krankheiten erfolgreich mit Millimeterwellen behandelt worden (28). Im Gegensatz dazu ist dieses Verfahren in der „westlichen Welt“ weitgehend unbekannt. Dieser Fakt ist wahrscheinlich auf die Tatsachen zurückzuführen, dass die bisher vorliegenden klinischen Studien nicht den Anforderungen einer qualitativ hochwertigen evidenzbasierten Forschung genügen und dass eine suffiziente Erklärung des Wirkungsmechanismus derzeit nicht existiert.

2. Literaturübersicht

2.1. Physikalische Eigenschaften und Vorkommen von Millimeterwellen

Bei Millimeterwellen handelt es sich um elektromagnetische Wellen mit Frequenzen von 30 GHz bis 300 GHz und korrespondierenden Wellenlängen von 1 mm bis 1 cm ($f = c / \lambda$).

Unter Millimeterwellentherapie (MWT) versteht man die Exposition von Körperregionen gegenüber Millimeterwellen zu medizinischen Zwecken.

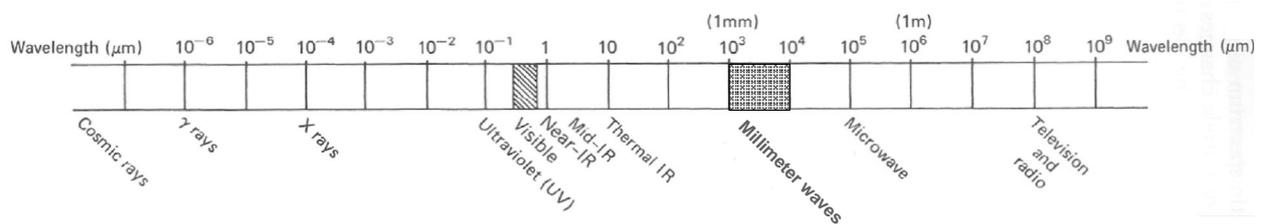


Abb. 1 Millimeterwellen innerhalb des elektromagnetischen Spektrums, der Millimeterwellenbereich $\lambda = 1\text{-}10$ mm ist rot markiert [modifiziert nach (29)]

Die Hauptquelle natürlicher elektromagnetischer Strahlung stellt das elektromagnetische Feld der Sonne dar. Die momentane Globalstrahlung beträgt in Mitteleuropa in starker Abhängigkeit von Klima und Lokalisation über das gesamte Spektrum etwa 100 bis 1000 W/m² (30), allerdings ist der Anteil der extraterrestrischen Strahlung im Millimeterwellenbereich durch die hohe Absorptionsrate der Erdatmosphäre verschwindend gering (29).

Angesichts des technologischen Fortschritts erlangen künstliche Quellen elektromagnetischer Energie wachsende Bedeutung. Der Millimeterwellenbereich findet hierbei Anwendung im medizinischen Bereich sowie in zahlreichen Sensor-, Mess- und Sicherheitssystemen.

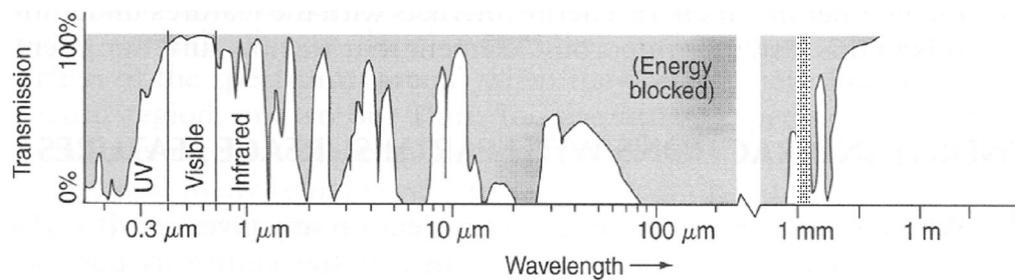


Abb. 2 Absorption elektromagnetischer Strahlung in der Erdatmosphäre in Abhängigkeit von der Wellenlänge, der Millimeterwellenbereich $\lambda = 1-10$ mm ist rot markiert, die graue Fläche entspricht dem in der Atmosphäre absorbierten Anteil der elektromagnetischen Energie [modifiziert nach (29)]

2.2. Biologische Wirkungen von Millimeterwellen geringer Intensität

Unter einem biologischen Effekt versteht man im Allgemeinen eine messbare Reaktion eines Lebewesens auf einen Reiz oder eine Veränderung der Umgebung. Grundsätzlich lassen sich die zellulären Effekte unter Exposition mit elektromagnetischer Strahlung bezüglich der Intensität in drei Klassen einteilen.

- 1) direkte thermische Effekte,
- 2) nichtthermische Effekte, d.h. Effekte, die nicht durch eine Temperaturerhöhung bedingt sind, und
- 3) thermisch getriebene nichtthermische Effekte.

Die Quantenenergie dieser Strahlung beziehungsweise der elektromagnetischen Felder ist geringer als die des thermischen Rauschens und ist damit nicht ausreichend, um die Ionisation von Molekülen oder Bindungsbrüche zu induzieren (31).

Im Folgenden werden die im engeren Sinne nichtthermischen (in-vitro-)Wirkungen betrachtet, die durch Millimeterwellen einer Intensität unter 10 mW/cm^2 hervorgerufen werden und keiner linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung folgen.

Das biophysikalische Modell zu den Vorgängen und Wechselwirkungen in biologischen Systemen entwickelte Herbert Fröhlich (1905-1991). Seine Theorie von der „kohärenten Exzitation“ postulierte bereits 1968 den Resonanzcharakter von biologischen Effekten durch elektromagnetische Strahlung. Fröhlich schlussfolgerte aus dem Dipolcharakter von Zellmembranen, dass einzelne strukturelle Bestandteile bereits im „Ruhezustand“ starken Schwingungen unterworfen sein müssen. Er schätzte die Frequenz dieser Oszillationen und damit die Resonanzfrequenz von biologischen Systemen zwischen 10^{11} und 10^{12} Hz (Bereich der Millimeterwellen: $3 \cdot 10^{10}$ bis $3 \cdot 10^{11}$ Hz) und bezeichnete diese als „Zweig von longitudinalen elektrischen Schwingungen“. Die Speicherung von zugeführter Energie vermutete Fröhlich als Anregung einer einzelnen Schwingung dieses „Zweiges“ in einem stationären Zustand (32). Fröhlich betonte, dass eine *coherent excitation* von Regionen innerhalb biologischer Membranen oder Molekülen, wie beispielsweise Proteine oder DNA, Auslöser von Positions- und/oder Konformationsänderungen innerhalb der Zelle sein kann. Diese wiederum sind möglicherweise Ursache für die große Variabilität der biologischen Effekte (33).

2.2.1. In-vitro-Effekte

Eine Millimeterwellenexposition geringer Intensität ist in der Lage, das Zellwachstum, die zelluläre Proliferationsrate und die Aktivität von Enzymen zu beeinflussen, vermag die genetischen Zellstrukturen, die Funktion von erregbaren Membranen und peripheren Rezeptoren zu modulieren sowie Reparatur und Regeneration von Geweben zu stimulieren. Mehrere umfangreiche Übersichtsarbeiten befassen sich mit der Wertung und Interpretation einer Vielzahl wissenschaftlicher Untersuchungen (28, 34, 35).

- **Beeinflussung des Zellwachstums**

Grundler und Keilmann konnten 1977 eine veränderte Wachstumsrate von Hefekulturen nachweisen. Erstmals nutzten sie die Möglichkeit, das Wachstum anhand der Zelldichte photometrisch und damit kontinuierlich zu messen. Der Versuchsaufbau war im Vergleich zu der damals revolutionären Arbeit von Webb und Dodds (36) um Vieles komplexer, um mögliche Artefakte, insbesondere temperaturbedingte Effekte zu vermeiden. Insgesamt führten sie 67 Experimente innerhalb von 90 Tagen durch, von denen 62 in die Auswertung gelangten. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Wachstumsrate bestrahlungsbedingt und frequenzabhängig (Frequenz um 42 GHz in Stufen von 0,01 GHz) ändert, das heißt sowohl erhöht als auch erniedrigt wird. Die Hauptlimitation stellte die durch die Bewegung der Zellen innerhalb der Lösung hervorgerufene Varianz der Intensität dar (37).

Elf Jahre später wiederholten Grundler und Keilmann diese Untersuchung mit einem modifizierten Setup, das eine konstante Bestrahlungsintensität durch Fixierung der Zellkulturen auf dem Agar gewährleistete und die Möglichkeit der mikroskopischen Darstellung nutzte. Sie zogen aus den Ergebnissen die gleichen Schlussfolgerungen wie in der Erstuntersuchung (38).

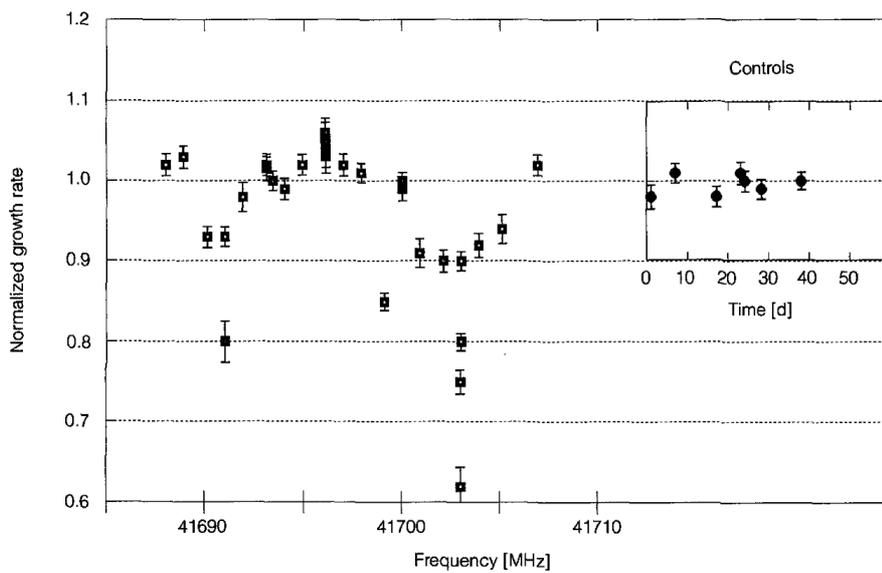


Abb. 3 Wachstumsraten einer synchronisierten Subpopulation (Wachstumsphase) von *Saccharomyces cerevisiae* in Abhängigkeit von der Frequenz der angewendeten Millimeterwellen bei einer Intensität von $1 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, die Frequenzmodulation erfolgte in 8 kHz-Schritten, die Werte der Kontrollgruppe (oben rechts) variieren um höchstens 3%, alle Werte als Mittelwerte \pm Standardabweichung (38)

- Einfluss auf die embryonale Entwicklung

Als Grund für die stimulierte Entwicklung von Mäuseembryos wird eine Aktivierung von metabolischen Prozessen, speziell die Synthese von für das embryonale Wachstum wichtigen Faktoren durch Millimeterwellenexposition angenommen (39). Außerdem scheinen die millimeterwellenbehandelten Embryos eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber äußeren Einflüssen aufzuweisen. Experimentelle Untersuchungen zeigen eine erhöhte Zahl von überlebenden Mäuseembryos und gleichzeitig eine schnellere Entwicklung. Bei Embryos von Seeigeln war dieser Effekt nur signifikant, wenn diese primär eine verminderte Lebensfähigkeit aufwiesen (40).

- Einfluss auf die Chromosomenfunktion

Belyaev und Kravchenko untersuchten Thymozyten von Ratten hinsichtlich der Änderung ihrer Chromatinkonformation unter Millimeterwellenexposition. Es konnten anhand der veränderten *anomalous viscosity time dependency* (AVTD) als Modell für ein verändertes *chromatin conformational state* Resonanzeffekte im Frequenzbereich 41,5-41,7 GHz nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurde eine Intensitätsabhängigkeit dieser Wirkungen beobachtet. Die Bedeutung dieser Arbeit liegt vor allem in der Tatsache, dass erstmalig an Zellen von höher entwickelten Eukaryonten Millimeterwellenwirkungen nachgewiesen werden konnten (41), nachdem bereits Resonanzeffekte von Millimeterwellen auf die Chromosomenfunktion in *E. coli*-Zellen beschrieben wurden (42).

Belyaev hebt in einem aktuellen Übersichtsartikel die Rolle der chromosomalen DNA als *Target* der Millimeterwellen hervor und erklärt verschiedene experimentelle Untersuchungsergebnisse auf der Grundlage eines quantenmechanischen Modells zur Interaktion von Millimeterwellen mit der DNA (43).

- Beeinflussung der Makromolekularsynthese

Bereits Anfang der 70er Jahre konnten Vilenskaia et al. an *E. coli*-Zellen einen Resonanzeffekt auf die Produktion des Proteins Colicin in Form einer Syntheseinduktion nachweisen (44). Colicin ist ein Protein, das in Bakterien produziert wird und selbst bakterizide Eigenschaften besitzt. Innerhalb des Bakteriums wird die Colicinproduktion durch den *colcinogenic factor* geregelt.

Es wurde der Induktionskoeffizient K_I (in Abb. 4 in russisch K_n) als Marker für die Syntheseleistung von Colicin berechnet:

$$K_I = \frac{L_e / K_e}{L_c / K_c}$$

K_I = Induktionskoeffizient

L_e = Anzahl der colicinproduzierenden Zellen im Experiment

L_c = Anzahl der colicinproduzierenden Zellen in der Kontrolle

K_e = Anzahl der colicinogenen (*colicinogenic factor*-produzierenden) Zellen im Experiment

K_c = Anzahl der colicinogenen (*colicinogenic factor*-produzierenden) Zellen in der Kontrolle

Der genutzte Generator konnte Millimeterwellen mit Wellenlängen zwischen 5,7 und 8 mm produzieren, die Intensität betrug 1mW/cm^2 .

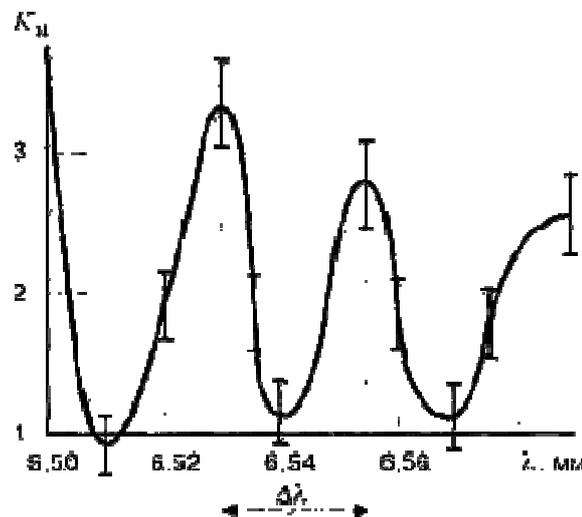


Abb. 4 Frequenzabhängigkeit der Colicinsynthese von *E. coli* (44), auf der Abszisse ist die Wellenlänge λ in mm dargestellt, auf der Ordinate der Induktionskoeffizient K_I von Colicin

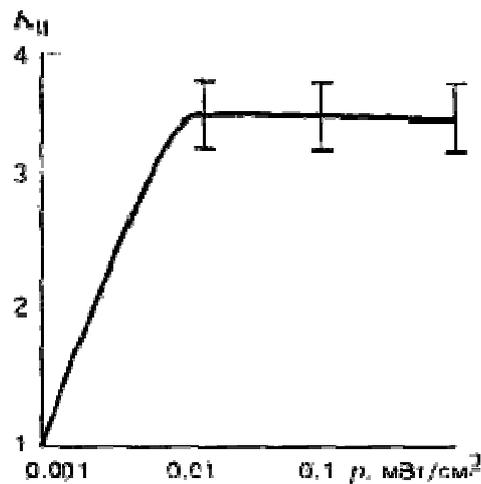


Abb. 5 Colicinsynthese von *E. coli* in Abhängigkeit von der Intensität (44), auf der Abszisse ist die Intensität P in mW/cm^2 dargestellt, auf der Ordinate der Induktionskoeffizient K_I von Colicin, eine Intensitätssteigerung über $0,01 \text{ mW}/\text{cm}^2$ hat keine Erhöhung von K_I zur Folge

Diese Untersuchung zeigt eindrucksvoll zwei der hervorragenden Eigenschaften von durch Millimeterwellen hervorgerufenen biologischen Effekten, die Frequenzabhängigkeit (Abb. 4) und den Grenzwertcharakter der Intensität (Abb.5).

- Reparatur von DNA-Defekten

Rojavin und Ziskin untersuchten den Effekt von Millimeterwellen bezüglich der Überlebensrate von *E. coli*-Zellen nach UV-C-Exposition ($\lambda=254 \text{ nm}$). In den Vergleichsgruppen, die nur gegenüber Millimeterwellen exponiert waren und in denen, wo der Millimeterwelleneinfluss vor der UV-C-Einwirkung erfolgte, konnte kein Unterschied in der Zahl der überlebenden Zellen beobachtet werden. Nur bei Millimeterwellenbehandlung nach Exposition gegenüber den schwachen UV-Strahlen resultierte eine um 30% erhöhte Überlebensrate im Vergleich zur scheinbehandelten Kontrollgruppe. Diesen Effekt führen die Autoren auf die Induktion von DNA-Reparatursystemen zurück (45).

- Membranspezifische Effekte

Zellmembrane besitzen einerseits die Aufgabe, die Integrität der Zelle nach „außen“ sicherzustellen (Barrierefunktion), andererseits sind sie für Transport von essentiellen Stoffen verantwortlich (Transportfunktion) und erfüllen innerhalb von Zellverbänden oft eine „kommunikative“ Funktion. Geletyuk et al. beschrieben erstmals den Effekt einer Millimeterwellenexposition ($f=42,25$ GHz, $P=16$ mW, entsprechend einer geschätzten Intensität an der untersuchten Membran von ca. $100 \mu\text{W}/\text{cm}^2$) auf zellmembrangestützte Kalium-Kanäle, die durch Kalzium-Ionen aktiviert werden, an kultivierten Nierenzellen der *Vero*-Linie. Sie konnten Unterschiede bei der Kanalaktivierung sowie im Zusammenwirken der beteiligten Zellstrukturen finden und wiesen auf den dualen Effekt in Abhängigkeit von der initialen Kanalaktivierung hin (46). In einer folgenden Untersuchung konnten Fesenko et al. die Veränderungen von Eigenschaften der Lösung im Experimentalbad als Ursache der Wirkung identifizieren ohne diese genau charakterisieren zu können. Sie schließen jedoch Änderungen des pH-Wertes und der Kalziumkonzentration als ursächlich aus (47). Da alle biologischen Prozesse innerhalb wässriger Lösungen stattfinden, könnte die resonanzabhängige Absorption und die dadurch bedingte Änderung der Eigenschaften umliegender Strukturen und Prozesse eine große Rolle spielen (35, 48). Szabo et al. fanden an verschiedenen Zelltypen eine millimeterwelleninduzierte Freisetzung von Phosphatidylserin, einem zellmembraneigenen Phospholipid, das unter bestimmten Bedingungen reversibel an die Außenseite der Membran abgegeben werden kann. Der genaue Mechanismus dieser Externalisation ist unbekannt, die Autoren vermuten allerdings, dass biologische Effekte von Millimeterwellen durch membranspezifische Wirkungen initiiert werden könnten (49).

2.2.2. In-vivo-Effekte

- Antiinflammatorischer Effekt

Korpan et al. untersuchten den heilungsfördernden Einfluss einer MWT an 72 Kaninchen mit septischen und aseptischen Wunden. Randomisiert wurden 4 Gruppen gebildet, Gruppe 1 und 2 mit aseptischen und Gruppe 3 und 4 mit kalkuliert (Staphylokokken-)infizierten Wunden (18 Tiere/Gruppe). Die weitere Behandlung verlief standardisiert (Abdeckung der aseptischen und Spülung der infizierten Wunden), zusätzlich erhielten die Gruppen 1 und 3 eine Millimeterwellenbehandlung von jeweils 30min Dauer/Tag für 5 Tage (Gruppe1) bzw. 7 Tage (Gruppe 3) mit einer Frequenz von 37 GHz und einer Intensität von $1 \text{ mW}/\text{cm}^2$.

Es wurden bakteriologische und immunologische Befunde erhoben, außerdem fand eine makroskopische Einschätzung der Wundverhältnisse statt (Ausführender war gegenüber MWT verblindet). Im aseptischen Modell zeigte sich eine signifikant schnellere Verkleinerung der Wundoberfläche bei den millimeterwellenbehandelten Tieren. Folgende Resultate ergab der Vergleich zwischen Gruppe 3 und 4 zugunsten der Gruppe 3 (MWT-Gruppe): schnellere Wundepithelisierung, weniger Keimbesiedlung an Tag 7, starker Anstieg des Staphylokokken-Antitoxin-Titers und der Phagozytenanzahl zwischen Tag 3 und Tag 7, Abfall der zirkulierenden Immunkomplexe zwischen Tag 3 und Tag 7, Abfall der Anzahl von stabförmigen neutrophilen Granulozyten und Monozyten an Tag 7. Grundsätzlich sprechen die Ergebnisse für einen schnelleren und „progressiveren“ Heilungsprozess der millimeterwellenbehandelten Wunden. Die Autoren stellen neben einer lokalen Reaktion auch eine systemische Antwort auf die Millimeterwellenbestrahlung in Form einer aktivierten antiinflammatorischen Reaktion fest (50). Bereits 1 Jahr später wurden diese viel versprechenden tierexperimentellen Ergebnisse durch Korpan und Saradeth im Rahmen einer klinischen Studie bei Patienten mit septischen Wundverhältnissen nach abdominalchirurgischen Eingriffen überprüft. Dazu wurden 141 Patienten randomisiert 2 Gruppen zugeordnet. Gruppe A (71 Patienten) erhielt neben der Standardbehandlung eine MWT ($f=37$ GHz; $P=1$ mW/cm²; Abstand Generator-Wunde ca. 0,5-1 cm) für jeweils 30 Minuten an 7 aufeinander folgenden Tagen. Gruppe B wurde einer Scheinbehandlung mit einem inaktiven Generator nach gleichem Behandlungsschema unterzogen. Patienten und der die MWT Ausführende waren gegenüber der Tatsache verblindet, welcher Generator aktiv war. Insgesamt konnten eine schnellere Wundheilung (initiale Epithelisierung, Granulation, zeitliche Veränderung der Wundfläche) und eine forcierte mikrobiologische „Clearance“ bei der mit Millimeterwellen behandelten Patientengruppe festgestellt werden. Die Autoren sehen in der MWT eine effektive und nebenwirkungsarme Methode zur Behandlung septischer Wunden nach großen abdominal-chirurgischen Eingriffen (51). Eine differenzierte Aussage hinsichtlich des Mechanismus liefert eine Studie von Bakaliuk et al., in der 114 Patienten mit primärer Osteoarthritis untersucht wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die positive Wirkung der MWT sowohl auf der Aktivierung des Immunsystems als auch der systemischen und lokalen antiinflammatorischen Antwort beruht (52).

Der in vielen Untersuchungen nachgewiesene inhibitorische Effekt von Millimeterwellen auf Kulturen von Mikroorganismen (36, 37) scheint nicht primär bakterizider Natur zu sein, vielmehr wird das Wachstum wohl durch Wirkung auf metabolische Prozesse beeinflusst. Isakhanian und Trchunian weisen auf die Rolle des die Mikroorganismen umgebenden Milieus hin (53). In wässriger Lösung konnten sie einen wachstumshemmenden Einfluss von

Millimeterwellen (53,5 – 68 GHz-*Noise*-Strahlung, $P=0,01 \text{ mW/cm}^2$ für unterschiedliche Dauer) auf *E. coli*-Kulturen feststellen; wurden die Bakterien allerdings auf einem primär wachstumshemmenden Puffer bestrahlt, resultierte eine Wachstumsstimulation.

- Immunmodulatorischer Effekt

Während in den ersten tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen bezüglich des antiinflammatorischen Effektes der MWT eine aktivierende Komponente auf das Immunsystem vermutet wurde, rückte der Mechanismus dieser Wirkung zunehmend in den Blickpunkt der Forschung. Mit dem Nachweis der immunmodulatorischen Wirkung von Opioiden (54-56) und der Aktivierung verschiedener immunkompetenter Zellen durch Millimeterwellenexposition (57-60) erschloss sich ein neuer theoretischer Ansatzpunkt zur Erklärung dieser Effekte. An unterschiedlichen neoplastischen Zelltypen konnte eine antiproliferative Wirkung von Millimeterwellen gezeigt werden (61-64). Radzievsky et al. stellten die Hypothese auf, dass diesem Effekt ein über das endogene Opioidsystem (EOS) vermittelter immunmodulatorischer Einfluss der MWT zugrunde liegt (65).

- Hypoalgetischer Effekt

Die Erkenntnisse bezüglich des analgetischen Wirkungsmechanismus der Millimeterwellentherapie sind hauptsächlich Ergebnisse von tierexperimentellen Untersuchungen.

Rojavin et al. wiesen mit dem *cold water tail flick test (cTFT)* die Beteiligung des endogenen Opioidsystems nach. Die Zeit, nach der die Mäuse eine definierte Abwehrreaktion zeigten, war in der mit Millimeterwellen behandelten Gruppe mehr als doppelt so lang wie in der scheinbehandelten Gruppe. Dieser Effekt ließ sich mit Naloxon als Opioidantagonisten blocken (66). Die Beeinflussung des EOS durch Millimeterwellen konnte auch an anästhesierten Mäusen nachgewiesen werden. Millimeterwellenexponierte Tiere wachten signifikant später aus einer Narkose mit Ketamin und Chloralhydrat auf. Der anästhesieverlängernde Effekt konnte wiederum mit Naloxon aufgehoben werden (67).

Den histochemischen Beweis für die Beteiligung des endogenen Opioidsystems lieferten Radzievsky et al., indem sie im Hirngewebe (Hirnstamm und Hypothalamusregion) von einmalig millimeterwellenbehandelten Mäusen eine Konzentrationserhöhung von Enkephalin nachweisen konnten (68). Als weitere Möglichkeit wurde von der gleichen Forschungsgruppe eine Beteiligung des peripheren Nervensystems untersucht. Wiederum wurde der *cold water tail flick test (cTFT)* genutzt, um den analgetischen Effekt zu beschreiben. Behandelt wurde bei dieser Untersuchung die nichtbehaarte Haut der Fußballen. Als Nachweis der Arbeitshypothese wurde

der aufgehobene analgetische Effekt bei den Mäusen gewertet, denen vorher operativ der Nervus ischiadicus durchtrennt wurde (69). Einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung des peripheren Nervensystems fanden die gleichen Autoren, als sie unterschiedlich stark innervierte Hautareale von Mäusen einer MWT unterzogen. Der analgetische Effekt der Behandlung an Nase und Fußballen (relativ hohe Dichte an Rezeptoren) war erwartungsgemäß statistisch signifikant (*cTFT*), bei Bestrahlung des Nackens (relativ niedrige Dichte an Rezeptoren) fand sich kein nennenswerter Effekt (70). Einen weiteren tierexperimentellen Ansatz bei unterschiedlichen Schmerzmodellen (somatisch, viszeral, akut-thermal) liefern Chuyan und Dzheldubayeva, indem sie die Ratten aufgrund verschiedener verhaltensbasierter Unterschiede (Schmerzreaktionen) beurteilten (71). Sie unterstreichen den antinozizeptiven Effekt sowohl einer einmaligen als auch einer wiederholten Millimeterwellenbehandlung (42,3 GHz; 0,1 mW/cm²) ohne den Wirkungsmechanismus in den Blickpunkt zu rücken. Als potenzieller Mechanismus für den analgetischen Effekt wurde die direkte Wirkung von Millimeterwellen auf Nervengewebe in Form von isolierten Nerven untersucht. Einige Autoren konnten kein verringertes Aktionspotential durch Millimeterwelleneinwirkung feststellen beziehungsweise führten ihn auf temperaturbedingte Veränderungen zurück (72, 73). Enin et al. beobachteten im Tierexperiment, dass eine Bestrahlung von Hautarealen mit elektromagnetischen Wellen (55.61 und 73 GHz) zu einer Verringerung der Empfindlichkeit von Hautrezeptoren gegenüber mechanischen Reizen führt und vermuten eine diesbezüglich modulatorische Wirkung von Millimeterwellen (74).

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen erscheint folgender Mechanismus der analgetischen Wirkung von Millimeterwellen denkbar:

Das primäre *Target* stellen freie Nervenendigungen innerhalb der Epidermis dar. Ein Geflecht dieser für die Schmerzwahrnehmung verantwortlichen Strukturen ist nach Markierung mikroskopisch darstellbar (75). Damit befinden sie sich gewissermaßen in „Reichweite“ der Millimeterwellen, da diese nur etwa 0,5 – 1 mm in Hautgewebe eindringen können und die Dicke der Epidermis durchschnittlich nur 0,1 mm beträgt. Neue Untersuchungen zur Eindringtiefe und Verteilung von Millimeterwellen innerhalb tierischer und menschlicher Haut unterstützen die Hypothese, dass diese in der Lage sind, die für die analgetische Wirkung verantwortlichen Strukturen zu erreichen (76, 77). Eingeschränkte Aussagekraft besitzen diese Studien allerdings dadurch, dass das Intensitätsprofil der Millimeterwellen in Abhängigkeit von der SAR anhand mathematischer Modelle kalkuliert wurde. Über die anschließende Signaltransduktion kann nur spekuliert werden. Einige Autoren konnten keinen temperaturunabhängigen Effekt an Ionenkanälen und Nervenfasern nachweisen (73, 78). Auf der anderen Seite bewirkt eine laserinduzierte Erwärmung keinen, der Millimeterwellenexposition

entsprechenden, analgetischen Effekt (68). Nachgewiesene EEG-Veränderungen bestätigen eine modulatorische Wirkung von Millimeterwellen auf das ZNS (79, 80). Novikova et al. fanden eine durch MWT veränderte Aktivierung von Neuronen im Hypothalamus (81, 82). Maltsev und Abakarov konnten im Tierexperiment eine Beeinflussung von evozierten Potentialen durch Millimeterwellenbehandlung nachweisen (83). Das endogene Opioidsystem scheint der Mediator bezüglich der systemischen Wirkungen zu sein. Einen gewissermaßen synergistischen Effekt von Opioiden und Millimeterwellen im Hinblick auf die analgetische Wirkung lässt eine Untersuchung von Nesin und Gura vermuten (84). Analgetische, immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkungen können durch Naloxon als Opioidantagonist aufgehoben werden (65, 66, 85).

Kontrollierte Studien zur analgetischen Wirkung der Millimeterwellen

Zur Analyse bisher vorliegender experimenteller und klinischer Untersuchungen ist es sinnvoll, diese unter dem Gesichtspunkt des behandelten Schmerzzustandes zu betrachten.

- Experimenteller Schmerz [*cold pressor test (CPT)*]

Radziewsky et al. untersuchten die analgetische Wirkung der Millimeterwellentherapie an 12 gesunden männlichen Probanden im *Cross-over*-Design (86). Primäre Endpunkte stellten die zeitlichen Messpunkte Schmerzschwelle und Schmerztoleranz dar, zusätzlich wurde der Schmerzempfindungsbereich aus den erstgenannten Variablen berechnet (Abb. 6).

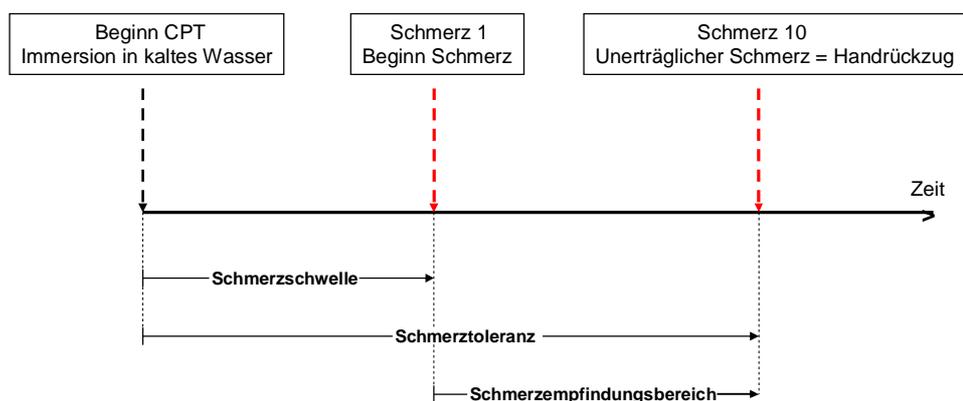


Abb. 6 Schematische Darstellung der zeitlichen Variablen im *CPT*
[nach (86)], Erklärung im Text

Jeder Proband wurde nach 3 initialen Tests (*baseline*) 6mal in randomisierter Folge und jeweils 24stündiger Unterbrechung millimeterwellen- oder scheinbehandelt.

Als Expositionsareal diente die Haut des unteren Sternbereichs. Zur Anwendung kamen Generatoren mit einer Frequenz von $42,25 \pm 0,05$ GHz (korrespondierende Wellenlänge 7,1 mm) und einer Intensität von 25 ± 5 mW/cm². Der CPT wurde nach jeder 30minütigen Behandlung mit $1,0 \pm 0,5$ °C kaltem Wasser durchgeführt. Bei nahezu identischer Schmerzschwelle zeigten sich ein signifikanter Anstieg der Schmerztoleranz (+37,7%) und des Schmerzempfindungsbereiches (+49,3%) bei Probanden, die mit dem aktiven Generator behandelt wurden (Abb.7).

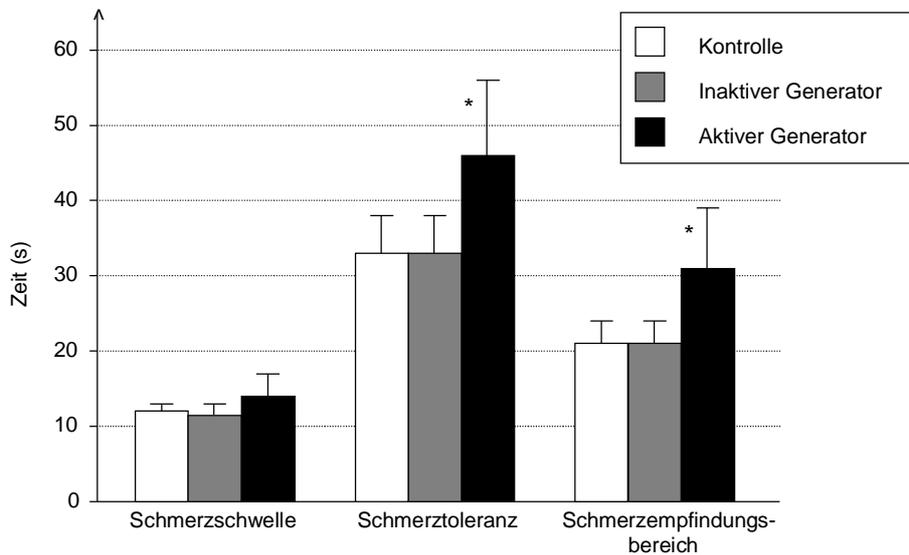


Abb. 7 Schmerzschwelle, Schmerztoleranz und Schmerzempfindungsbereich nach Schein- und Millimeterwellenbehandlung im CPT (86),
* P < 0,05 gegenüber Kontrolle und Scheinbehandlung,
alle Werte als Mittelwerte \pm SEM

- Kopfschmerz

Kuz`menko beschrieb retrospektiv bei einer Studie an 204 Patienten mit arteriosklerotischen Veränderungen der extrakraniellen Gefäße die erfolgreiche Behandlung von Kopfschmerzen mit Millimeterwellentherapie in 122 von 177 Fällen. Es kamen Geräte mit 54-78 GHz und Intensitäten von 1-3 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ zum Einsatz. Die behandelten Areale entsprachen hierbei der Lokalisation der klinischen Symptome (87). Nikula et al. berichteten in einer Studie an 56 Patienten mit essentieller Hypertonie über das Sistieren des Kopfschmerzes bereits während der ersten Millimeterwellenbehandlung bei 18 der 20 Patienten in der MWT-Gruppe. Bei dieser Untersuchung wurde eine Frequenz von 60-63 GHz gewählt, die Behandlung erfolgte an ausgesuchten Akupunkturpunkten (88).

- Gelenkschmerz/Rückenschmerz

Bakaliuk et al. stellten an 114 Patienten mit Osteoarthritis nach Durchführung einer Millimeterwellentherapie eine geringere Schmerzintensität an den betroffenen Gelenken fest (52). Die Wissenschaftler wendeten in 10 Sitzungen von jeweils 20minütiger Dauer Millimeterwellengeräte mit 55-62 GHz und einer Intensität von 0,01 mW/cm^2 an. Die Behandlung erfolgte an 4-5 unterschiedlichen, der Lokalisation der Beschwerden entsprechenden Akupunkturpunkten. Als charakteristisch beschreiben die Autoren die bereits nach der 2. bis 3. Behandlung einsetzende Beschwerdelinderung bei zusätzlicher MWT (Gruppe 2; n=94), wogegen in der Kontrollgruppe (Gruppe 1; n=20) der positive Effekt der konventionellen Behandlung (*NSAIDs*, Chondroprotektiva) erst deutlich später einsetzte. Limitationen dieser Studie sind die ungleiche Gruppenverteilung und die unklare Verblindung. Shliapak et al. behandelten 138 Kinder mit juveniler Rheumatoarthritis an unterschiedlichen Körperregionen (Gelenke und Akupunkturpunkte in Beziehung zu Gelenken) mit Millimeterwellen und resümierten bei allen Patienten eine Halbierung der Schmerzintensität, der Gelenkumfang und die Gelenksteife konnten reduziert werden. Insgesamt resultierte bei 80-90% der Kinder ein verbessertes funktionelles Ergebnis (89). Im Rahmen einer Fallserie untersuchten Usichenko und Hergert den Einfluss der Millimeterwellentherapie auf den Verlauf von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Auch sie stellten eine Reduktion von Gelenksteife und Gelenkschmerz nach MWT fest (90). Um diese Ergebnisse zu verdeutlichen wurde eine kontrollierte Doppelblindstudie an Patienten mit Rheumatoarthritis durchgeführt. Randomisiert wurden diese 3 Gruppen zugeordnet. Gruppe I wurde ausschließlich mit Millimeterwellen behandelt, Gruppe II erhielt eine *Sham*-Behandlung und Gruppe III wurde wechselnd im Sinne

eines Cross-over-Designs therapiert. Nachdem sich der deutliche therapeutische Vorteil der Millimeterwellentherapie gegenüber Placebo offenbarte, wurde die Studie abgebrochen (91).

In einer neueren Untersuchung wurde die Effizienz einer kombinierten Therapie mit *Transcutaneous acupoint electrical stimulation (TAES)* und Millimeterwellen bei 47 Patienten mit unspezifischen Rückenbeschwerden untersucht. Lediglich in einer Subgruppe (Schmerz im unteren Bereich der Wirbelsäule) konnte ein signifikanter Effekt im Sinne einer Schmerzreduktion nachgewiesen werden. Eine Verblindung fand nicht statt, ebenso wurde keine *Sham*-Behandlung durchgeführt. Eine weitere Limitation besteht in der ausschließlich kombinierten Therapie mit *TAES* und Millimeterwellen, wodurch sich keine Rückschlüsse auf die Wirkung eines dieser beiden Verfahren allein ziehen lassen (92).

- Spezielle Schmerzzustände

Chinesische Wissenschaftler veröffentlichten 2 kontrollierte klinische Studien bei 30 Patienten mit oralem *Lichen ruber planus* (93) und 80 Patienten mit *Burning Mouth Syndrom* (94), in denen der schmerzlindernde Effekt der Millimeterwellentherapie bestätigt wurde. Megdiatov et al. berichteten anlässlich des 11. Russischen Symposiums „Millimeterwellen in Medizin und Biologie“ 1995 über eine randomisierte Studie an insgesamt 52 Patienten mit Trigeminusneuralgie. Die Verumgruppe (Gruppe I; n=27) gab signifikant häufiger eine Schmerzreduktion an als die Kontrollgruppe (Gruppe II; n=25), die einer Scheinbehandlung unterzogen wurde (95).

- Postoperativer Schmerz

Tyshkevich et al. behandelten in einer Fallserie 42 Patienten bei Zustand nach Kraniotomie mit Millimeterwellen. Die Autoren beschrieben die komplette Schmerzfreiheit der Patienten nach 3-5 Behandlungen. Angewendet wurden Millimeterwellen mit Frequenzen von 42,25 und 53,53 GHz und einer Intensität von 10 mW/cm² mit relativ variablem Behandlungsmuster. Im Vordergrund der Betrachtung standen neurophysiologische Parameter, die analgetische Wirkung wurde lediglich qualitativ erfasst.. Eine weitere Einschränkung der Objektivierbarkeit ergibt sich aus der Tatsache, dass keine Kontrollgruppe existierte (96).

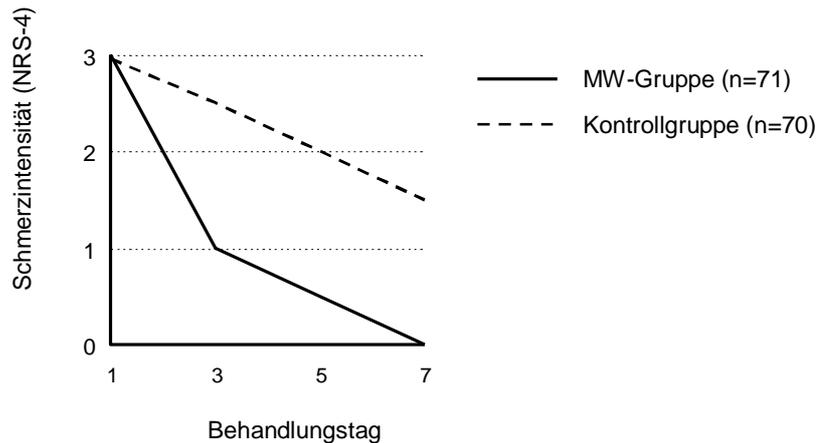


Abb. 8 Schmerzintensität (NRS-4) bei Patienten mit septischen Wunden nach bauchchirurgischen Eingriffen über die Behandlungszeit von 7 Tagen [modifiziert nach (51)]

Die klinische Studie von Korpan und Saradeth bei 141 Patienten mit septischen Wundverhältnissen nach abdominalchirurgischen Eingriffen zeigte eine begleitende analgetische Wirkung der MWT (ausführliche Beschreibung der Studie im Abschnitt **2.2.2.**).

Mehr als 90% der Patienten gaben eine signifikante Schmerzreduktion um den 3. Tag nach der Operation an. Zur Schmerzmessung wurde eine NRS-4 verwendet (51).

Methodische Qualität der klinischen Studien zur Schmerztherapie mit Millimeterwellen

Die Mehrzahl der klinischen Untersuchungen zur Wirkung von Millimeterwellen beschreibt die analgetische Wirkung als zusätzliche Komponente (97).

Legt man als Maßstab der methodischen Qualität klinischer Studien die Oxford-Skala (98) zu Grunde, erhalten nur drei der vorliegenden Studien mehr als 3 Punkte (51, 86, 91).

Tab. 1 Oxford-Skala zur methodischen Qualität von klinischen Studien

Kriterium	ja/nein
• Wurde die Studie als randomisiert beschrieben?	+1/0
• Wurde die Studie als doppelblind beschrieben?	+1/0
• Wurden die „drop-outs“ erwähnt?	+1/0
• Ist die Randomisierung angemessen?	+1/-1
• Ist die Verblindung angemessen?	+1/-1
Punktzahl	0 - 5
Schlechte Qualität	< 3

Lediglich die Untersuchungen von Radzievsky et al. (86) und Usichenko et al. (91) definieren die Schmerzintensität/Schmerztoleranz oder den Analgetikabedarf als primären Endpunkt. Betrachtet man die Zahl der Patienten (n=12) in diesen Studien, wird die Erfordernis von größeren randomisierten kontrollierten Untersuchungen deutlich, was in der Fallzahlplanung der vorliegenden Arbeit Berücksichtigung fand (99). Zu den Auswirkungen einer MWT auf akute, postoperative Schmerzen existieren nur zwei Untersuchungen. Die Studie von Tyshkevich et al. (96) besitzt hinsichtlich des analgetischen Effektes eine nur stark eingeschränkte Aussagekraft, die Arbeit von Korpan und Saradeth (51) betrachtet die Schmerzintensität weder als primären Endpunkt noch beschreibt sie diese mit sensitiven Methoden.

Tab. 2 Übersicht über klinische und experimentelle Studien zur Schmerzreduktion durch MWT
 [aktualisiert nach (97)]

Schmerzsyndrom	N	MW-Frequenz (GHz)	Intensität (mW/cm ²)	Expositionsareal	Design	Oxford-Skala (Punkte)	Quelle/Jahr
Experimenteller Schmerz	12	42.25	30	Haut über distalem Sternumdrittel	RCT crossover	5	(86)/1999
Kopfschmerz	204	54-78	0.003	Karotissinus, Vertebralarterien	nRCT	0	(87)/1998
	56	60-63	unbekannt	AP	RCT	1	(88)/1992
Gelenkschmerz	114	55-62	0.01	AP	RCT	1	(52)/1998
	138	53.5		AP	RCT	1	(89)/1996
	12	54-78	2.5	Periartikuläre Punkte	Fallserie	0	(90)/2003
Postoperativer Schmerz	12	54-64	2.5	AP	RCT	5	(91)/2003
	42	42.25 + 53.5	10	Hände und Füße	Fallserie	0	(96)/1998
	141	37	1	Wunde	RCT	4	(51)/1995
Schleimhaut-Schmerz (oral)	30	42.25	10	Perioral	RCT	3	(93)/2001
	80	42.25	10	Perioral	RCT	3	(94)/2003
Neuropathischer Schmerz	52	42.25	10	Trigeminusäste	RCT	2	(95)/1995
Rückenschmerz	47	50-60	28-34	AP (MWT + TAES)	RCT	1	(92)/2007

N - Patientenzahl
 RCT - *Randomized Controlled Trial*
 nRCT - *non-Randomized Controlled Trial*

AP - Akupunkturpunkte
 TAES - Transcutaneous Acupoint Electrical Stimulation

3. Ziel der Studie

Die Millimeterwellentherapie zur Schmerzlinderung besitzt derzeit nicht den Status einer evidenzbasierten Therapiemethode. Der überwiegende Teil der bisherigen Arbeiten zu diesem Thema ist nur sehr eingeschränkt aussagekräftig bezüglich der analgetischen Komponente der Millimeterwellentherapie oder weist gravierende methodische Defizite auf (97).

Die empirische Anwendung der Millimeterwellen in den Staaten der früheren UdSSR und die Ergebnisse der Untersuchungen von Korpan und Saradeth, Radzievsky et al. und Usichenko et al. (51, 86, 90, 91) lassen einen klinisch relevanten analgetischen Effekt vermuten.

Ziel dieser Studie war es, anhand des Analgetikaverbrauches einer mit Millimeterwellen behandelten Patientengruppe im Vergleich zu einer scheinbehandelten Patientengruppe im Rahmen der Schmerztherapie nach einem standardisierten operativen Eingriff den analgetischen Effekt einer MWT zu beschreiben.

4. Methodik und Patienten

4.1. Studiendesign

Die vorliegende prospektive randomisierte kontrollierte Doppelblind-Studie (Patient und der die Studienbehandlung Ausführende) wurde zwischen August 2003 und April 2005 an den Kliniken für Anästhesiologie/Intensivmedizin und Orthopädie des Universitätsklinikums der EMAU Greifswald durchgeführt. Die Zustimmung der lokalen Ethikkommission liegt vor.

Die Studie wurde bei *ClinicalTrials.gov* unter *Identifier NCT 00233831* registriert.

4.2. Teilnehmer

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten der ASA-Klassifikation I-III zur elektiven Implantation einer Knie-Totalendoprothese in standardisierter Allgemeinanästhesie. Bei Patientinnen und Patienten, die jünger als 18 Jahre oder älter als 80 Jahre waren, in der Vormedikation sedative, hypnotische, antidepressive oder opioidhaltige analgetische Pharmaka aufwiesen oder die Einwilligungserklärung beziehungsweise den Gebrauch der VAS-100 nicht verstanden, erfolgte keine Rekrutierung. Weiterhin wurden Patienten mit bekanntem chronischen Alkoholabusus und Patientinnen mit instabiler Angina pectoris oder bekanntem stattgehabten Myokardinfarkt in Anlehnung an die Empfehlungen von Afanas'eva et al. (100) nicht eingeschlossen. Ein Ausschluss erfolgte, wenn die OP-Zeit 180 min überstieg, bei relevanten

intraoperativen Komplikationen wie ein mit mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten transfusionsbedürftiger Blutverlust oder katecholaminbedürftige kardiovaskuläre Ereignisse sowie bei einer unvorhergesehenen Änderung des Behandlungsregimes. Die Studienbehandlung konnte jederzeit auf Wunsch des Patienten abgebrochen werden.

4.3. Randomisierung

Die Rekrutierung der Patienten zur Teilnahme an der Studie erfolgte in der Prämedikationsambulanz unserer Klinik durch eingewiesene Ärzte. Der für die MWT verantwortliche Arzt führte in der Regel am Vortag der geplanten Operation ein ausführliches Patientengespräch, in dem der Patient über den Ablauf der MWT (Verum- oder *Sham*-Prozedur) zusätzlich zur standardisierten perioperativen Therapie unterrichtet wurde und seine Zustimmung erklärte. Weiterhin wurde anhand der Einwilligungserklärung auf mögliche Nebenwirkungen hingewiesen [Anhang A und B]. Daraufhin erfolgte bei Eignung der Einschluss in die Studie. Unmittelbar nach durchgeführter Operation wurde der Patient einer von zwei Gruppen zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte durch Ziehung von verschlossenen Umschlägen durch den für die MWT verantwortlichen Arzt, in denen die jeweilige Gruppe (1 oder 2) vermerkt war.

4.4. Verblindung

Eine Patientengruppe erhielt die MWT mit aktivem Generator, die andere Gruppe wurde nach dem gleichen Therapiekonzept, aber mit einem *Sham*-Generator behandelt. Die Generatoren waren mit 1 beziehungsweise 2 auf dem Gehäuse gekennzeichnet, entsprechend den Patientengruppen 1 oder 2. Das Scheingerät wies das gleiche Aussehen wie der aktive Generator auf, hatte allerdings kein elektromagnetisches Output. Die Patienten, das für die perioperative Behandlung zuständige medizinische Personal und der die MWT ausführende Arzt waren gegenüber der Tatsache verblindet, welcher der beiden Generatoren Millimeterwellen produzierte. Die postoperativen Messungen und die Studienanalyse wurden ebenfalls in Unkenntnis des Verum-Generators durchgeführt. Nur der Studienleiter kannte das Millimeterwellen-*Output* der beiden Generatoren. Die Aufhebung der Verblindung erfolgte durch den Studienleiter nach der Datenanalyse.

4.5. Allgemeinanästhesie und postoperative medikamentöse Analgesie

Die Allgemeinanästhesie folgte einem Standardprotokoll. Zur Einleitung wurden 3-5 mg/kgKG Thiopental, 1-2 µg/kgKG Fentanyl sowie 0,1 mg/kgKG Cis-Atracurium appliziert und die endotracheale Intubation durchgeführt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte bedarfs-

adaptiert mit Desfluran 4-5 Vol.% und Repetitionsdosen Fentanyl 0,05-2 µg/kgKG. Es wurden eine Normoventilation mit endtidalen CO₂-Konzentrationen von 4,3-5,5 kPa sowie eine Normothermie (Körpertemperatur nasal gemessen <1° C abweichend von Ausgangstemperatur) angestrebt. Unmittelbar nach Extubation konnte ebenfalls nach Bedarf ein Initialbolus von 0,05 mg/kgKG Piritramid gegeben werden. Es folgte der Aufenthalt im Aufwachraum, wo die Analgesie mit Repetitionsdosen Piritramid weitergeführt wurde. Andere Analgetika oder analgetisch potente Medikamente wurden nicht verabreicht. Bei Verlegung aus dem Aufwachraum wurde die PCA-Pumpe „Vygon“ (Laboratoires pharmaceutiques Vygon, Frankreich) konnektiert. Die standardmäßig an der Klinik für Orthopädie gebräuchliche PCA-Pumpe gibt einen Bolus von 0,5 ml ab; entsprechend 1 mg Piritramid. Die *Lock-out*-Zeit beträgt 5 min. Wenn das Reservoir aufgebraucht war, wurde das passende *Refill-Kit* eingesetzt.

Als Anhaltspunkt für eine suffiziente Analgesie galt eine Schmerzintensität < 40mm auf der VAS-100 (101). Die Patienten wurden instruiert, bei Schmerzen die PCA-Pumpe zu betätigen. Routinemäßig wurde die ordnungsgemäße Funktion der PCA-Pumpe und der Venenverweilkanüle mindestens zweimal pro Tag kontrolliert. Das Pflegepersonal war angehalten, bei Problemen diesbezüglich jederzeit den verantwortlichen Studienarzt zu informieren. Bei insuffizienter Analgesie konnten Boli von 3-5 mg Piritramid verabreicht werden, die in jedem Fall dokumentiert wurden. Diese Form der Analgesie wurde bis zum Abend des 5. postoperativen Tages weitergeführt, komplettiert ab dem 4. postoperativen Tag mit Ibuprofen (Imbun® ret. 800 mg) bedarfsadaptiert in 400 mg-Dosen (Beginn mit 2 x 400 mg per os). Die Piritramid-PCA wurde bei längerfristiger VAS < 40 mm dekonnektiert und im Intervall vollständig entfernt. Bei akuten Schmerzzuständen nach Beendigung der PCA konnte Tramadol 50 mg oral bis maximal 200 mg pro Tag gegeben werden (Tramal®-Kapseln 50 mg, Tramal® long 100 mg Retardtabletten oder Tramal® Tropfen 20 gtt.). Die analgetische Medikation wurde vollständig dokumentiert und wie oben beschrieben mindestens zweimal pro Tag durch den Studienarzt beziehungsweise einen ernannten Vertreter kontrolliert.

4.6. Durchführung der Millimeterwellenbehandlung

Die Behandlung mit dem jeweiligen Generator wurde am Operationstag, dem 1., 3., 5., 7. und 9. postoperativen Tag routinemäßig zwischen 16.00 und 20.00 Uhr durchgeführt. An den postoperativen Tagen wurde darauf geachtet, dass der zeitliche Abstand zur physiotherapeutischen Behandlung mindestens 1 h betrug. Zur MWT wurde der Generator 30 min über das operierte Knie entlang der Narbe bewegt. Der Abstand Generator-Hautoberfläche betrug hierbei 1-3 cm [Anhang D]. Benutzt wurde ein Generator AMM 21-01 (MMT Ltd., Kiew,

Ukraine), der in eine Metallbox mit den Abmessungen 20 x 5 x 3 cm eingebracht ist. Zur Erleichterung des Handlings konnte das Gerät mit einem in 3 Ebenen beweglichen Verlängerungsarm verbunden werden, wodurch eine relative Fixierung möglich war. Der Generator erzeugte elektro-magnetische Strahlung mit einer maximalen Intensität von 8,7 mW, die Messung erfolgte mit einem Kalorimeter C-3E (Amtron, Köln, Deutschland). Die Öffnung der Strahlenquelle hatte eine Fläche von 2,1 cm², das bedeutet, dass die Intensität 4,2 mW/cm² nicht überschritt. Die Frequenz der Millimeterwellen betrug 50-75 GHz mit korrespondierenden Wellenlängen von 6-3,8 mm, gemessen mit einem Spektrum-Analyzer Tektronix 2784 (Tektronix Inc., Beaverton, USA). Die spektrale Verteilung der Intensität war ungleich mit dem Maximum zwischen 60-75 GHz (4-8mal höher als im Bereich 50-60 GHz)[Anhang E]. Der Studienleiter kontrollierte 14tägig die korrekte Funktion der Generatoren mit einem portablen Detektor.

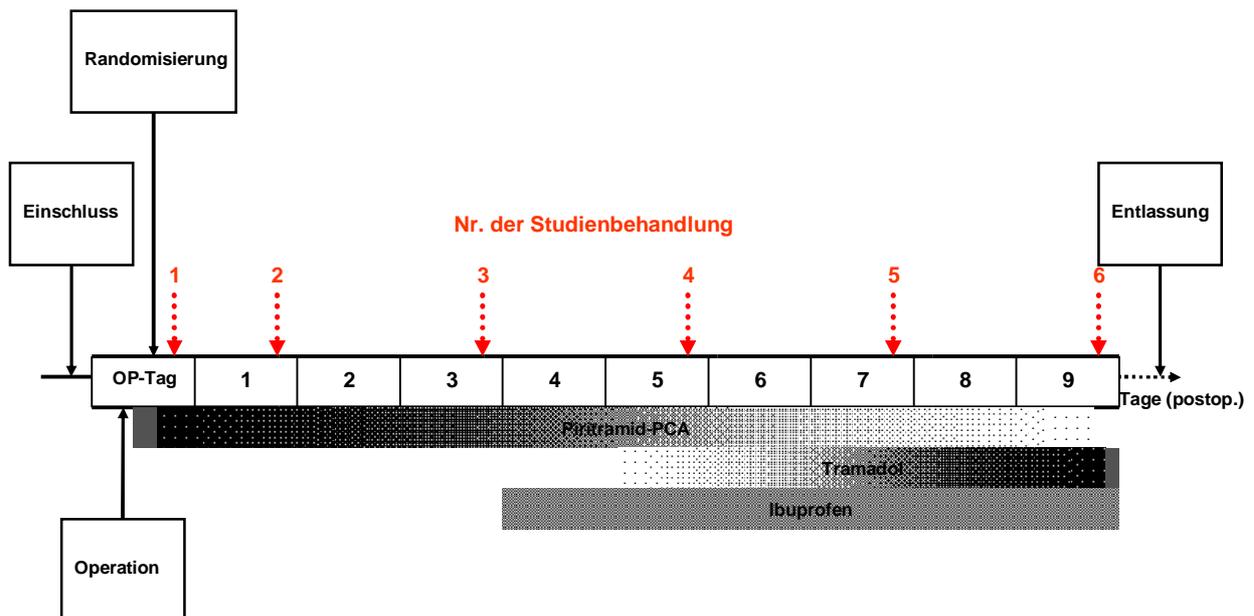


Abb. 9 Zeitlicher Ablauf der Studienbehandlung, Erklärung im Text

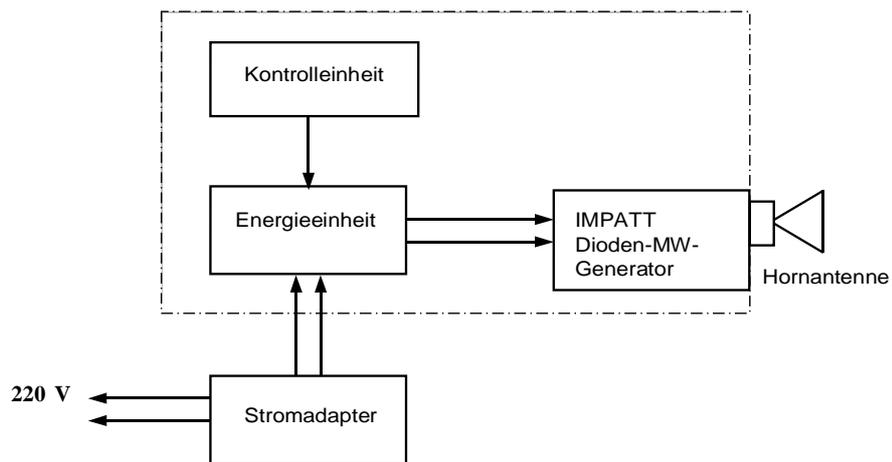


Abb. 10 Schematischer Aufbau des verwendeten MW-Generators

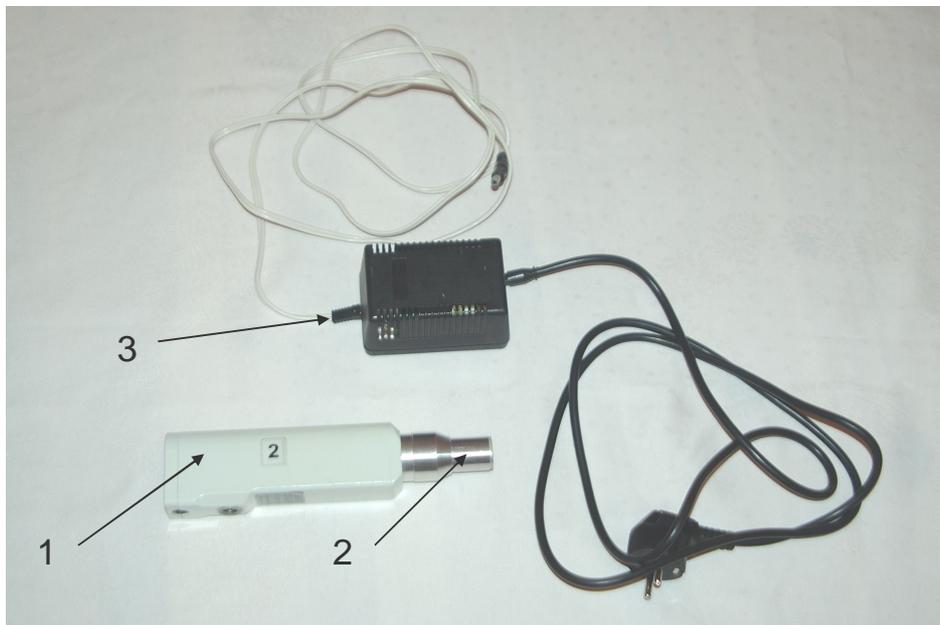


Abb. 11 Generator AMM 21-01

1 – Metallbox

2 – Metallkonus mit Austrittsöffnung

3 – Netzteil

4.7. Erfasste Parameter

Als primärer Endpunkt wurde der Piritramidverbrauch via PCA-Pumpe bis einschließlich 3. postoperativem Tag festgelegt. Sekundär wurden der Gesamt-Ibuprofenverbrauch vom 4. – 9. postoperativen Tag, der Gesamt-Piritramidverbrauch sowie die Häufigkeit der Tramadolanforderung betrachtet.

Folgende weitere Daten wurden erhoben:

Am Operationstag sowie jeweils am 1., 3., 5., 7. und 9. postoperativen Tag jeweils vor und nach der MWT [Anhang C]:

- Schmerzintensität: Visuelle Analogskala 0 – 100 mm (VAS 100)
- Übelkeit: ja (=1), nein (=0)
- axilläre Körpertemperatur
- Herzfrequenz
- Blutdruck nach *Riva-Rocci*
- Auftreten von Pruritus: ja (=1), nein (=0)
- Auftreten von Wundheilungsstörungen: ja (=1), nein (=0)
- Parästhesien während MWT: ja (=1), nein (=0).

Präoperativ sowie am 1. und 9. postoperativen Tag:

- Leukozytenzahl.

Nach der letzten MWT-Sitzung:

- Erfolg der Patienten-Verblindung – Frage an die Patienten nach ihrer Meinung, ob sie tatsächlich mit MW behandelt wurden („richtig“, „falsch“, „weiß nicht“)
- *Insall-Score*.

Die Beurteilung der Kniefunktion basiert auf Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (102) auf dem von Insall et al. beschriebenen *Score* von 1989 (103). Die Graduierung des *Insall-Score* erfolgt anhand der erreichten Gesamtpunktzahl in sehr gut (90-100 Punkte), gut (80-89 Punkte), befriedigend (70-79 Punkte) und unbefriedigende (<70 Punkte) Ergebnisse.

Klinischer *Score*:

Subjektiv 75%, Objektiv: 25%

Bewertung :

Objektive Kriterien 100 mögliche Punkte

Subjektive Kriterien 100 mögliche Punkte

Kriterienbewertung in % von 200 Punkten:

Schmerz 25%

Bewegungsausmaß 12,5%

Stabilität objektiv 12,5%

Gehstrecke 25%

Treppensteigen 25%.

Die *Scores* wurden am Tag der Entlassung von einem Arzt der Klinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie erhoben.

- Länge der Operationsnarbe
- Zufriedenheit mit der MWT – Numerische Rating Skala (NRS) -6:
1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = ausreichend, 5 = unbefriedigend, 6 = ungenügend,

Retrospektiv:

- Krankenhausaufenthaltsdauer
- Art der implantierten Prothese.

4.8. Datenanalyse

Zur Datenanalyse wurde die Software SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) genutzt. Die Fallzahl wurde auf der Basis von Voruntersuchungen festgelegt, um einen 40%igen Unterschied im postoperativen Piritramidverbrauch zwischen beiden Gruppen zu detektieren (22, 90). N=34 pro Patientengruppe wurde kalkuliert, um eine Power von 0,9 mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,05 zu erreichen. Bei einer erwarteten Ausfallrate von 15% wurde die Fallzahl auf 40 Patienten pro Gruppe festgelegt. Normalverteilte numerische Daten wurden mit dem t-Test ausgewertet und als Mittelwert und Standardabweichung (SD) dargestellt. Bei Messungen, die zu verschiedenen Zeitpunkten ausgeführt wurden, führten wir eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durch. Nicht normalverteilte und ordinalskalierte Daten wurden mit dem *Mann-Whitney*-Test verglichen und als Mittelwert und Interquartilabstand (IQR) beschrieben. Bei kategorialen unverbundenen Daten kam der *Chi-Quadrat*-Test zur Anwendung, dargestellt als Prozentsätze. Eine Fehlerwahrscheinlichkeit $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Es wurden eine *ITT*- und *PP*-Auswertung durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1. Studiendaten

Im Sinne einer *Intention to Treat(ITT)*-Analyse wurden die Daten von 80 randomisierten Patienten gegenüber dem primären Endpunkt und den sekundären Endpunkten ausgewertet.

Bei den anderen erfassten Daten erfolgte eine *Per Protocol(PP)*-Auswertung.

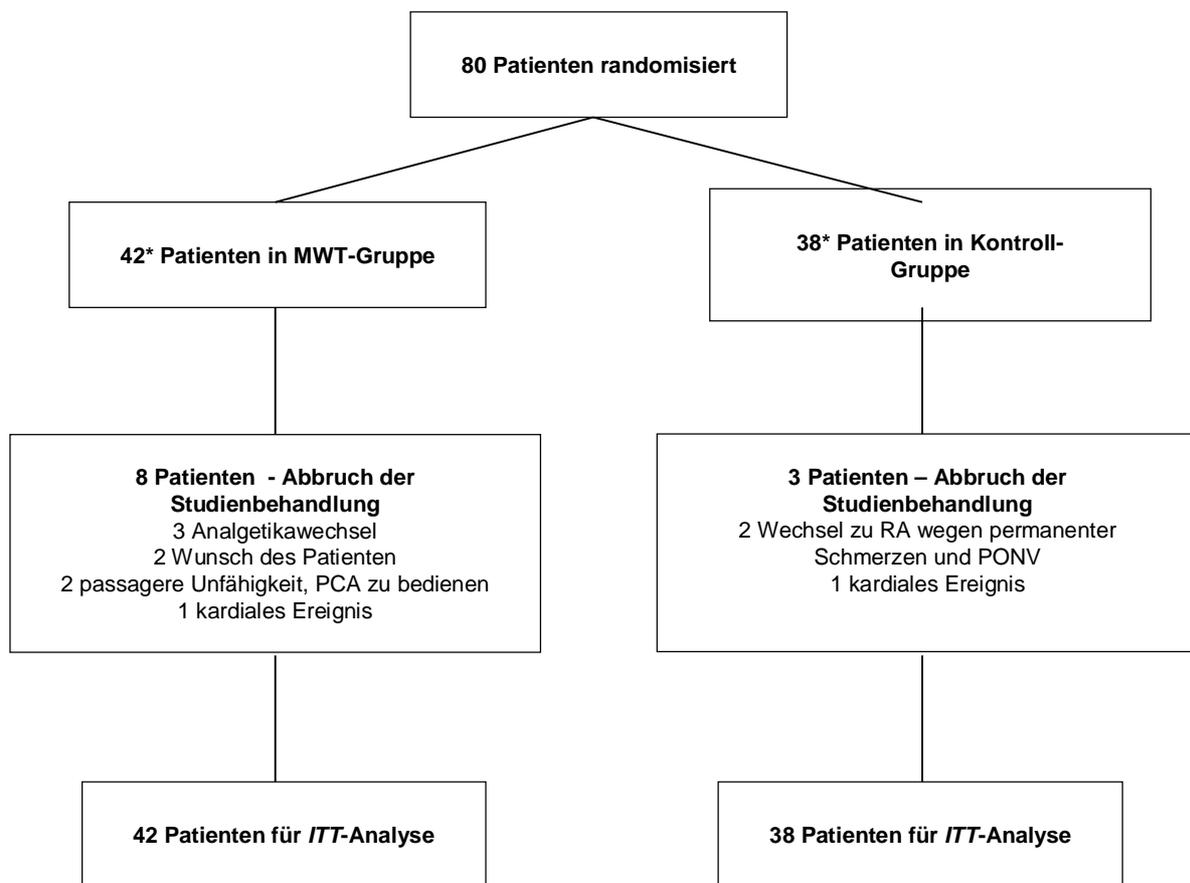


Abb. 12 Studienschema

(* Die ungleiche Verteilung beruht auf der fehlerhaften Vorbereitung der Umschläge für die Randomisierung.)

Drop-out-Analyse

Bei insgesamt 11 Patienten (MWT-Gruppe = 8, Kontroll-Gruppe = 3) traten Ereignisse auf, die den Abbruch der Studienbehandlung begründeten.

Dementsprechend gingen die Daten dieser Patienten gegenüber dem Piritramidverbrauch verloren. 3 Patienten der MWT-Gruppe erhielten analgetisch potente Medikamente außerhalb des Studienprotokolls. Bei 2 Patienten der Kontroll-Gruppe mussten aufgrund persistierender Schmerzen beziehungsweise anhaltendem *PONV* regionalanästhesiologische Methoden angewendet werden (Nervus femoralis- und anteriore Nervus ischiadicus-Blockade).

1 Patient wünschte wegen starker Schmerzen während der Behandlung (Bestrahlung am OP-Tag nach Entfernung des Verbandes) den Studienabbruch, ein weiterer Patient gab für den Wunsch der Beendigung der Studienbehandlung keinen Grund an. 2 Patienten der Verum-Gruppe entwickelten postoperativ passagere delirante Symptome und waren damit nicht in der Lage, die PCA-Pumpe zu bedienen. 1 Patient aus jeder Gruppe bot postoperativ ein kardiales Ereignis, ohne dass eine interventionelle Therapie erforderlich wurde (AA bei VHF, Angina pectoris).

5.2. Patientenmerkmale

In der vorliegenden Arbeit waren beide Patientengruppen hinsichtlich Alter, Gewicht und Geschlecht vergleichbar.

Tab. 3 Patientenmerkmale

	MWT-Gruppe (n = 42)	Kontroll-Gruppe (n = 38)
Alter (Jahre)	66 ± 7	67 ± 7
Gewicht (kg)	92 ± 17	85 ± 15
Body mass index (kg/m ²)	33,5 ± 6,1	30,8 ± 5,2
Geschlecht (m/w)	12/30	15/23
Ausschluss (m/w)	2/6	0/3

Alter, Gewicht, BMI - Mittelwert ± Standardabweichung

Geschlecht, Ausschluss – Patientenzahl

5.3. Piritramidverbrauch

Die Patienten beider Gruppen forderten die gleiche Menge von Piritramid sowohl bis zum 3. postoperativen Tag als auch in der Summe an.

Tab. 4 Piritramidverbrauch

	MWT-Gruppe (n = 42)	Kontroll-Gruppe (n = 38)	P
Piritramidverbrauch bis 3. postoperativen Tag (mg)	101 ± 45	101 ± 48	0,965
Piritramidverbrauch gesamt (mg)	106 ± 46	105 ± 54	0,972

Mittelwert ± Standardabweichung

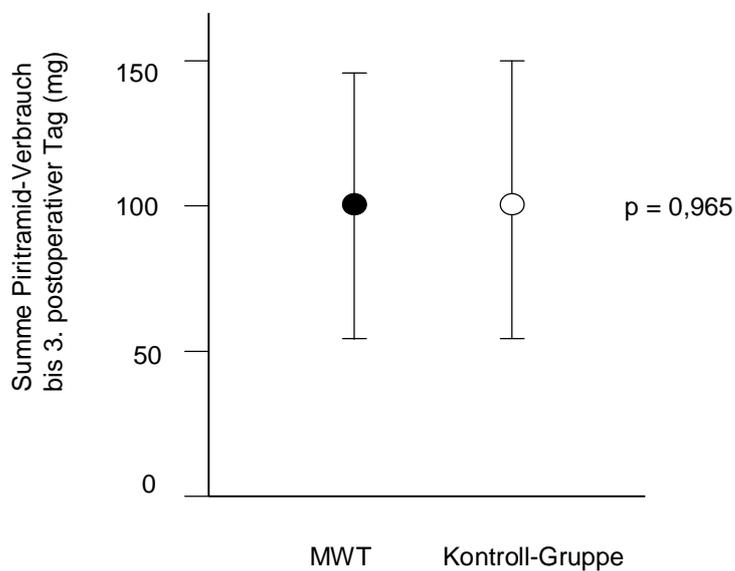


Abb. 13 Postoperativer Piritramidverbrauch bis zum 3. postoperativen Tag, der schwarze Kreis entspricht der MWT-Gruppe (n = 42), der weiße Kreis symbolisiert die Kontroll-Gruppe (n = 38), alle Werte als Mittelwerte ± SD

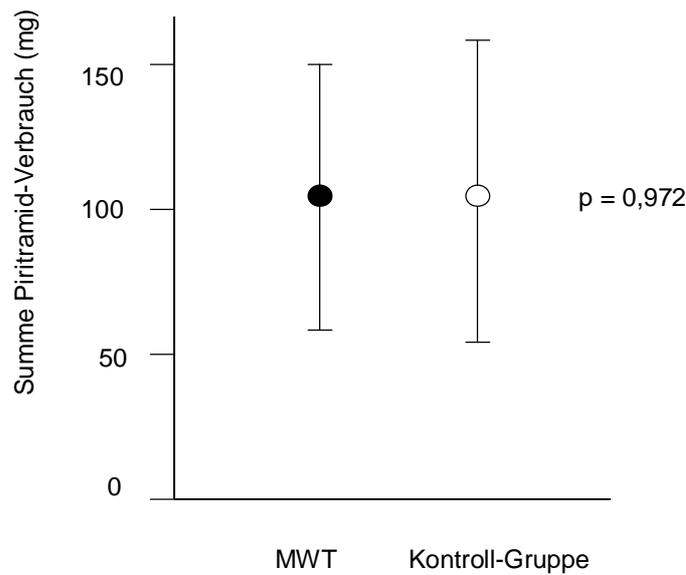


Abb. 14 Postoperativer Gesamt-Piritramidverbrauch, der schwarze Kreis entspricht der MWT-Gruppe (n = 42), der weiße Kreis symbolisiert die Kontroll-Gruppe (n = 38), alle Werte als Mittelwerte \pm SD

Die Dauer der Piritramidtherapie war nahezu identisch.

Tab. 5 PCA-Dauer

	MWT-Gruppe (n = 42)	Kontroll-Gruppe (n = 38)
Piritramid-PCA-Dauer (Tage)	3,5 \pm 0,6	3,5 \pm 0,9
Mittelwert \pm Standardabweichung		

5.4. Ibuprofenverbrauch

Die Patienten der MWT-Gruppe verbrauchten weniger Ibuprofen als die der Kontrollgruppe. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant, kann aber als Trend gewertet werden. Die nach Beendigung der Piritramidtherapie mögliche Tramadolanforderung durch den Patienten im Sinne einer *Rescuemedikation* nach besonders schmerzhaften Episoden (z.B. Physiotherapie) ist hierbei nicht berücksichtigt.

Tab. 6 Ibuprofenverbrauch

	MWT-Gruppe (n = 42)	Kontroll-Gruppe (n = 38)	P
Ibuprofenverbrauch gesamt (g)	5,4 (4,8-9,6)	7,6 (4,8-9,6)	n.s.
Ibuprofenverbrauch /kgKG (mg/kgKG)	68 (51-101)	82 (64-102)	n.s.

Median (Interquartilabstand)

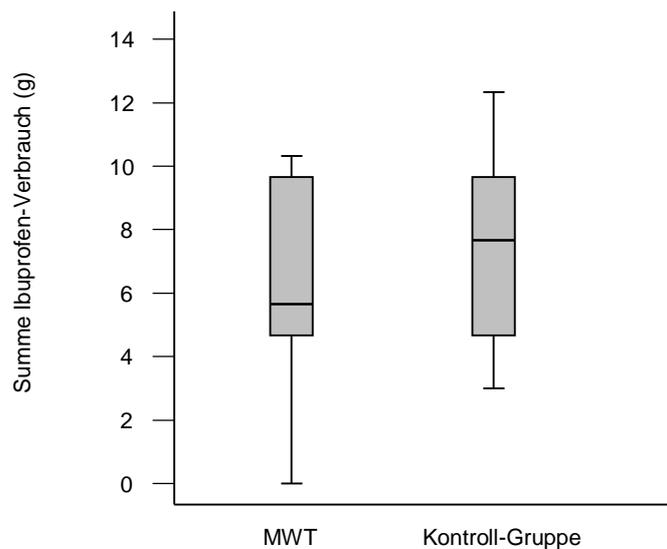


Abb. 15 Gesamt-Ibuprofenverbrauch für MWT- und Kontroll-Gruppe (Median und Interquartilabstand)

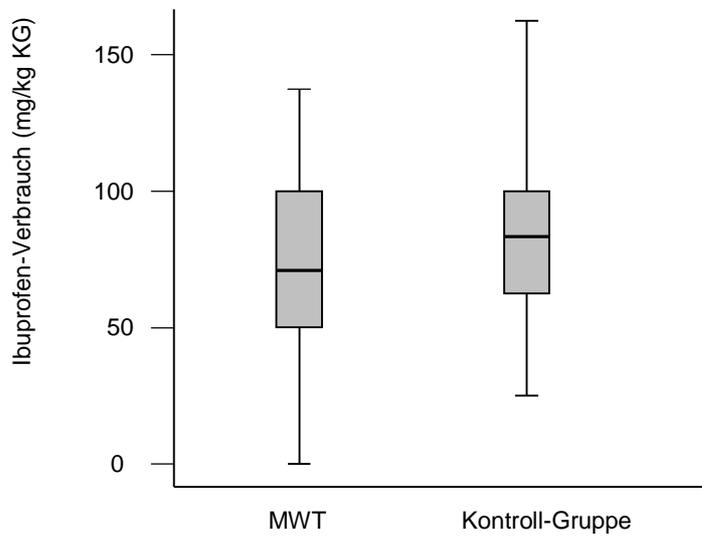


Abb. 16 Ibuprofenverbrauch/kgKG für MWT- und Kontroll-Gruppe (Median und Interquartilabstand)

5.5. Häufigkeit der Tramadolanforderung

Die Häufigkeit der *on demand*-Tramadolmedikation in den beiden Patientenkollektiven war vergleichbar (19 Patienten in MWT-Gruppe [n = 42] vs. 21 Patienten in Kontroll-Gruppe [n = 38]). Unberücksichtigt sind hierbei sowohl die absolute Dosis, als auch Zeitpunkt und Komedikation (Ibuprofen).

5.6. Schmerzmessung

Die gemessenen Schmerzintensitäten zwischen den Patientengruppen wiesen zu den verschiedenen Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede auf, die jeweiligen Differenzen innerhalb der Kollektive vor und nach der Behandlung sind als Placebo-Effekt zu deuten.

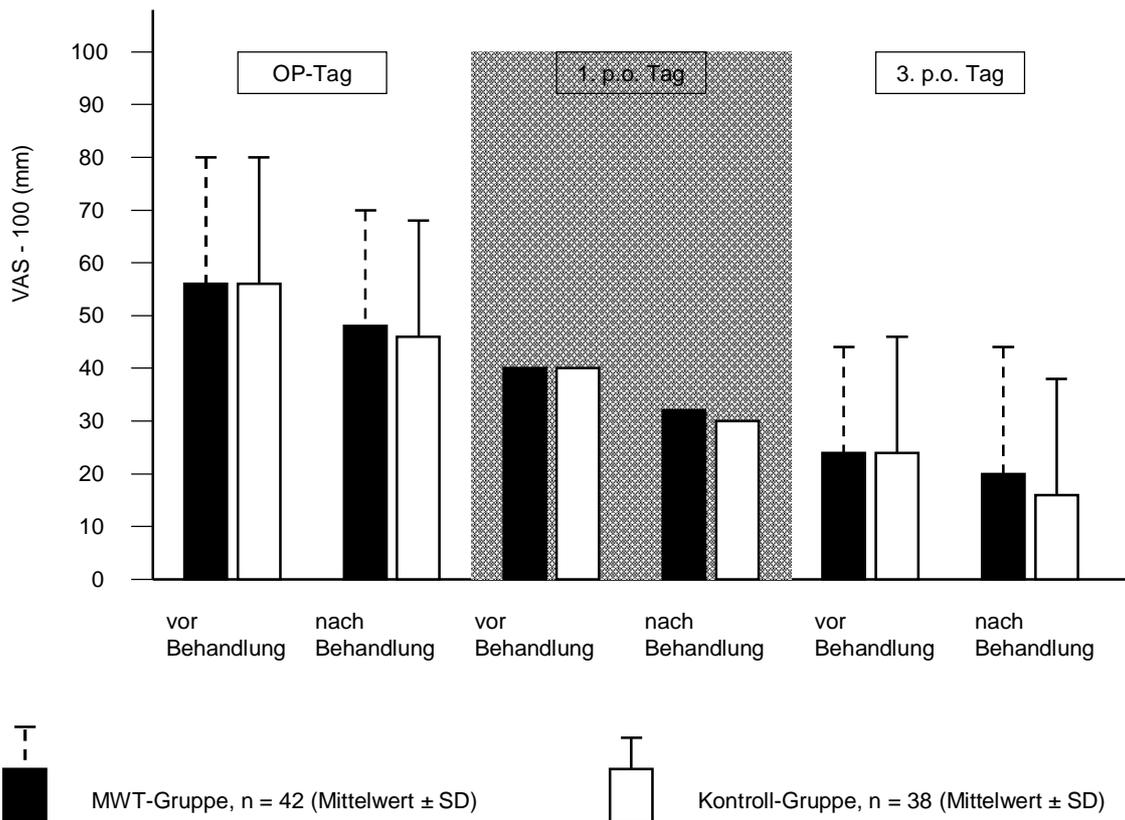


Abb. 17 Schmerzintensität (VAS - 100) jeweils vor und nach der 1.-3. Behandlung, die schwarzen Kreise entsprechen der MWT-Gruppe (n = 42), die weißen Kreise symbolisieren die Kontroll-Gruppe (n = 38), alle Werte als Mittelwerte ± SD

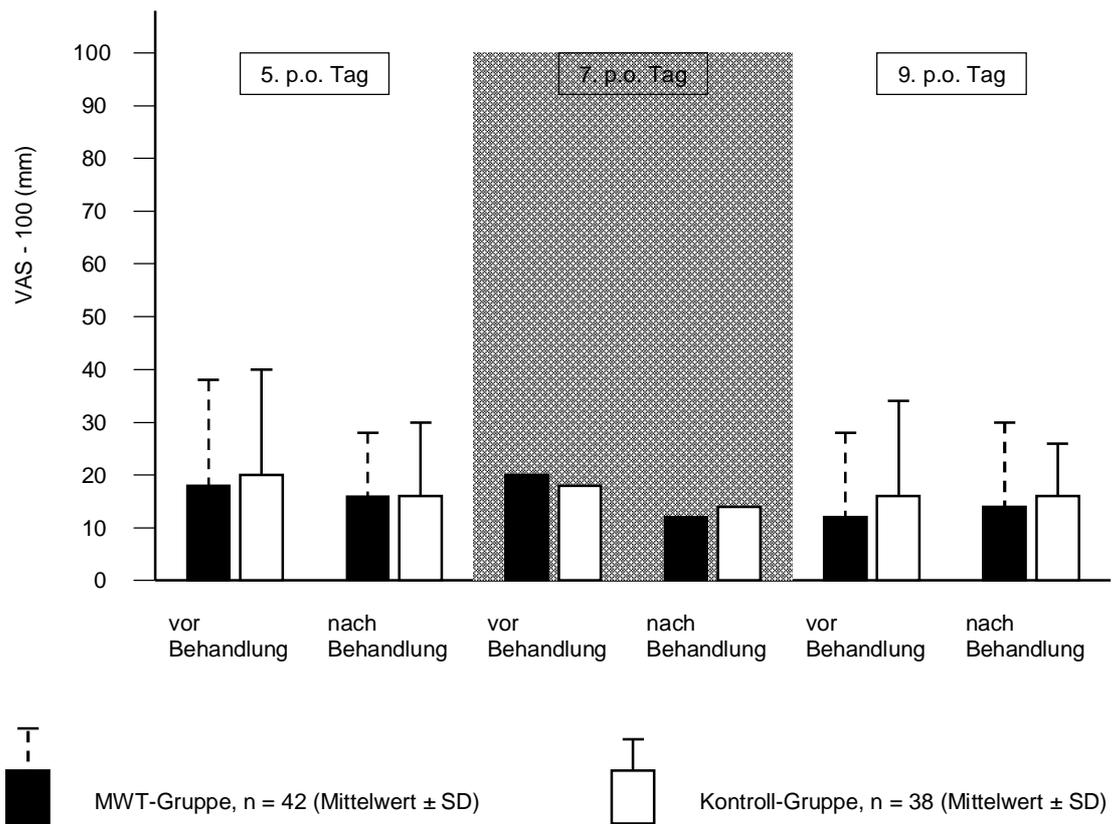


Abb. 18 Schmerzintensität (VAS - 100) jeweils vor und nach der 4.- 6. Behandlung, die schwarzen Kreise entsprechen der MWT-Gruppe (n = 42), die weißen Kreise symbolisieren die Kontroll-Gruppe (n = 38), alle Werte als Mittelwerte \pm SD

5.7. Kreislaufparameter, Infektionsparameter, Wundheilungsstörungen

Nichtinvasiv gemessener Blutdruck (RR) und Herzfrequenz waren zu allen Messzeitpunkten zwischen den beiden Patientengruppen vergleichbar.

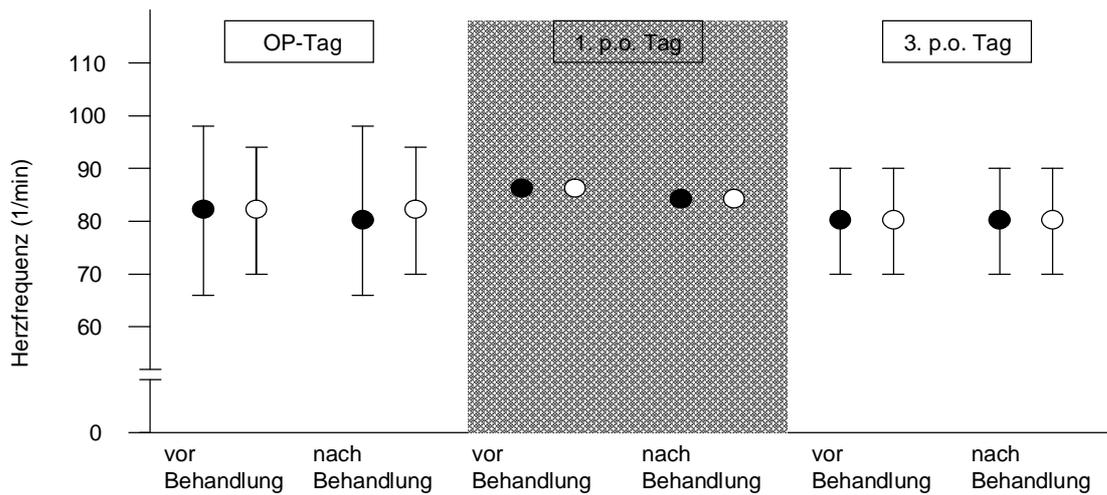


Abb. 19 Herzfrequenz jeweils vor und nach der 1.-3. Behandlung, die schwarzen Kreise entsprechen der MWT-Gruppe (n = 42), die weißen Kreise symbolisieren die Kontroll-Gruppe (n = 38), alle Werte als Mittelwerte \pm SD

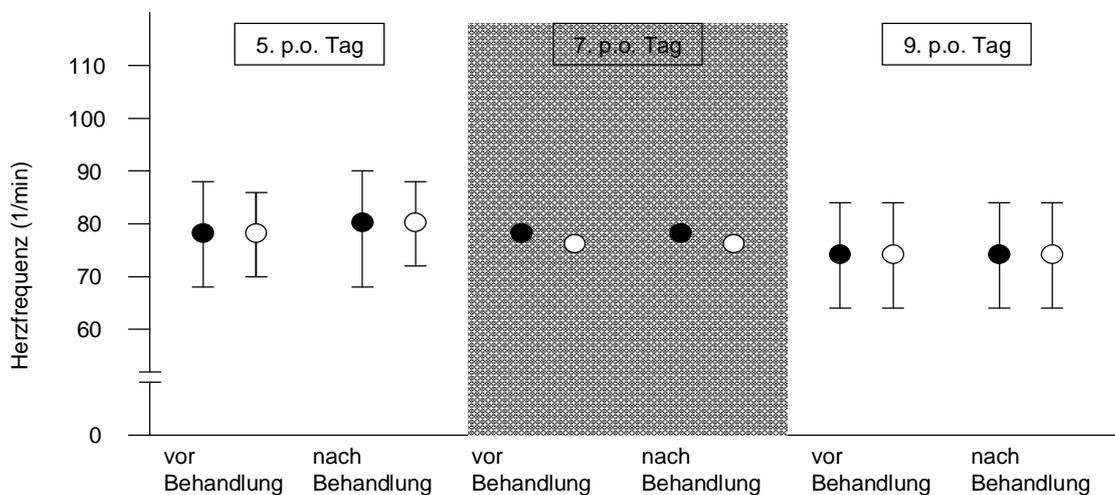


Abb. 20 Herzfrequenz jeweils vor und nach der 4.-6. Behandlung, die schwarzen Kreise entsprechen der MWT-Gruppe (n = 42), die weißen Kreise symbolisieren die Kontroll-Gruppe (n = 38), alle Werte als Mittelwerte \pm SD

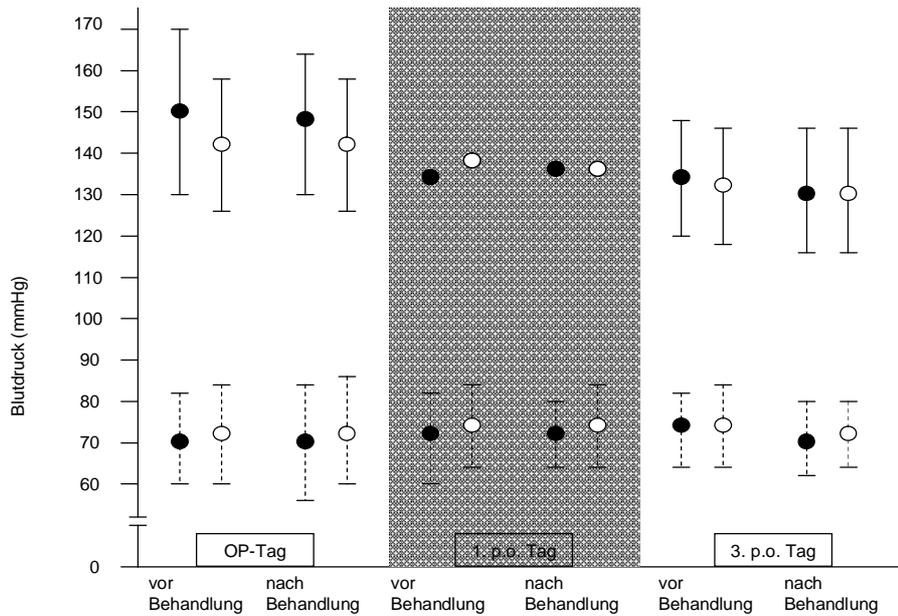


Abb. 21 Blutdruck jeweils vor und nach der 1.-3. Behandlung, die schwarzen Kreise entsprechen der MWT-Gruppe (n = 42), die weißen Kreise symbolisieren die Kontroll-Gruppe (n = 38); durchgezogene Linie für den systolischen Wert, gestrichelte Linie für den diastolischen Wert; alle Werte als Mittelwerte \pm SD

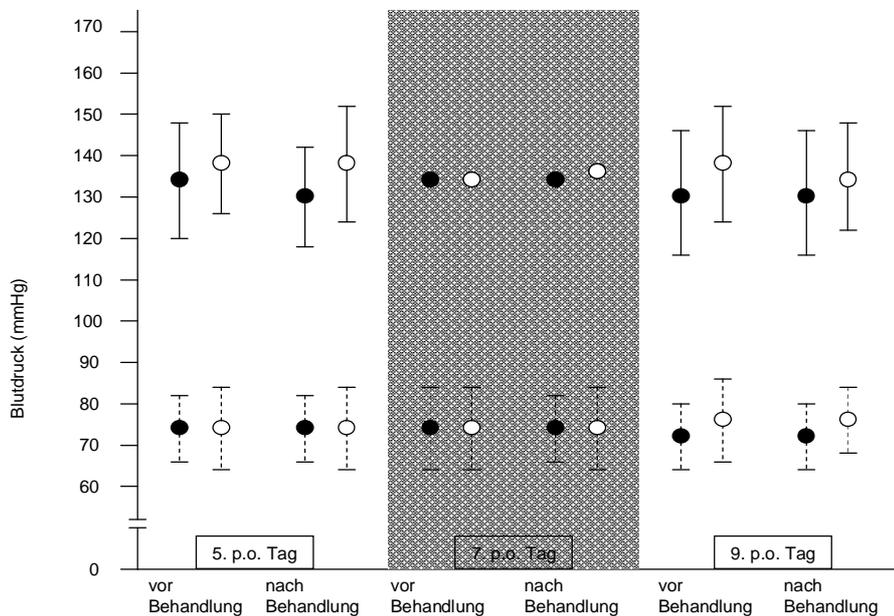


Abb. 22 Blutdruck jeweils vor und nach der 4.-6. Behandlung, die schwarzen Kreise entsprechen der MWT-Gruppe (n = 42), die weißen Kreise symbolisieren die Kontroll-Gruppe (n = 38); durchgezogene Linie für den systolischen Wert, gestrichelte Linie für den diastolischen Wert; alle Werte als Mittelwerte \pm SD

Axillär gemessene Körpertemperatur, Anzahl von Wundheilungsstörungen und Leukozytenzahl zeigten keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich.

Tab. 7 Axilläre Körpertemperatur

Körpertemperatur (axillär) in °C	MWT-Gruppe n = 42	Kontroll-Gruppe n = 38
1. postoperativer Tag	37,2 ± 1,6	37,5 ± 0,5
3. postoperativer Tag	37,2 ± 0,6	37,2 ± 0,5
5. postoperativer Tag	36,8 ± 0,5	36,5 ± 0,3
7. postoperativer Tag	36,5 ± 0,4	36,5 ± 0,3
9. postoperativer Tag	36,6 ± 0,3	36,5 ± 0,3
Mittelwert ± Standardabweichung		

Tab. 8 Wundheilungsstörungen

Wundheilungsstörungen	MWT-Gruppe n = 42	Kontroll-Gruppe n = 38	P
	3 (7)	3 (8)	0,969
Patientenzahl (Prozentsatz)			

Tab. 9 Leukozytenzahl

Leukozytenzahl (x 1000)	MWT-Gruppe n = 42	Kontroll-Gruppe n = 38
präoperativ	7,3 ± 2,1	7,4 ± 2,4
1. postoperativer Tag	10,5 ± 2,8	9,7 ± 2,9
9. postoperativer Tag	7,3 ± 1,7	7,5 ± 1,8

Mittelwert ± Standardabweichung

5.8. Qualität der Verblindung

Das Patientenkollektiv erfolgreich gegenüber der Tatsache verblindet, ob eine MWT oder eine Scheinprozedur durchgeführt wurde.

Tab. 10 Patientenbezogene Verblindungsqualität

Patientenmeinung	MWT-Gruppe n = 42	Kontroll-Gruppe n = 38
„richtige“ Behandlung	11 (37)	16 (48,5)
„falsche“ Behandlung	2 (6)	1 (3)
„weiß nicht“	17 (57)	16 (48,5)

Patientenzahl (Prozentsatz)

5.9. Zufriedenheit mit der MWT

Nach Beendigung der 6. Sitzung wurden die Patienten befragt, ob sie mit unserer Schmerztherapie (MWT und Scheinbehandlung) zufrieden waren.

Insgesamt schätzten 59% der Patienten die Studienbehandlung als „sehr gut“ ein, 26% als „gut“, 11% als befriedigend, und jeweils 2% als „ausreichend“ und „unbefriedigend“.

Tab. 11 Patientenzufriedenheit (PP-Auswertung)

	MWT-Gruppe n = 30	Kontroll-Gruppe n = 31	P
Patienten-Zufriedenheit (NRS-6)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,502
Median (Interquartilabstand)			

5.10. OP-bezogene Daten und Krankenhaus-Aufenthaltsdauer

Hinsichtlich Dauer der Operation, zeitlicher Ausdehnung der Blutsperre (Tourniquet) und Länge der Operationsnarbe gab es keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Tab. 12 Operationsbezogene Daten

	MWT-Gruppe	Kontroll-Gruppe
OP-Dauer (min)	114 ± 27	117 ± 23
Dauer des Tourniquets (min)	84 ± 28	84 ± 36
Länge der Narbe am 9. postop. Tag (cm)	20 ± 2	19 ± 3
Mittelwert ± Standardabweichung		

Die Krankenhaus-Aufenthaltsdauer lag in beiden Patientengruppen bei 16 Tagen.

Tab. 13 Dauer der Hospitalisierung (PP-Auswertung)

	MWT-Gruppe n = 33	Kontroll-Gruppe n = 33
KH-Aufenthaltsdauer	16 ± 4	16 ± 3
Mittelwert ± Standardabweichung		

5.11. Funktionelles Outcome: *Insall-Scores*

Die erhobenen Scores bei Entlassung der Patienten wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tab. 14 *Insall-Scores* (PP-Auswertung)

<i>Insall-Score</i>	MWT-Gruppe n = 33	Kontroll-Gruppe n = 30	P
funktionell	34 ± 6	36 ± 6	0,093
objektiv	65 ± 8	66 ± 8	0,721
Mittelwert ± Standardabweichung			

5.12. Nebenwirkungen der Behandlung

Die Inzidenz der Nebenwirkungen ist in den Patientengruppen ähnlich.

Jeweils ein Patient aus jeder Gruppe musste aufgrund kardiologischer Probleme von der Studienbehandlung ausgeschlossen werden, ohne dass ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang mit unserer Therapie bestand. Ein Patient der Kontrollgruppe zeigte während der letzten Behandlung eine synkopale Symptomatik, die als orthostatische Dysregulation eingeordnet werden muss.

Tab. 15 Nebenwirkungen der Studienbehandlung

Nebenwirkung	MWT-Gruppe n = 42	Kontroll-Gruppe n = 38	P
Parästhesien	14 (33)	18 (47)	n.s.
allgemeine Schwäche	0	2 (5)	n.s.
Schläfrigkeit	2 (6)	2 (5)	n.s.
Übelkeit/Erbrechen	2 (6)	3 (7)	n.s.
Pruritus	0	2 (5)	n.s.

Patientenzahl (Prozentsatz)

5.13. Art der Endoprothese

Bei allen verwendeten Prothesen handelt es sich um Hybrid-TEPs.

Grundsätzlich existieren, die implantierte TEP und das operative Vorgehen betreffend, keine Hinweise auf eine nicht vergleichbare postoperative Schmerzqualität.

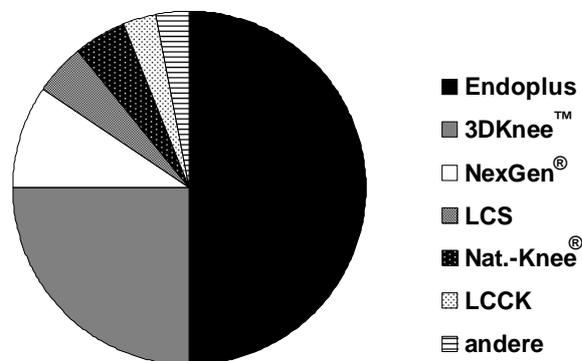


Abb. 23 Verteilung des TKR-Materials

6. Diskussion

6.1. Hauptergebnisse

Wir konnten keine Reduktion des Piritramidverbrauchs durch die MWT mit Frequenzen von 50- 75 GHz (*Noise*) und einer Intensität von $4,2 \text{ mW/cm}^2$ bei Wundexposition im Vergleich zwischen der MWT- und der Kontrollgruppe feststellen.

Bemerkenswert, wenn auch statistisch nicht signifikant, ist ein geringerer Ibuprofenverbrauch innerhalb der MWT-Gruppe. Diese Tatsache könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Verband einen negativen Einfluss auf die Effektivität der MWT in den ersten postoperativen Tagen gehabt hat.

In der vorliegenden Arbeit beschränkten sich die Nebenwirkungen der Behandlung mit Millimeterwellen auf Parästhesien sowie allgemeine Schwäche und Müdigkeit als unspezifische Symptome. Schwerwiegende Komplikationen durch die MWT wurden nicht beobachtet.

Das funktionelle Outcome der Patienten wurde durch die MWT nicht beeinflusst.

Die Patientenakzeptanz und Zufriedenheit gegenüber dieser weitgehend unbekanntem komplementärmedizinischen Methode ist groß. 85% aller Patienten befanden die Studienbehandlung „gut“ und „sehr gut“ hinsichtlich ihrer schmerzlindernden Wirkung.

6.2. Methodische Aspekte der Studie

Die methodischen Mittel im Sinne einer evidenzorientierten Untersuchung wurden erfolgreich eingesetzt. Die Randomisierung ergab eine homogene Verteilung innerhalb beider Patientengruppen bezüglich Alter, Gewicht und Geschlecht. Als primärer Endpunkt wurde der postoperative Piritramidverbrauch als einer der aussagekräftigsten Parameter für die Messung und Beurteilung der Behandlung von akuten Schmerzen betrachtet (104). Die Verblindung der Patienten und der die Studienbehandlung Ausführenden war suffizient. In der Fallzahlplanung der Studie wurde eine *Drop-out-Rate* von 15% berücksichtigt. Die tatsächliche Zahl der ausgeschlossenen Patienten lag bei 11, entsprechend 13%; also innerhalb für klinische Studien akzeptabler Grenzen (105).

6.3. Konzeptionelle Betrachtung der angewendeten MWT zur Schmerztherapie

Bezüglich der Konzeption einer MWT zur Schmerztherapie existieren nur empirische und aus in-vitro-Untersuchungen stammende Empfehlungen für einige charakteristische Variablen (Frequenz, Intensität, Behandlungsdauer, Behandlungssequenz, Expositionsareal).

Betrachtet man die bisher durchgeführten klinischen Studien zur analgetischen Wirkung einer MWT, werden die teilweise gravierenden Unterschiede im Behandlungsmuster deutlich (97).

Bei der vorliegenden Arbeit müssen sowohl die physikalischen als auch die behandlungsspezifischen Charakteristika kritisch hinterfragt werden.

- Frequenz

Drei fixe Wellenlängen wurden von Experten als therapeutisch sinnvoll und sicher für Patienten und Anwender eingeschätzt (34). Folge dessen war die Freigabe folgender Wellenlängen für medizinische Zwecke durch das Sowjetische Gesundheitsministerium: 4,9 mm; 5,6 mm und 7,7 mm mit den jeweils korrespondierenden Frequenzen 61,22 GHz; 53,57 GHz und 42,25 GHz. Grundlage dieser Festlegung waren wahrscheinlich in-vitro-Untersuchungen zu biologischen Effekten und die Theorie der kohärenten Exzitation in biologischen Systemen. Eine genaue Erklärung für diese Entscheidung ist in der zugänglichen Literatur nicht eruierbar.

Die Fragen nach der optimalen Frequenz hinsichtlich der analgetischen Wirkung und der möglichen Vorteile von fixen Frequenzen gegenüber Breitband-Millimeterwellen können derzeit nicht beantwortet werden. Radzievsky et al. fanden im Tierexperiment den größten analgetischen Effekt bei 61,22 GHz-Millimeterwellen. Betrachtet wurden dabei drei fixe Frequenzen (56,22 GHz versus 61,22 GHz versus 66,22 GHz) hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkung im cTFT. Die Autoren schlussfolgern, dass auch die analgetische Wirkung der Millimeterwellen frequenzabhängig ist (68). Zur Problematik feste Frequenzen versus Breitband-Millimeterwellen existieren lediglich Hinweise durch eine Untersuchung von Samosiuk et al., die Vorteile für Breitband-Millimeterwellen vermuten lässt. Im Tiermodell fanden die Autoren den stärksten analgetischen Effekt bei 42-95 GHz-Noise-Millimeterwellen. Bei dieser Studie an Mäusen wurden 2 starre Frequenzen (60 und 118 GHz), zwei Arten von Breitband-Millimeterwellen (42-95 GHz und 90-140 GHz) sowie Kombinationen aus diesen (60 GHz + 42-95 GHz-Noise und 118 GHz + 90-140 GHz-Noise) bezüglich der analgetischen Wirkung verglichen (106). Wir verwendeten in der vorliegenden Arbeit einen Generator, der Breitband-Millimeterwellen innerhalb eines Frequenzbereiches von 50-75 GHz produziert.

- Intensität (Leistungsdichte)

Alle Experimente zu biologischen Effekten von Millimeterwellen zeigen einen Grenzwert für die Intensität von etwa 10 mW/cm², oberhalb dessen die Wirkung stagniert. Weiterhin kann angeführt werden, dass diese Intensität sicher im Bezug auf mögliche Gesundheitsschäden ist (107). Die analgetische Wirkung als Funktion der angewendeten Intensität ist aber bisher nicht beschrieben worden. Die Intensität im Verhältnis zur Bandbreite der elektromagnetischen Strahlung wird als Leistungsdichtespektrum bezeichnet. Der Unterschied zwischen fixen

Frequenzen und *Noise*strahlung bezüglich der Intensität an „Infinitesimal-Frequenzbereichen“, also der tatsächlichen spektralen Intensität, liegt im Bereich von etwa $1 : 10^4$. Bei dem von uns benutzten Generator bedeutet dies, dass sich die Intensität von $4,2 \text{ mW/cm}^2$ ungleich über das Spektrum von 50-75 GHz verteilt und somit eine weitaus geringere Leistungsdichte für die postulierten Wirkfrequenzen resultiert.

Vilenskaia et al. beschrieben die Intensität als Funktion der Eindringtiefe folgendermaßen:

$$P(r) \sim 10^{-kr},$$

$P(r)$ = Intensität nach Weglänge r , r = Weglänge, k = SAR (108).

Betrachtet man die geringe spektrale (Ausgangs-)Intensität der von uns verwendeten Strahlungsquelle und schließt eine zusätzliche artifizielle Strahlungsabsorption durch die Verbandmaterialien in die Überlegungen ein, muss die zu geringe Intensität an den freien Nervenendigungen beziehungsweise die zu geringe Eindringtiefe der Millimeterwellen als Möglichkeit in Betracht gezogen werden, da die analgetische Wirkung als Funktion der Intensität unmittelbar am Wirkort nicht kalkuliert werden kann.

- Behandlungsdauer

Die von allen Autoren klinischer Studien zur analgetischen Wirkung der MWT gewählte Behandlungsdauer liegt zwischen 10 und 60 Minuten, entsprechend den experimentellen Untersuchungsergebnissen zu den biologischen Effekten der Millimeterwellen. In-vitro-Arbeiten konnten einen gewissermaßen kompensatorischen Effekt von Expositionsdauer und Intensität nachweisen, das heißt eine verminderte Intensität ließ sich hinsichtlich der Wirkung durch eine Verlängerung der Behandlungsdauer ausgleichen (109). Ob und wie sich eine verlängerte oder verkürzte Dauer der Behandlung bei konstanten physikalischen Charakteristika auf die Schmerzreduktion auswirkt, kann nicht beurteilt werden. Insofern ist die von uns gewählte Behandlungsdauer von 30 Minuten als empirisch und praktikabel anzusehen.

- Behandlungssequenz

Der Einfluss der Behandlungssequenz auf den analgetischen Effekt der MWT ist unklar. In Anlehnung an die Pilotstudie verwendeten wir ein ähnliches zeitliches Regime (90).

- Expositionsareal

Die Betrachtung der Wirkung von Millimeterwellen in Abhängigkeit von den exponierten Arealen steht im engen Zusammenhang mit der Frage nach dem Wirkungsmechanismus.

Untersuchungen ergaben therapeutische Effekte bei der Behandlung von Gelenken, sensorisch empfindlichen Regionen und Wunden. Einige Autoren bevorzugen Akupunkturpunkte zur Millimeterwellenexposition (34). Die Effektivität dieser verschiedenen Behandlungsmethoden ist unklar (97). Die vorliegende Studie betrachtet als „Nebeneffekt“ der MWT den Einfluss

dieser auf die Wundheilung. Unter diesem Aspekt bietet sich die Region entlang der Operationsnarbe als Wunde und empfindlicher Bereich für die Millimeterwellen an.

In den bisher veröffentlichten klinischen Studien zum analgetischen Effekt der MWT wurden moderate oder chronische Schmerzzustände betrachtet. Möglicherweise spielen auch die Art und die Dauer des Schmerzes im Hinblick auf die messbare analgetische Wirkung der Millimeterwellen eine Rolle. Hinweise darauf liefert eine tierexperimentelle Untersuchung, in der eine Beziehung zwischen Art des Schmerzes und Qualität der analgetischen Wirkung einer Millimeterwellenbehandlung vermutet wird. Demnach könnte die MWT bei akuten Schmerzen weniger effizient als bei chronischen sein (68).

6.4. Vergleich mit anderen Studien

Zum Einsatz von Millimeterwellen zur Therapie von postoperativen Schmerzen existieren lediglich zwei Untersuchungen. Korpan & Saradeth stellten in ihrer Studie zur Behandlung von septischen Wunden an 141 Patienten eine Schmerzreduktion als begleitende Komponente fest und nutzten zu ihrer Beschreibung eine NRS-4 (51). Tyshkevich et al. berichteten im Rahmen einer Fallserie an 42 Patienten nach Kraniotomie über eine deutliche Schmerzreduktion nach Millimeterwellenbehandlung. Eine quantitative Beschreibung dieses Effektes erfolgte nicht (96). In beiden Studien kamen Millimeterwellengeneratoren mit festen Frequenzen (37 GHz, 42,25 GHz oder 53,53 GHz) und mit Intensitäten von 1-10 mW/cm² zur Anwendung.

In der vorliegenden Arbeit konnte mit Breitband-Millimeterwellen (54-75 GHz) und einer Intensität von 4,2 mW/cm² kein klinisch relevanter analgetischer Effekt nachgewiesen werden. Eine Erklärung dafür könnte die relativ geringe spektrale Leistungsdichte und die damit verbundene geringe Eindringtiefe der von uns genutzten Breitbandstrahlung sein. In einer Voruntersuchung vermuten Usichenko & Herget unter Nutzung von *Noise*generatoren bei Patienten mit Gelenkschmerzen eine effektive analgetische Wirksamkeit (90). Dabei erfolgte die Behandlung an ausgesuchten periartikulären Punkten, während in der vorliegenden Arbeit zumindest während der ersten beiden Sitzungen die Bestrahlung durch das Verbandmaterial erfolgte. Möglicherweise stellt auch die Kombination aus geringer spektraler Intensität und die Absorption durch feuchtes Verbandmaterial die entscheidende „Hürde“ für den Nachweis einer analgetischen Wirkung in unserer Arbeit dar.

6.5. Limitationen der Studie

Die hauptsächliche Limitation der vorliegenden Studie besteht in der Behandlung am Operationstag und am 1. postoperativen Tag „durch den Verband“. Standardmäßig besteht der im Operationssaal unter sterilen Verhältnissen angelegte Verband aus folgenden Komponenten: Mullkompressen, zirkulärer Wattepolsterverband und elastische Binde (von innen nach außen). Millimeterwellen werden durch diese Materialien nicht absorbiert. Wegen der Möglichkeit der Auslösung von starken Schmerzen während der Entfernung des Verbandes wurde von der Studienleitung festgelegt, diesen für die Studienbehandlung am OP- und am 1. postoperativen Tag zu belassen. In der Regel wurde der Wundverband am 2. postoperativen Tag entfernt und durch einen einfachen Pflasterverband ersetzt. Ab der 3. Sitzung konnte dieser problem- und schmerzlos zur Bestrahlung entfernt, gleichzeitig die Wundverhältnisse inspiziert und anschließend erneuert werden. Die uneingeschränkte Durchlässigkeit der Verbandmaterialien gegenüber Millimeterwellen ist allerdings nur bei deren Trockenheit gegeben. Im Verband befindliches Wundsekret und Blut könnten eine akzidentelle Absorption von Millimeterwellen während der ersten zwei Behandlungen hervorgerufen und in Kombination mit der Anwendung von Breitband-Millimeterwellen niedriger spektraler Intensität zu „kritischen“ Leistungsdichten an den freien Nervenendigungen als potenziellem *Target* der analgetischen Wirkung geführt haben. Bei der verwendeten PCA-Pumpe Vygon® (Laboratoires pharmaceutiques Vygon, Frankreich) handelt es sich um eine mechanische Pumpe. Ihr Vorteil besteht vor allem in der kompakten Bauweise, die dem Patienten im Gegensatz zu mikroprozessorgesteuerten Pumpen eine gewisse Mobilität ermöglicht. Nachteilig für die Verwendung in unserer Studie sind die Ungenauigkeit bei der Ablesung und die fehlende Möglichkeit der Datenspeicherung.

6.6. Schlussfolgerung

Eine MWT mit den von uns verwendeten geräte- und behandlungsspezifischen Charakteristika zeigt keinen nachweisbaren analgetischen Effekt. Einerseits könnten dafür die limitierenden Faktoren dieser Arbeit verantwortlich sein, andererseits ist auch denkbar, dass die analgetische Wirkung der MWT klinisch nicht relevant ist. Wünschenswert wäre die Überprüfung unserer Ergebnisse im Rahmen von großen randomisierten klinischen Studien unter Nutzung von Generatoren mit fixen Frequenzen und die Wahl eines Expositionsareals, das keiner potenziellen Wirkungseinschränkung für Millimeterwellen unterliegt.

7. Zusammenfassung

Die MWT ist ein in der westlichen Welt weitgehend unbekanntes komplementärmedizinisches Verfahren, das in den Staaten der früheren UdSSR weite Verbreitung bei der Behandlung von vielen Krankheitszuständen gefunden hat. In zahlreichen Publikationen wird eine Schmerzreduktion als zusätzliche Komponente der Behandlung beschrieben. Wenige klinische Studien lassen einen relevanten analgetischen Effekt der Millimeterwellen zwar vermuten, entsprechen aber nicht den Kriterien evidenzbasierter Forschung. Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit war, ob die MWT in der Lage ist, den Analgetikabedarf bei Patienten nach einem operativen Eingriff zu reduzieren. Zu diesem Zweck wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie an 80 Patienten durchgeführt. Patienten, medizinisches Personal und der die Millimeterwellenbehandlung Ausführende waren gegenüber der Tatsache verblindet, welche Behandlung einer MWT entspricht. Als primärer Endpunkt wurde die Piritramidanforderung der Patienten bis zum 3. postoperativen Tag gewählt, um einen messbaren analgetischen Effekt zu detektieren. Bei der Behandlung kamen zwei äußerlich identische Generatoren zum Einsatz, von denen nur einer ein elektromagnetisches Output besaß. Dieser erzeugte Millimeterwellen von 50–75 GHz mit einer Intensität von $4,2 \text{ mW/cm}^2$ bei ungleicher Verteilung über das Frequenzspektrum (*Noise*). Die Studienbehandlung wurde neben der standardisierten medikamentösen Schmerztherapie im Rahmen von insgesamt sechs Sitzungen durchgeführt, in denen die Haut der Narbenregion im Abstand von ca. 1 cm für jeweils etwa 30 min millimeterwellen- bzw. scheinbehandelt wurde. Die vergleichbaren Patientengruppen zeigten keinen Unterschied im Piritramidverbrauch. Die Hauptlimitation der Studie besteht in der Tatsache, dass die ersten beiden Behandlungen regelmäßig durch das Verbandmaterial erfolgten. Einen Hinweis auf den Einfluss dieses Umstandes auf die Ergebnisse liefert der geringere Ibuprofenverbrauch der mit Millimeterwellen behandelten Patienten, der aber statistisch nicht signifikant ist. Als weiterer limitierender Faktor kann die geringe spektrale Leistungsdichte des von uns genutzten Breitband-Millimeterwellen-Generators angeführt werden, der in Kombination mit den absorbierenden Eigenschaften des feuchten Verbandmaterials zu einer eingeschränkten analgetischen Effizienz der MWT geführt haben könnte. Im Vordergrund der zukünftigen Forschung sollte vor allem die Definition der für die analgetische Wirkung optimalen physikalischen und behandlungsspezifischen Parameter stehen, um Empfehlungen für dieses Anwendungsgebiet der Millimeterwellen ableiten zu können. Die Anwendung einer MWT zur postoperativen Schmerzbehandlung mit den in dieser Untersuchung angewendeten Parametern kann nicht empfohlen werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Vereinbarung zur Organisation der postoperativen Schmerztherapie des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten und des Berufsverbandes der Deutschen Chirurgen. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 1993;34(1):28-30.
2. Ulsenheimer K. [Ethical-judicial aspects of perioperative patient care]. *Anaesthesist* 1997;46 Suppl 2:S114-9.
3. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(12):1539-54.
4. Tsui SL, Law S, Fok M, Lo JR, Ho E, Yang J, et al. Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity after esophagectomy. *Am J Surg* 1997;173(6):472-8.
5. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005;23(1):21-36.
6. Neugebauer E, Hempel K, Sauerland S, Lempa M, Koch G. [The status of perioperative pain therapy in Germany. Results of a representative, anonymous survey of 1,000 surgical clinic. Pain Study Group]. *Chirurg* 1998;69(4):461-6.
7. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002;89(3):409-23.
8. Forst J, Wolff S, Thamm P, Forst R. Pain therapy following joint replacement. A randomized study of patient-controlled analgesia versus conventional pain therapy. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119(5-6):267-70.
9. Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005;101(5 Suppl):44-61.
10. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86(3):598-612.

11. Ashburn MA, Love G, Pace NL. Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 1994;10(1):52-6.
12. Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004;93(2):212-23.
13. Hawkey CJ. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and the deep blue sea. *Gut* 2002;50 Suppl 3:25-30.
14. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15-9.
15. Wester K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hagg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(4):573-9.
16. Sturkenboom MC, Romano F, Simon G, Correa-Leite ML, Villa M, Nicolosi A, et al. The iatrogenic costs of NSAID therapy: a population study. *Arthritis Rheum* 2002;47(2):132-40.
17. Mattia C, Coluzzi F. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anesthesiol* 2005;71(7-8):461-70.
18. Brack A, Bottiger BW, Schafer M. [New aspects in postoperative pain therapy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006;41(3):184-92.
19. Agency EM. European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. In: Press Office.
20. Agency EM. European Medicines Agency recommends the suspension of the marketing authorisation of Ionsys (fentanyl hydrochloride). In: Press Office.
21. Kienecker K. [Continuous peripheral nerve block : Is this more effective for postoperative pain therapy than systemic analgesia?]. *Anaesthesist* 2007;56(4):398-400.
22. Usichenko TI, Dinse M, Hermsen M, Witstruck T, Pavlovic D, Lehmann C. Auricular acupuncture for pain relief after total hip arthroplasty - a randomized controlled study. *Pain* 2005;114(3):320-7.

23. Lao L, Bergman S, Hamilton GR, Langenberg P, Berman B. Evaluation of acupuncture for pain control after oral surgery: a placebo-controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(5):567-72.
24. Kotani N, Hashimoto H, Sato Y, Sessler DI, Yoshioka H, Kitayama M, et al. Preoperative intradermal acupuncture reduces postoperative pain, nausea and vomiting, analgesic requirement, and sympathoadrenal responses. *Anesthesiology* 2001;95(2):349-56.
25. Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs* 2003;63(9):855-67.
26. Saydah SH, Eberhardt MS. Use of complementary and alternative medicine among adults with chronic diseases: United States 2002. *J Altern Complement Med* 2006;12(8):805-12.
27. Hartel U, Volger E. [Use and acceptance of classical natural and alternative medicine in Germany--findings of a representative population-based survey]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004;11(6):327-34.
28. Pakhomov AG, Akyel Y, Pakhomova ON, Stuck BE, Murphy MR. Current state and implications of research on biological effects of millimeter waves: a review of the literature. *Bioelectromagnetics* 1998;19(7):393-413.
29. Lillesand TM, Kiefer RW, Chipman JW. Remote sensing and image interpretation. 5th ed. New York: Wiley; 2004.
30. Umweltmeteorologie - Wechselwirkungen zwischen Atmosphäre und Oberflächen - Berechnung der kurz- und der langwelligen Strahlung: Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN - Normenausschuss KRdL; 1994.
31. Gimsa U, Scheunemann A, Wachner D, Sakowski J, Köster P, Gimsa J. Effekte hochfrequenter elektromagnetischer Felder auf zellulärer Ebene - eine Literaturstudie.: Shaker Verlag Aachen; 2006.
32. Fröhlich H. Long-range coherence and energy storage in biological systems. *Int J Quantum Chem* 1968;2:641-652.

33. Fröhlich H. Evidence for coherent excitation in biological systems. *Int J Quantum Chem* 1983;23(4):1589-1595.
34. Rojavin MA, Ziskin MC. Medical application of millimetre waves. *QJM* 1998;91(1):57-66.
35. Betskii OV, Devyatkov ND, Kislov VV. Low intensity millimeter waves in medicine and biology. *Crit Rev Biomed Eng* 2000;28(1-2):247-68.
36. Webb SJ, Dodds DD. Inhibition of bacterial cell growth by 136 gc microwaves. *Nature* 1968;218(5139):374-5.
37. Grundler W, Keilmann F. Nonthermal effects of millimeter microwaves on yeast growth. *Z Naturforsch [C]* 1978;33(1-2):15-22.
38. Grundler W, Keilmann F. Resonant microwave effect on locally fixed yeast microcolonies. *Z Naturforsch [C]* 1989;44(9-10):863-6.
39. Mezhevikina LM, Khramov RN, Lepikhov KA. [The simulation of the cooperative effect of development in a culture of early mouse embryos after irradiation with electromagnetic waves in the millimeter range]. *Ontogenez* 2000;31(1):27-31.
40. Galat VV, Mezhevikina LM, Zubin MN, Lepikhov KA, Khramov RN, Chailakhian LM. [Effect of millimeter waves on the early development of the mouse and sea urchin embryo]. *Biofizika* 1999;44(1):137-40.
41. Belyaev S, Kravchenko VG. Resonance effect of low-intensity millimeter waves on the chromatin conformational state of rat thymocytes. *Z Naturforsch [C]* 1994;49(5-6):352-8.
42. Belyaev I, Alipov YD, Shcheglov VS, Lystsov VN. Resonance effect of microwaves on the genome conformational state of *E. coli* cells. *Z Naturforsch [C]* 1992;47(7-8):621-7.
43. Belyaev IY. Microwave Review. In: Markovic' V, editor. *Publication of Society for Microwave Theory and Technique and IEEE MTT-S Chapter of Serbia and Montenegro*; 2005. p. 13-29.
44. Vilenskaia RL, Smolianskaia AZ, Adamenko VG, Buldasheva ZP, Gel'vich EA. [Induction of colicin synthesis by millimeter radiation]. *Biull Eksp Biol Med* 1972;73(4):52-4.

45. Rojavin MA, Ziskin MC. Effect of millimeter waves on survival of UVC-exposed *Escherichia coli*. *Bioelectromagnetics* 1995;16(3):188-96.
46. Geletyuk VI, Kazachenko VN, Chemeris NK, Fesenko EE. Dual effects of microwaves on single Ca(2+)-activated K⁺ channels in cultured kidney cells Vero. *FEBS Lett* 1995;359(1):85-8.
47. Fesenko EE, Geletyuk VI, Kazachenko VN, Chemeris NK. Preliminary microwave irradiation of water solutions changes their channel-modifying activity. *FEBS Lett* 1995;366(1):49-52.
48. Fesenko EE, Gluvstein A. Changes in the state of water, induced by radiofrequency electromagnetic fields. *FEBS Lett* 1995;367(1):53-5.
49. Szabo I, Kappelmayer J, Alekseev SI, Ziskin MC. Millimeter wave induced reversible externalization of phosphatidylserine molecules in cells exposed in vitro. *Bioelectromagnetics* 2006;27(3):233-44.
50. Korpan NN, Resch KL, Kokoschinegg P. Continuous microwave enhances the healing process of septic and aseptic wounds in rabbits. *J Surg Res* 1994;57(6):667-71.
51. Korpan NN, Saradeth T. Clinical effects of continuous microwave for postoperative septic wound treatment: a double-blind controlled trial. *Am J Surg* 1995;170(3):271-6.
52. Bakaliuk TG, Zoria LV, Pogorila MA. [Microwave resonance therapy in primary osteoarthritis: the pathogenetic validation of its clinical use]. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1998(4):22-5.
53. Isakhanian V, Trchunian A. [Indirect and repeated electromagnetic irradiation of extremely high frequency of bacteria *Escherichia coli*]. *Biofizika* 2005;50(4):689-92.
54. Carr DJ, Serou M. Exogenous and endogenous opioids as biological response modifiers. *Immunopharmacology* 1995;31(1):59-71.
55. Kowalski J. Immunomodulatory action of class mu-, delta- and kappa-opioid receptor agonists in mice. *Neuropeptides* 1998;32(4):301-6.
56. Roy S, Loh HH. Effects of opioids on the immune system. *Neurochem Res* 1996;21(11):1375-86.

57. Novoselova EG, Fesenko EE, Makar VR, Sadovnikov VB. Microwaves and cellular immunity. II. Immunostimulating effects of microwaves and naturally occurring antioxidant nutrients. *Bioelectrochem Bioenerg* 1999;49(1):37-41.
58. Makar V, Logani M, Szabo I, Ziskin M. Effect of millimeter waves on cyclophosphamide induced suppression of T cell functions. *Bioelectromagnetics* 2003;24(5):356-65.
59. Makar VR, Logani MK, Bhanushali A, Kataoka M, Ziskin MC. Effect of millimeter waves on natural killer cell activation. *Bioelectromagnetics* 2005;26(1):10-9.
60. Makar VR, Logani MK, Bhanushali A, Alekseev SI, Ziskin MC. Effect of cyclophosphamide and 61.22 GHz millimeter waves on T-cell, B-cell, and macrophage functions. *Bioelectromagnetics* 2006;27(6):458-66.
61. Beneduci A, Chidichimo G, De Rose R, Filippelli L, Straface SV, Venuta S. Frequency and irradiation time-dependant antiproliferative effect of low-power millimeter waves on RPMI 7932 human melanoma cell line. *Anticancer Res* 2005;25(2A):1023-8.
62. Beneduci A, Chidichimo G, Tripepi S, Perrotta E. Transmission electron microscopy study of the effects produced by wide-band low-power millimeter waves on MCF-7 human breast cancer cells in culture. *Anticancer Res* 2005;25(2A):1009-13.
63. Beneduci A, Chidichimo G, Tripepi S, Perrotta E, Cufone F. Antiproliferative effect of millimeter radiation on human erythromyeloid leukemia cell line K562 in culture: ultrastructural- and metabolic-induced changes. *Bioelectrochemistry* 2007;70(2):214-20.
64. Logani MK, Szabo I, Makar V, Bhanushali A, Alekseev S, Ziskin MC. Effect of millimeter wave irradiation on tumor metastasis. *Bioelectromagnetics* 2006;27(4):258-64.
65. Radzievsky AA, Gordiienko OV, Szabo I, Alekseev SI, Ziskin MC. Millimeter wave-induced suppression of B16 F10 melanoma growth in mice: involvement of endogenous opioids. *Bioelectromagnetics* 2004;25(6):466-73.
66. Rojavin MA, Radzievsky AA, Cowan A, Ziskin MC. Pain relief caused by millimeter waves in mice: results of cold water tail flick tests. *Int J Radiat Biol* 2000;76(4):575-9.

67. Rojavin MA, Ziskin MC. Electromagnetic millimeter waves increase the duration of anaesthesia caused by ketamine and chloral hydrate in mice. *Int J Radiat Biol* 1997;72(4):475-80.
68. Radzievsky AA, Gordiienko OV, Alekseev S, Szabo I, Cowan A, Ziskin MC. Electromagnetic millimeter wave induced hypoalgesia: frequency dependence and involvement of endogenous opioids. *Bioelectromagnetics* 2008;29(4):284-95.
69. Radzievsky AA, Rojavin MA, Cowan A, Alekseev SI, Radzievsky AA, Jr., Ziskin MC. Peripheral neural system involvement in hypoalgesic effect of electromagnetic millimeter waves. *Life Sci* 2001;68(10):1143-51.
70. Radzievsky AA, Rojavin MA, Cowan A, Alekseev SI, Ziskin MC. Hypoalgesic effect of millimeter waves in mice: dependence on the site of exposure. *Life Sci* 2000;66(21):2101-11.
71. Chuyan EN, Dzheldubayeva ER. Antinociceptive Effects of Low-Intensity Extrahigh-Frequency Electromagnetic Radiation. *Neurophysiology* 2006;38(4):331-341.
72. Kazarinov KD, Sharov VS, Putvinskii AV, Betskii OV. [The effect of continuous millimeter low-intensity radiation on the Na⁺ ion transport in the frog skin]. *Biofizika* 1984;29(3):480-2.
73. Khramov RN, Sosunov EA, Koltun SV, Ilyasova EN, Lednev VV. Millimeter-wave effects on electric activity of crayfish stretch receptors. *Bioelectromagnetics* 1991;12(4):203-14.
74. Enin LD, Akoev GN, Potekhina IL, Oleiner VD. [Effect of extremely high-frequency electromagnetic radiation on the function of skin sensory endings]. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1992(5-6):23-5.
75. Reilly DM, Ferdinando D, Johnston C, Shaw C, Buchanan KD, Green MR. The epidermal nerve fibre network: characterization of nerve fibres in human skin by confocal microscopy and assessment of racial variations. *Br J Dermatol* 1997;137(2):163-70.
76. Alekseev SI, Radzievsky AA, Logani MK, Ziskin MC. Millimeter wave dosimetry of human skin. *Bioelectromagnetics* 2008;29(1):65-70.
77. Alekseev SI, Gordiienko OV, Ziskin MC. Reflection and penetration depth of millimeter waves in murine skin. *Bioelectromagnetics* 2008;29(5):340-4.

78. Alekseev SI, Ziskin MC. Effects of millimeter waves on ionic currents of *Lymnaea* neurons. *Bioelectromagnetics* 1999;20(1):24-33.
79. Lebedeva NN. Human central nervous system response to peripheral action of low intensity millimeter waves. *Radiophysics and Quantum Electronics* 1994;37(1):1-15.
80. Antonova LV, Zhukovskii VD, Kovalenko VN, Semenova KA. [The clinico-electrophysiological assessment of the efficacy of microwave resonance therapy in the rehabilitative treatment of patients with cerebral palsy in the form of spastic diplegia]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1995(4):13-7.
81. Novikova NS, Kazakova TB, Rogers VJ, Korneva EA. C-fos gene expression induced in cells in specific hypothalamic structures by noxious mechanical stimulation and its [correction of it's] modification by exposure of the skin to extremely high frequency irradiation. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23(4):315-20.
82. Novikova NS, Perekrest SV, Rogers VJ, Korneva EA. Morphometric analysis of hypothalamic cells showing c-Fos proteins after movement restriction and EHF-irradiation. *Pathophysiology* 2008;15(1):19-24.
83. Mal'tsev AE, Abakarov AT. [The effect of millimeter-range electromagnetic radiation on the evoked potentials from the vestibular cortical area of the cerebral hemispheres (an experimental study)]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1994(2):6-8.
84. Nesin EN, Gura EV. Analgesia Induced by Combined Action of Tramadol and Microwave Irradiation in Somatic Pain in Mice. *Neurophysiology* 2006;38(4):314-319.
85. Rojavin MA, Cowan A, Radzievsky AA, Ziskin MC. Antipruritic effect of millimeter waves in mice: evidence for opioid involvement. *Life Sci* 1998;63(18):PL251-7.
86. Radzievsky AA, Rojavin MA, Cowan A, Ziskin MC. Suppression of pain sensation caused by millimeter waves: a double-blinded, cross-over, prospective human volunteer study. *Anesth Analg* 1999;88(4):836-40.
87. Kuz'menko VM. The role of microwave resonance therapy in the combined treatment of patients with cerebral atherosclerosis. *Lik Sprava* 1998;7:146-8.

88. Nikula TD, Karpenko VV, Voitovich NS, Karmazina EM. Comparative evaluation of the efficacy of quantum methods of treatment of patients with hypertensive disease. *Lik Sprava* 1992;10:32-5.
89. Shliapak EA, Gabidova NT, Evseeva SN, Apanasevich ZK. [The EHF therapy of children with juvenile rheumatoid arthritis]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1996;(6):19-21.
90. Usichenko TI, Herget HF. Treatment of chronic pain with millimetre wave therapy (MWT) in patients with diffuse connective tissue diseases: a pilot case series study. *Eur J Pain* 2003;7(3):289-94.
91. Usichenko TI, Ivashkivsky OI, Gizhko VV. Treatment of rheumatoid arthritis with electromagnetic millimeter waves applied to acupuncture points--a randomized double blind clinical study. *Acupunct Electrother Res* 2003;28(1-2):11-8.
92. Yip YB, Tse HM, Wu KK. An experimental study comparing the effects of combined transcutaneous acupoint electrical stimulation and electromagnetic millimeter waves for spinal pain in Hong Kong. *Complement Ther Clin Pract* 2007;13(1):4-14.
93. Jin Z, Lin M, Xia J, Zhuang J, Yang R, Li X, et al. [A study of millimeter wave's clinical and immunological effects on oral lichen planus patients]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2001;19(6):366-8.
94. He Y, Lin M, Li BQ, Xia J, Zeng GM. Effect of millimeter therapy in burning mouth syndrome. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2003;38:89-92.
95. Megdiatov RS, Vasilenko AM, Arkhipov VV, Kislov VY, Kolesov VV, Smirnov VF. Use of a "Sharm" therapeutic-diagnostic system in complex therapy of trigeminal nerve neuralgia. In: *Millimeter waves in medicine and biology; 1995; Moscow: Russian Academy of Sciences; 1995.* p. 83-4.
96. Tyshkevich TG, Bersnev VP, Stepanova TS. [The use of millimeter waves in neurosurgery under electrophysiological control]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1998(1):30-3.
97. Usichenko TI, Edinger H, Gizhko VV, Lehmann C, Wendt M, Feyerherd F. Low-intensity electromagnetic millimeter waves for pain therapy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3(2):201-7.

98. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
99. Moore RA, Gavaghan D, Tramer MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything--large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998;78(3):209-16.
100. Afanas'eva TN, Golovacheva TV. Side effects of the EHF-therapy for essential hypertension. In: *Millimeter Waves in Medicine and Biology*; 1997; Moscow; 1997. p. 26-28.
101. Jensen MP, Martin SA, Cheung R. The meaning of pain relief in a clinical trial. *J Pain* 2005;6(6):400-6.
102. Orthopädie DGfOuOCudBdÄf. Leitlinien der Orthopädie. 2 ed. Köln: Dt. Ärzte-Verlag; 2002.
103. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res* 1989(248):13-4.
104. Barden J, Edwards JE, Mason L, McQuay HJ, Moore RA. Outcomes in acute pain trials: systematic review of what was reported? *Pain* 2004;109(3):351-6.
105. Jadad AR. *Randomised controlled trials: a user's guide*. London,England: BMJ Books; 1998.
106. Samosiuk IZ, Kulikovich Iu N, Tamarova ZA, Samosiuk NI, Kazhanova AK. [Pain relief by low-intensity frequency-modulated millimeter waves acting on the acupuncture points]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2000;(4):7-11.
107. Ryan KL, D'Andrea JA, Jauchem JR, Mason PA. Radio frequency radiation of millimeter wave length: potential occupational safety issues relating to surface heating. *Health Phys* 2000;78(2):170-81.
108. Vilenskaia RL, Sevastjanova LA, Faleev AS. Investigation of absorption of millimeter waves in skin of experimental animals. *Elektronnaja Technika* 1971;1(7):97-104.

109. Belyaev IY, Alipov YD, Shcheglov VS, Polunin VA, Aizenberg OA. Cooperative response of Escherichia Coli cells to the resonance effect of millimeter waves at super low intensity. *Electro- and Magnetobiology* 1994;13:53-66.

Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge:

Usichenko TI, Edinger H, Witstruck T, Pavlovic D, Zach M, Lange J, et al. Millimetre wave therapy for pain relief after total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. *Eur J Pain* 2008;12(5):617-23.

Usichenko TI, Edinger H, Gizhko VV, Lehmann C, Wendt M, Feyerherd F. Low-intensity electromagnetic millimeter waves for pain therapy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3(2):201-7.

Abstracts:

Edinger H, Witstruck T, Hermsen M, Pavlovic D, Lange J, Wendt M, Lehmann CH, Usichenko T. Millimeter wave therapy for pain relief after total knee arthroplasty: a randomised controlled study . *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2007; (4):86-87

Anhang A

Patienteninformation

Reduktion des postoperativen Schmerzes nach Knieendoprothese-Operationen mit der Millimeterwellentherapie

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

Wir freuen uns, dass Sie sich für die Teilnahme an der Studie „Millimeterwellentherapie (MWT) zur Verbesserung der Wundheilung und Linderung der Schmerzen nach Knieoperationen (Knieendoprothese)“ zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Schmerzmedikamenten entschieden haben.

Wir möchten Ihnen gerne einige Informationen zur MWT geben.

Die Millimeterwellentherapie ist ein nicht-invasives Verfahren, welches die biologische Wirkung elektromagnetischer Wellen nutzt.

Bei dieser Behandlung werden bestimmte Regionen des Körpers wiederholt mit elektromagnetischen Wellen von niedriger Intensität bestrahlt. Die MWT wurde Mitte der 80er Jahre in der ehemaligen UdSSR entwickelt. Seit dem wurde die MWT bei der Behandlung von mehr als 3 Mill. Patienten mit verschiedenen Erkrankungen eingesetzt, allein oder in Kombination mit anderen Verfahren. Am häufigsten erfolgt die Anwendung zur Behandlung verschiedener Schmerzsyndrome (z.B. chronische Kopf- und Gelenkschmerzen, akute Schmerzen nach Operationen), aber auch bei Behandlung der Patienten mit Magen- und Dünndarmgeschwüren, Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes mellitus und mehreren anderen. Die MWT kann auch begleitend zu einer Therapie mit Schmerzmedikamenten eingesetzt werden.

Wirkungsmechanismus

Die MWT wirkt auf verschiedenen Ebenen der Schmerzwahrnehmung.

So verringert sie die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren, beeinflusst die Weiterleitung der Schmerzsignale im Körper und erhöht die Freisetzung endogener Opioide (schmerzlindernde Stoffe, die vom Körper selbst gebildet werden). Des Weiteren wirkt die MWT gegen die Entzündungsprozesse im Körper und fördert die Wundheilung.

Vorgehensweise

Wir möchten mit unserer Studie beweisen, ob ein Zusammenhang zwischen der Anwendung der MWT einerseits und der Schmerzlinderung und der Wundheilung andererseits besteht.

Es werden zwei Patientengruppen gebildet. Dabei wird die eine Gruppe mit einem Gerät behandelt, welches die Millimeterwellen aussendet, während die andere Gruppe mit einem Gerät behandelt wird, welches keine Wellen aussendet.

Die Bestrahlung findet an sieben aufeinanderfolgenden Tagen nach der Operation statt. Dabei dauert eine Behandlung etwa 30 Minuten.

Nach der Operation verfügen sie über eine PCA-Pumpe (PCA = *patient-controlled analgesia* = Patienten-kontrollierte Analgesie), mit der Sie Ihren Schmerzmittelverbrauch selbst kontrollieren können.

Im Verlauf der Behandlung werden Sie regelmäßig nach Ihrem Befinden befragt. Außerdem möchten wir noch einige andere Werte (z.B. Blutdruck, Puls), den Verbrauch an Schmerzmitteln und den Verlauf der Wundheilung erfassen.

Sollten Sie im Verlauf der Behandlung immer noch Schmerzen haben, melden Sie sich bitte umgehend! Das gesamte Spektrum der modernen Schmerztherapie (zusätzlich zu PCA-Pumpe und MWT) steht Ihnen Verfügung.

Mögliche Nebenwirkungen

Nebenwirkungen traten unter der MWT selten auf. Beschrieben sind ein anfänglicher Anstieg des Blutdruckes, eine allgemeine Müdigkeit und Schläfrigkeit sowie Empfindungen wie Kribbeln und Brennen auf der Haut. Diese Nebenwirkungen bildeten sich mit Beendigung der Therapie wieder zurück. Während der Behandlung können Hauterscheinungen (sog. Nesselsucht) auftreten. Diese bilden sich jedoch nach Beendigung der Behandlung vollständig zurück.

Es ist demnach fraglich, ob alle die oben beschriebenen Effekte die Nebenwirkungen der MWT sind, da alle Patienten gleichzeitig mit der MWT mindestens eine andere Therapie bekommen haben.

Die Millimeterwellen dringen weniger als 1 mm in das Gewebe ein. Sie verursachen keine körperlichen Schäden und keine Ionisierungen. Es kommt auch nicht zu starken Erwärmungen der Haut.

Sie können Ihre Teilnahme an dieser Studie zu jedem Zeitpunkt, ohne Angabe von Gründen beenden.

Wir sind jedoch auf Ihre Mitarbeit angewiesen und möchten Sie bitten, im Voraus zu überlegen, ob Sie sich in der Lage fühlen, die Studie abzuschließen. Je früher Ihre Absage erfolgt, desto einfacher ist es für uns. Sie werden weiterhin mit der Methoden der konventionellen Schmerztherapie (hauptsächlich Schmerzmedikation) lückenlos versorgt. Es entstehen zu keinem Zeitpunkt Nachteile für Sie.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Verantwortlicher Arzt

Dr. T.I. Usichenko, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin

Adresse: Friedrich-Loeffler-Str. 23b

Tel.: 865800 (dienstl.), 862924 (priv.)

E-mail: taras@uni-greifswald.de

Anhang B

Einverständniserklärung für die Millimeterwellentherapie zur Schmerzlinderung und Wundheilung nach orthopädischen Operationen

Name, Vorname des Patienten:

Geburtsdatum:

Ich wurde von dem unterzeichnenden Arzt über Art, Ziel und Ablauf der Millimeterwellentherapie (MWT) und die zu erwartenden Wirkungen und Risiken (s. Patienteninformation zu Behandlung der postoperativen Schmerzen mit MWT, Anhang B) aufgeklärt und die habe spezielle Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte auch ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und habe momentan keine weiteren Fragen.

Meine Teilnahme an der Behandlung mit Millimeterwellentherapie ist freiwillig und ich kann jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme an der Behandlung beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. Während meiner Behandlung werde ich mich an die Anordnungen der Ärzte halten.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der klinischen Beobachtung erhobenen Daten zur wissenschaftlichen Auswertung in anonymer Form verwendet werden. Weiterhin bin ich damit einverstanden, dass meine Personengebundenen Daten zur Qualitätskontrolle und Qualitätsüberwachung der klinischen Beobachtung durch die interne Qualitätssicherung der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin und die zuständige Überwachungsbehörde eingesehen werden dürfen.

Ich erkläre mich bereit, zu den obigen Bedingungen an dieser Behandlung teilzunehmen.

Greifswald, den

Unterschrift des Patienten:

Greifswald, den

Unterschrift des aufklärenden Arztes:

**Anhang C
Protokoll Nr.**

Datum: . .2004

Grösse cm; Gewicht kg; Diagnose:
Begleiterkrankungen.....

Pat. Aufkleber

Begleitmedikation.....

OP: am von bis

Nr	Parameter	OP Tag		1. post OP Tag		3. postOP Tag		5. postOP Tag		7. post OP Tag		9. postOP Tag	
		prä	post	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post
1	Herzfrequenz (b/m)												
2	NIP (syst/diast mmHg)												
3	Schmerzintensitaet 1. (VAS)												
4	Schmerzintensitaet 2												
5	Pirramid-Verbrauch (mg) gesamt	#####		#####		#####		#####	#####	#####	#####	#####	
6	Tramadol Verbrauch (mg) gesamt	#####	#####	#####	#####	#####		#####		#####		#####	
7	Ibuprofen Verbrauch (mg) gesamt	#####	#####	#####		#####		#####		#####		#####	
8	Sedierungsgrad							#####	#####	#####	#####	#####	#####
9	Uebelkeit (0/1)												
10	Erbrechen (0/1)												
11	Pruritus (0/1)									#####	#####	#####	#####
12	Schlaf (Stunden)	#####	#####		#####		#####		#####		#####		#####
13	Knie-Score (Insall)	PräOP	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	#####	
14	Knieumfang (cm)	PräOP	#####		#####		#####		#####		#####		#####
15	Länge der Narbe		#####	#####	#####		#####	#####	#####		#####	#####	
16	Koerpertemperatur												
17	Leukozytenzahl	#####	#####	#####		#####	#####	#####		#####	#####	#####	
18	C-reaktives Protein	#####	#####	#####		#####	#####	#####		#####	#####	#####	
19	Blutsenkungsgeschwindigkeit	#####	#####	#####		#####	#####	#####		#####	#####	#####	

OP Zeit min.; Blutsperr (min.) Operateur

Zufriedenheit mit MWT (1-6) ; Patientenmeinung (sham/verum/weiss nicht: 1/2/0) ; Krankenhausaufenthalt.....Tage;

Wundheilungstörungen:.....; MWT Nebenwirkungen.....

LEGENDE

PARAMETER:

Schmerzintensitaet 1. gem. Visuellen Analogskala VAS-100 (0-10, 0-kein Schmerz, 100-unertraeglicher Schmerz)
Schmerzintensitaet 2. durch Untersucher on numerical rating scale (NRS): 0-kein Schmerz; 1-leichter Schmerz bei Bewegung, 2- mittelstarker Schmerz bei Bewegung; 3- starker Schmerz, 4- unertraeglicher Schmerz bei Bewegung
Sedierungsgrad: 0-wach; 1-leicht sediert; 2- somnolent, erweckbar; 3- somnolent, nicht erweckbar.

***Untersucher Erklärung:**

Hiermit bestätige ich, dass die Patienten Daten in das Protokoll korrekt eingetragen sind.
 Untersucher 1: Untersucher 2:

Datum:

Nr	Datum	Uhrzeit Von bis	MWT Dauer (min)	Mit/o. Verband (1/0)	Dipi- Demand Summe (mg)	Zusätzliche Analgetika	Subjektive Sofortreaktionen (Parästhesien, etc.), Komplikationen	Spät-Reaktionen, Komplikationen	Unterschrift des Unters.
1.									
2.									
3.									
4.									
5.									
6.									

Anhang D

Bedienungsanleitung für das Gerät AMM 21.01

(Generator der elektromagnetischen Millimeterwellen)

Benutzung des Generators:

1. Vor jeder Behandlung muss eine visuelle Inspektion des Gerätes durchgeführt und die Funktionstüchtigkeit getestet werden. Mechanische Defekte müssen ausgeschlossen werden.
2. Auf keinem Fall darf in die Öffnung der ausstrahlenden Antenne des Generators geblickt werden, wenn das Gerät an das Stromnetz angeschlossen ist.
3. Beim Auftreten von technischen Störungen während der Behandlung muss die Behandlung sofort unterbrochen und das Gerät ausgeschaltet werden.
4. Nur die Personen, die in die Benutzung des Generators AMM 21.01 eingewiesen sind, dürfen damit arbeiten.

Diese Anleitung wendet sich an die Benutzer des Generators AMM 21.01. im Rahmen der klinischen Studie: „Millimetre wave therapy (MWT) versus placebo for analgesia and wound healing after elective total knee replacement - a randomised controlled trial“ (s. Anhang A zum Ethik-Komitee-Antrag).

Das Gerät wird für die Therapie des postoperativen Schmerzes sowie zur Beschleunigung der Wundheilung mit elektromagnetischer Strahlung in Millimeterwellenbereich (entsprechender Frequenzbereich 54–78 GHz) bei Patienten mit Z. n. nach totalem Kniegelenksersatz angewandt. Die Millimeterwellen dringen weniger als 1 mm in das Gewebe ein. Sie verursachen keine körperlichen Schäden und keine Ionisierungen. Es kommt auch nicht zu starken Erwärmungen der Haut.

Das Gerät besteht aus dem Generator, dem Netzteil und dem Stativ. Der Generator ist in einer Metall-Box 20x5x3 cm eingeschlossen. Die Strahlung tritt aus einer konischen Antenne aus und erreicht ihre optimale Intensität im Abstand von 1 cm. Das Netzteil dient der Versorgung des Gerätes mit einer Betriebsspannung von 220 V und wird ca. 3 Minuten vor Beginn der Behandlung („Warming-Time“-s. technische Eigenschaften) an eine Steckdose angeschlossen.

Der Generator wird durch eine dafür vorgesehene Schraube am Stativ befestigt. Das Stativ wird am Patientenbett fixiert. Das Stativ erlaubt die Bewegungen des Generators in 3 Ebenen. Der Generator wird über der Operationsnarbe ohne Körperkontakt platziert. Der Abstand zur Körperoberfläche muss 1-3 cm betragen. Eine Behandlung dauert 30 Minuten. Die Behandlung findet an sieben aufeinanderfolgenden Tagen nach der Operation statt. Im Verlauf der Behandlung werden die Patienten regelmäßig nach ihrem Befinden befragt.

Mögliche Nebenwirkungen, die bisher bei der Anwendung der MWT beschrieben wurden, sind ein anfänglicher Anstieg des Blutdruckes, eine allgemeine Müdigkeit und Schläfrigkeit sowie Hauterscheinungen (sog. Nesselsucht) und Empfindungen wie Kribbeln und Brennen auf der Haut. Diese Nebenwirkungen sind nach Beendigung der Therapie wieder rückläufig. Beim Auftreten von Komplikationen, bei Fragen oder Zweifeln wenden Sie sich an:

Verantwortlicher Arzt

Dr. T.I. Usichenko, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Adresse: Friedrich-Loeffler-Str. 23b

Tel.: 865800 (dienstl.), 862924 (priv.)

E-mail: taras@uni-greifswald.de

Anhang E

Gutachten über die Prüfung und messtechnischen Charakterisierung des Generators AMM 21.01 durch das Max-Planck-Institut, Abt. Experimentelle Plasmaphysik



Max-Planck-Institut
für Plasmaphysik

Experimentelle Plasmaphysik 3

Herrn

Dr. med. Taras Usichenko

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und

Intensivmedizin der EMA-Universität

Friedrich-Loeffler-Str. 23b

17487 GREIFSWALD

Teilinstitut Greifswald

Wendelsteinstraße 1

D-17491 Greifswald

Telefon-Zentrale: (0 38 34) 88-10 00

Prof. Dr. Hans-Jürgen Hartfuß

Tel. (0 38 34) 88-23 01

Fax (0 38 34) 88-20 09

e-mail: hartfuss@ipp.mpg.de

19.6.03

Sehr geehrter Herr Dr. Usichenko,

Sie hatten uns zur Überprüfung und zur messtechnischen Charakterisierung ein Mikrowellenbestrahlungsgerät mit der Bezeichnung AMM 21.01, No. 060018 vorgelegt, das wir hinsichtlich Ausgangsleistung und emittiertem Spektrum vermessen haben.

Um diese Messungen durchführen zu können, haben wir ein Hohlleiterübergangsstück (Adapter) angefertigt, um den Rundhohlleiterausgang des Gerätes dämpfungsarm mit den zur Verfügung stehenden Meßgeräten, die mit standardisierten Rechteckhohlleitern versehen sind, verbinden zu können (siehe beigegefügte Skizzen).

Die Ausgangsleistung im Frequenzband zwischen etwa 50 und 75 GHz wurde mit einem kommerziellen Kalorimeter (Amtron, Köln, Modell C-3E) ermittelt.

Die dabei angewendete Meßmethode entspricht dem Stand der Technik in diesem Bereich und basiert auf einer Differenzmethode, bei der die zu bestimmende Mikrowellenleistung einen Absorber erwärmt und diejenige elektrische Heizleistung gemessen wird, die zur selben Erwärmung einer identisch aufgebauten Vergleichskomponente benötigt wird.

Die Meßgenauigkeit beträgt etwa 10%. Das verwendete Meßgerät ist natürlich nicht eigens zur Durchführung Ihres Meßauftrags von der Physikalisch Technischen Bundesanstalt oder einer vergleichbaren Einrichtung kalibriert worden. Es sind uns aber keine Defekte bekannt, seine Verwendung im Laborbetrieb hat bisher nicht zu Inkonsistenzen geführt.

Direktorium:
Prof. Dr. Alexander M. Bradshaw (Vorsitzender)
Prof. Dr. Michael Kaufmann
Dr.-Ing. Karl Tichmann (Geschäftsführer)
Prof. Dr. Friedrich Wagner

Sitz des Max-Planck-Instituts für Plasmaphysik
ist Garching. Zum Institut gehören das Teilinstitut
Greifswald und der Bereich Plasmadiagnostik
in Berlin.

Das Max-Planck-Institut für Plasma-
physik ist dem Europäischen Fusions-
programm assoziiert und der Hermann
von Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher
Forschungszentren angeschlossen.

Die mit diesem Kalorimeter unter Berücksichtigung der Dämpfung der zur Durchführung der Messung notwendigen Adapter ermittelte Ausgangsleistung im Spektralbereich 50 – 75 GHz beträgt 8.7 mW (0.0087 W).

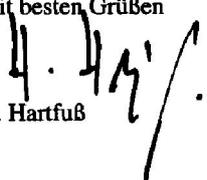
Das Spektrum der Emission ist im Bereich 50 – 75 GHz ein kontinuierliches Spektrum, wobei allerdings linienartige Strukturen auftreten, die sich deutlich vom kontinuierlichen Untergrund abheben. In diesen Linien ist der Löwenanteil der Leistung konzentriert. Dies gilt insbesondere für den Spektralbereich oberhalb 60 – 75 GHz, in dem die Leistung schätzungsweise 4 – 8 mal größer ist als im Bereich 50 – 60 GHz.

Ich habe eine Aufstellung der relativen Leistungen der einzelnen Maxima der Emission beigefügt. Auch diese Einzelmessungen wurden am Spektrumanalysator (Tektronix 2784) mit externem Harmonischen-Mischer (WM 782V) durchgeführt. Sie sind hinsichtlich der Frequenzabhängigkeit dieses Mixers (grob) korrigiert.

Diese Messungen sind lediglich Relativmessungen da zur Durchführung dieser Messung eine Reihe von Komponenten eingefügt werden musste, deren absolute Dämpfung des Signals nicht hinreichend bekannt ist. Trotz der erwähnten Unzulänglichkeiten kann die Photographie des Spektrumanalysator-Schirmbildes einen brauchbaren Eindruck von der Komplexität des emittierten Spektrums vermitteln. Es kommt vermutlich durch hochfrequente Frequenzmodulation des im Bestrahlungsgerät verwendeten Halbleiter-Oszillators zustande.

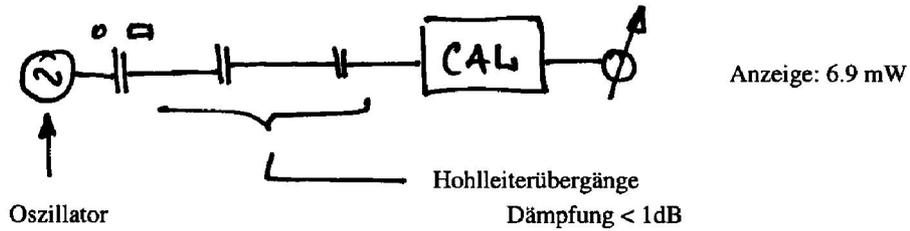
Mit besten Grüßen

H. Hartfuß



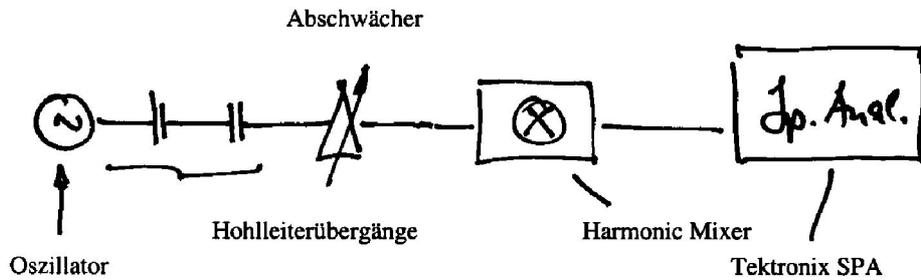
2 Anlagen

Skizze der Meßanordnung Leistungsmessung



Die vom Kalorimeter gemessene Leistung beträgt 6.9 mW. Die Einfügungsdämpfung aller verwendeten Adapter wird zu maximal 1 dB abgeschätzt. Dies entspricht einem Faktor 1.3. Berücksichtigt man diesen Korrekturfaktor, so beträgt die vom Bestrahlungsgerät abgegebene Leistung maximal 8.7 mW.

Meßanordnung Spektralanalyse



Ergebnisse: siehe Liste und Schirmbilder

Abschätzung der relativen Leistung innerhalb der Linien des Spektrums

Frequenz (GHz) Leistung (willkürliche Einheiten)

50	21
51.2	38
52.4	5.4
53.4	4.7
54.3	8.7
58.8	3.7
61.6	7.9
62.7	6.9
64.4	117
66.3	91
68.1	74
69.8	9.1
72.4	7.6
3.6	11
75	173

Abkürzungsverzeichnis

AA	Absolute Arrhythmie
Abb.	Abbildung
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASA	American Society of Anesthesiologists
AVTD	Anomalous viscosity time dependency
ADS	Active denial system
bzw.	Beziehungsweise
c	Lichtgeschwindigkeit
ca.	Circa
CO ₂	Kohlendioxid
CPT	Cold pressor test
cTFT	Cold water tail flick test
d.h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Drop-out	Ausfall
EMAU	Ernst-Moritz-Arndt-Universität
EMA	European Medicines Agency
EOS	Endogenous opioid system
EU	Europäische Union
f	Frequenz
IMPATT	Impact Ionization Avalanche Transit Time
Lambda (λ)	Wellenlänge
LCCK	Legacy constrained condylar knee
LCS	Low contact stress
LE	Lungenembolie
MWT	Millimeter wave therapy
NRS	Numeric rating scale
n.s.	Nicht signifikant
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
P	P-Wert
PCA	Patient-controlled analgesia
PONV	Postoperative nausea and vomiting

p.o.	Postoperativ
RA	Regionalanästhesie
RCT	Randomized controlled trial
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SD	Standard deviation
SEM	Standard error of the mean
Sham-	Schein-
Tab.	Tabelle
TAES	Transcutaneous acupoint electrical stimulation
TEP	Totalendoprothese
TKR(A)	Total knee replacement (arthroplasty)
UdSSR	Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken
VAS	Visual analog scale
VHF	Vorhofflimmern

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Hardy Edinger
Geboren am	6. November 1970
Geburtsort	Pritzwalk
Familienstand	verheiratet / 2 Kinder
Nationalität	deutsch

Ausbildung

1977-1983	Polytechnische Oberschule Pritzwalk
1983-1986	Kinder- und Jugendsportschule Potsdam
1986-1987	Polytechnische Oberschule Pritzwalk
1987-1989	Erweiterte Oberschule Pritzwalk
1989	Abitur
1989-1990	Wehrdienst und Vorpraktisches Jahr MMA Bad Saarow
10/1990	Beginn Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
08/1992	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/1995	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1995-1996	Pflichtassistent am Universitätsklinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
10/1996-04/1998	AiP an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt
07/1998-09/2001	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Müritz-Klinikum Waren/Müritz
10/2001-09/2002	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Städtisches Klinikum Dessau
10/2002-03/2003	Elternzeit
02/2003	Anerkennung der Gebietsbezeichnung Anästhesiologie
04/2003-08/2003	Hauptamtlicher Notarzt Müritzkreis
seit 08/2003	Facharzt an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Greifswald

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe, und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner Ehefrau, Dr. Dagmar Edinger, die sowohl in familiärer Hinsicht, als auch durch ihr persönliches Engagement innerhalb des Studienteams diese Arbeit erst ermöglichte.

Besonders danke ich Prof. Usichenko für die Konzeption, die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Promotionsschrift.

Ich danke Herrn Dr. Jörn Lange für die Erhebung der orthopädischen Scores,

Herrn Sven Kuchling für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Studienpatienten und dem beteiligten medizinischen Personal der Kliniken für Anästhesiologie/Intensivmedizin und Orthopädie des Universitätsklinikums Greifswald.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Hartfuß, der das messtechnische Gutachten verfasste und Herrn Vasył Gizhko, der mich in gerätetechnischen Fragen beriet.