

Anästhesie und Schmerzforschung

ISSN 2639-846X

Einsatz haptischer Technologie zur Schmerzreduzierung und Funktionsverbesserung

Jeffrey ^{Gudin1}, Janet ^{Fason2} und Peter Hurwitz^{3*}

1Universität von Miami School of Medicine, Miami, Florida USA.

2Stein Medical Group, Tyrone, Georgia.

3Clarity Science LLC, Narragansett, Rhode Island, USA.

***Korrespondenz:**

Peter Hurwitz, Clarity Science LLC, 750 Boston Neck Road, Suite 11, Narragansett, RI 02882, Tel: +1917 757 0521, Fax: +1855-891-8303.

Empfangen: 22 Dec 2023; **Angenommen:** 28 Jan 2024; **Veröffentlicht:** 05 Feb 2024

Zitat: Gudin J, Fason J, Hurwitz P. Einsatz haptischer Technologie zur Schmerzreduzierung und Funktionsverbesserung . Anesth Pain Res. 2024; 8(1): 1-8.

ABSTRACT

Fortschritte zur Verringerung der Schmerzintensität und zur Verbesserung der Funktionalität sind im Allgemeinen nicht vorhanden. Chronische oder wiederkehrende Schmerzen sind der häufigste Grund, warum Patienten einen Arzt für Allgemeinmedizin aufsuchen. Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit bestehenden pharmakologischen Schmerzbehandlungen haben Forscher dazu veranlasst, wirksame Schmerzbehandlungsstrategien mit begrenzten Nebenwirkungen zu finden, einschließlich nicht-invasiver und nicht-pharmakologischer Optionen. Die Forschung hat gezeigt, dass ein besseres Verständnis der Schmerz-Neuromatrix dazu beitragen kann, alternative Ansätze zu finden und die Ergebnisse für die Patienten zu verbessern.

Ein Netzwerk aus neuronalen Bahnen und Schaltkreisen, die auf sensorische (nozizeptive) Reize reagieren, bildet die Neuromatrix des Schmerzes. Die Forschung belegt nachdrücklich, dass diese Bahnen und Bereiche des Gehirns als Reaktion auf äußere Reize Veränderungen hervorgerufen haben. Fortschritte im Verständnis der Art und Weise, wie externe taktile Reize, insbesondere die "haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT)", die Neuromatrix des Schmerzes unterbrechen, haben zur Entwicklung einer Technologie geführt, die vielversprechend ist, um die nozizeptiven Bahnen zu beeinflussen. Im Rahmen laufender Forschungsarbeiten wurde die Technologie in nicht-invasive, nicht-pharmakologische topische Pflaster und andere Verabreichungswege integriert, um die Reaktion auf verschiedene Gesundheitsprobleme und Erkrankungen zu bewerten.

Ziel dieser vom IRB genehmigten, mit minimalem Risiko verbundenen, randomisierten und verblindeten Studie war es, die Erfahrungen und/oder Wahrnehmungen der Patienten sowie die Reaktionen der Patienten zu bewerten, die ein in die haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) eingebettetes nicht-pharmakologisches, nicht-invasives, rezeptfreies Schmerzpflaster (FREEDOM Super Patch mit VTT; Srysty Holding CO, Toronto, Kanada) erhielten, und derjenigen, die ein Placebo-Pflaster ohne die eingebettete Technologie erhielten. Diese endgültigen Ergebnisdaten der HARMONI-Studie ergänzen die zuvor veröffentlichten Zwischenergebnisse.

Methoden: Bei einhundertachtundsechzig (168) erwachsenen Probanden (107 Frauen und 61 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren, die an leichten, mäßigen und sogar schweren muskuloskeletalen, arthritischen und neurologischen Schmerzen litten, wurden die Ausgangs-, 7- und 14-Tage-Daten in einer Behandlungs- (n=148) und einer Kontrollgruppe (n=20) erfasst. Im Rahmen der Studie wurden die Veränderungen des Gesamtschmerzes und der Interferenzwerte anhand einer validierten Skala (Brief Pain Inventory (BPI)), die Veränderungen bei der Einnahme von verschreibungspflichtigen und rezeptfreien Medikamenten, die Patientenzufriedenheit und alle Nebenwirkungen, die während der Verwendung eines aktiven Pflasters oder eines Placebos berichtet wurden, bewertet.

Ergebnisse: Für die Behandlungsgruppe zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren BPI-Schweregrads und der Interferenzwerte nach Verwendung des VTT-Schmerzplasters. Nach 14 Tagen berichtete die überwiegende Mehrheit der Patienten, dass sie "weniger" oder "viel weniger" orale Medikamente benötigten und mit dem Pflaster sehr/äußerst

zufrieden waren. Die Ergebnisse zeigten auch statistisch signifikante und positive Ergebnisse bei allen gemessenen Komponenten der Lebensqualität (LQ) mit Verbesserungen bei allgemeiner Aktivität, Stimmung, Beziehungen zu anderen Menschen, Schlaf, normaler Arbeit, Gehfähigkeit und Lebensfreude. In der Kontrollgruppe gab es während des 14-tägigen Studienzeitraums keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf die Schmerzintensität, den Grad der Beeinträchtigung und die Verwendung von Medikamenten, und die Patientenzufriedenheit war gering.

Schlussfolgerungen: Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass dieses nicht-pharmakologische, nicht-invasive, in die haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) eingebettete topische Pflaster die Schmerzintensität und die Interferenzwerte reduziert und die Verwendung von gleichzeitig verabreichten Medikamenten, einschließlich verschriebener entzündungshemmender und anderer oraler Medikamente, bei erwachsenen Patienten mit arthritischen, neuropathischen und muskuloskelettalen Schmerzen verringern kann. Die berichteten Ergebnisse deuten darauf hin, dass das nicht-pharmakologische topische Schmerzpfaster in das aktuelle Arsenal nicht-invasiver und nicht-pharmakologischer Schmerztherapien aufgenommen werden sollte.

Schlüsselwörter

Haptische vibrotaktile Triggertechnologie, Schmerzmodulation, Neuromatrix des Schmerzes, Schmerzmanagement, Analgetikum, FREEDOM SUPER PATCH, VTT.

Einführung

Schätzungsweise 100 Millionen Menschen leben mit Schmerzen, und in den Vereinigten Staaten sind Schmerzen der häufigste Grund, warum Patienten einen Hausarzt aufsuchen [1]. Die Lebensqualität von Menschen mit akuten und chronischen Schmerzen, die nach wie vor weit verbreitet sind, ist eingeschränkt und sie sind bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) beeinträchtigt [2-4].

Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen und Toxizitäten der bisherigen pharmakologischen Schmerzbehandlungen haben sich die Forscher auf die Suche nach alternativen, weniger invasiven, sicheren und wirksamen Optionen konzentriert, die ein geringeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Als Teil eines multimodalen Behandlungsansatzes können diese weniger invasiven Optionen eine Schmerzlinderung ohne das Potenzial für schädliche Nebenwirkungen bieten. In den letzten Jahren haben mehrere medizinische Fachverbände, darunter das American College of Physicians (ACP) und die American Academy of Family Physicians (AAFP), ihre Leitlinien für die Schmerzbehandlung aktualisiert und empfehlen einen multimodalen Ansatz, der nicht-invasive und nicht-pharmakologische Therapien als Erstbehandlung umfasst, bevor andere Ansätze in Betracht gezogen werden [5,6]. Aufgrund der potenziell schädlichen Nebenwirkungen und Toxizitäten ist man bestrebt, den Einsatz pharmakologischer Behandlungen durch den Einsatz anderer, weniger schädlicher Alternativen zu minimieren. Die laufende Forschung zielt darauf ab, neue Technologien und Behandlungen zu identifizieren, die das Potenzial haben, maximale Wirksamkeit zu bieten, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die Funktion wiederherzustellen. Mehrere nicht-pharmakologische Ansätze und Behandlungen haben sich als erfolgreich bei der Behandlung von Schmerzen erwiesen, die, wenn überhaupt, nur geringe Nebenwirkungen haben. Dazu gehören physikalische Therapien, Verhaltenstherapien und topische medikamentöse und apparative Behandlungen [7-11]. Es gibt Belege dafür, dass topische Analgetika bei Schmerzzuständen sicher und wirksam sind und als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie in Betracht gezogen werden sollten [10-12].

Die Gate-Control-Theorie ist eines von mehreren theoretischen Konzepten, die vorgeschlagen wurden, um die physiologischen Grundlagen von Schmerzen zu erklären [13]. Durch bildgebende Studien haben Forscher ein Verständnis dafür entwickelt, wie verschiedene periphere, spinale und Gehirnregionen den Schmerz modulieren und wahrnehmen [14-16]. Weitere Forschungen haben die Theorie aufgestellt, dass ein Netzwerk neuronaler Bahnen und Schaltkreise, das als "Neuromatrix des Schmerzes" bezeichnet wird, auf sensorische (nozizeptive) Stimulation reagiert [14,17,18]. Diese Theorie besagt, dass Schmerz eine

multidimensionale Erfahrung ist und "Neurosignatur"-Muster von Nervenimpulsen umfasst, die von einem weit verzweigten neuronalen Netzwerk im Gehirn erzeugt werden [14,17]. Diese Neurosignaturmuster können durch Eingaben wie taktile Empfindungen ausgelöst werden. Im Jahr 2021 wurde der Nobelpreis für Medizin an zwei Wissenschaftler für ihre Arbeit zur Identifizierung und zum Verständnis der Rolle verschiedener Rezeptoren verliehen, die für Temperatur und Berührung verantwortlich sind [18]. Die taktile Wahrnehmung ist ein angeborener Mechanismus für das menschliche Überleben und steht für unsere entwickelte und adaptive Fähigkeit, Informationen über die Haptik aufzunehmen - die aktive

Berührung für die Objekterkennung und -wahrnehmung durch höhere Zentren des Gehirns [20,21]. Die Nobel-Wissenschaftler identifizierten einige wichtige Rezeptoren, die als Ionenkanäle bezeichnet werden. Zwei davon heißen PIEZO1 und PIEZO2 (nach *πίεσι*, griechisch für "Druck"). Es hat sich gezeigt, dass PIEZO-Kanäle an unserem taktilen Empfinden von leichter Berührung, Druck und Schmerz beteiligt sind und auch auf äußere mechanische Reize reagieren. Piezo2 spielt eine wesentliche Rolle bei sensorischen Prozessen, wie z. B. der Empfindung von sanften Berührungen [20]. Diese mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Arbeit trägt nun zu den wachsenden Erkenntnissen bei, die erklären, wie unser Körper Schmerz und Berührung wahrnimmt. Wie Schmerzimpulse erzeugt und therapeutisch gelindert werden, wird in einem neuronalen Netzwerkmodell beschrieben, das als "Neuromatrix" des Schmerzes bekannt ist und darauf hindeutet, dass Schmerzen in bestimmten Clustern und Mustern entstehen und sich zeigen [14]. Dies stellt das "kartesische" Modell in Frage, das davon ausgeht, dass Schmerzen durch einen schädlichen Reiz entstehen, der aus einer Gewebeverletzung oder -schädigung resultiert [22,23].

Die somatosensorische Erfahrung wird durch eine Reihe von Kanälen und Rezeptoren bestimmt, die auf thermische, taktile und mechanische Reize reagieren und sich als entscheidend für das Überleben, die Gleichgewichtskontrolle und die Schmerzmodulation erwiesen haben [20,21,24]. Die schmerzlindernde Wirkung von Vibrationen wird seit langem untersucht. Wenn Sie eine SMS oder einen Anruf auf Ihrem Mobiltelefon erhalten, ist die Vibration, die Sie spüren, eine Form des so genannten haptischen Feedbacks. Haptische Feedbacksysteme wurden in Prothesen und andere revolutionäre medizinische Geräte für Patienten eingebaut [25-28]. Eine verbesserte Technologie, die als haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) bekannt ist, zielt auf verschiedene Bahnen im Körper ab, die mit den Gehirnzentren verbunden sind, die z. B. Schmerzen, Schlaf und Angstzustände kontrollieren. Forscher haben gezeigt, dass mit Schmerzen verbundene neuronale Signale mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) gemessen werden können [19,29,30]. Die Verwendung des EEG zur Entschlüsselung der Schmerzwahrnehmung ist ein Fortschritt, der eine räumlich-zeitliche Signatur im Zusammenhang mit Schmerz, Nozizeption und Hyperalgesie offenbart. Die EEG-Forschung hat gezeigt, dass die haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) Hirnzentren moduliert, die mit Schmerzbahnen assoziiert sind [31], und darüber hinaus Veränderungen in bildgebenden Studien hervorruft [32].

In dieser Pilotstudie HARMONI (Health Assessments: Reviewing, Measuring, and Observing Neuromatrix Interaction), einer vom IRB genehmigten, risikoarmen, nicht-invasiven Beobachtungsstudie, wird ein rezeptfreies Schmerzpflaster (FREEDOM Super Patch mit VTT; Stryte Holding Co., Toronto, Kanada) mit haptisch-vibrotaktilem Triggertechnologie (VTT) mit einem Pflaster ohne diese

Technologie verglichen. Das Pflaster ist so konzipiert, dass es neuronale Bahnen und Schaltkreise auslöst, die mit der Neuromatrix des Schmerzes und anderen kortikalen Netzwerken verbunden sind. Die Studie umfasste Patienten mit leichten/mittleren/schweren, akuten oder chronischen Schmerzen und untersuchte ihre Gesamtwahrnehmung der Schmerzbehandlung und der damit verbundenen Symptome. Mit Hilfe der Kurzform des Brief Pain Inventory (BPI) wurden die von den Patienten angegebenen Veränderungen bei der Schmerzintensität und der Schmerzstörung sowie die Veränderungen bei der Einnahme von Schmerzmitteln 7 und 14 Tage nach der Behandlung bewertet. Die hier vorgestellten Daten beziehen sich auf die aktive Behandlung (Behandlungsgruppe) und die nicht aktive Behandlung (Kontrollgruppe) und berichten über die Unterschiede zwischen den Gruppen.

Methoden

Design der Studie

Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive, vom Institutional Review Board genehmigte Beobachtungsstudie, die darauf abzielte, die Erfahrungen und/oder Wahrnehmungen der Patienten sowie die Reaktionen der Patienten zu bewerten, die von ihrem Arzt ein haptisches, vibrotaktiler Triggerpflaster (VTT) (FREEDOM Super Patch mit VTT; Srysty Holding Co., Toronto, Kanada) oder ein inaktives Schmerzplaster ohne eingebettete VTT-Technologie erhalten hatten.

Demografische und klinische Ausgangsdaten der Patienten

Insgesamt wurden einhundertachtundvierzig (n=148) Patienten (96 Frauen, 52 Männer) an drei US-amerikanischen Prüfzentren in den Behandlungsarm der Studie und zwanzig (n=20) Patienten (11 Frauen, 9 Männer) in den Kontrollgruppenarm der Studie eingeschlossen. Beide Gruppen füllten die Erhebungen zu Studienbeginn, am Tag 7 und am Tag 14 aus. Die demografischen Ergebnisse waren in Bezug auf Geschlecht und Alter bei der Erstbefragung für alle Patientengruppen ähnlich. Das Durchschnittsalter bei Studienbeginn lag in beiden Gruppen bei etwa 53 Jahren. Die primären Schmerzbeschwerden der Patienten wurden bei der Erstuntersuchung in allen Gruppen erfasst (Tabelle 1 und Tabelle 2). Myofasziale/muskuloskeletale Schmerzen wurden von 54/148 (36,5 %) der Patienten in der Behandlungsgruppe und Neuropathie/Radikulopathie von 8/20 (40 %) in der Kontrollgruppe als Hauptbeschwerde angegeben. Siebenundvierzig (47; 31,8 %) Patienten gaben an, dass Neuropathie/Radikulopathie und Arthritis ihre primären Schmerzbeschwerden in der Behandlungsgruppe waren.

Tabelle 1: Primäre Schmerzbeschwerde (eine Art, ein Ort, N=148).

Behandlungsgruppe

Primäre Beanstandung	Basislinie
Arthritis	47, 31.8%
Neuropathie/Radikulopathie	47, 31.8%
Myofaszielles/Muskuloskelettales	54, 36.5%

Tabelle 2: Primäre Schmerzbeschwerde (eine Art, ein Ort, N=20).

Kontrollgruppe

Primäre Beanstandung	Basislinie
Arthritis	6, 30%
Neuropathie/Radikulopathie	8, 40%
Myofaszielles/Muskuloskelettales	6, 30%

Bei Studienbeginn gaben von den 54 Studienteilnehmern, die myofasziale/muskuloskeletale Schmerzen als Hauptbeschwerde angaben, 59 % (n=33) die Hüfte und die unteren Extremitäten als häufigsten Schmerzort an, gefolgt von 39 % (n=21) der Patienten, die Nacken, Rücken und Schultern als Schmerzbereich nannten. Von den verbleibenden 47 Patienten, die Arthritis als ihre primäre Schmerzbeschwerde angaben, nannten 81 % die unteren Extremitäten (Hüfte, Knie und Fuß) als häufigste Schmerzstelle (n=38). Fast 30 % der Patienten gaben an, seit 3 Monaten bis zu einem Jahr Schmerzen zu haben (43/148), und über 62 % gaben an, seit mehr als einem Jahr Schmerzen zu haben (93/148). Die

BPI-Werte zeigten, dass die Patienten, die das Pflaster mit der haptischen vibrotaktilen Triggertechnologie (VTT) erhielten, leichte (10 %; 15/148), mittelstarke (29 %; 43/148) oder starke Schmerzen (61 %; 90/148) hatten. In der Kontrollgruppe gaben 15 % der Patienten an, seit 3 Monaten bis zu einem Jahr unter Schmerzen zu leiden, und 85 % berichteten über Schmerzen

seit mindestens 1 Jahr. Fünfzehn Prozent (15 %) der Patienten gaben an, dass sie seit mindestens einem Jahr unter mäßigen Schmerzen litten, und 85 % gaben an, dass sie unter starken Schmerzen litten.

Die Schmerzbehandlung und die Symptome wurden anhand der Antworten der Patienten auf validierte Schmerzmess- und Symptomskalen (z. B. Brief Pain Inventory (BPI)) sowie auf zusätzliche Fragen zur Patientenzufriedenheit, zur Lebensqualität der Patienten und zur Wiederaufnahme ihrer normalen Aktivitäten bewertet. Die Auswertung einer Kontrollgruppe (CG) von Patienten, die ein inaktives Vehikelpflaster erhielten, ist ebenfalls in dieser Analyse enthalten.

Die Patienten, die die Zulassungskriterien erfüllten und mit dem schmerzlindernden Pflaster behandelt wurden, bildeten die Behandlungsgruppe (TG) der Studie. Für die Behandlungsgruppe galten die folgenden Einschlusskriterien: 1) Alter zwischen 18 und 85 Jahren (einschließlich); 2) Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben; 3) Erhalt des aktiven, in das VTT eingebetteten Studienpflasters; und 4) Diagnose einer leichten/mittelschweren/schweren, akuten oder chronischen Schmerzerkrankung. Patienten mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte, Patienten mit einem implantierbaren Herzschrittmacher, Defibrillator oder anderen elektrischen Geräten sowie schwangere Patientinnen waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Für die Kontrollgruppe galten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Behandlungsgruppe, mit der Ausnahme, dass sie ein nicht aktives Pflaster erhielten, das nicht mit der VTT-Technologie ausgestattet war.

An jedem Standort erhielten die Patienten eine Identifikationsnummer, und eine vertrauliche Akte mit den Einverständniserklärungen und den Patientenidentifikationsnummern wurde in einem gesicherten Schrank aufbewahrt, zu dem nur der Hauptprüfer und autorisiertes Personal Zugang hatten. Die Antworten auf die Patientenbefragung enthielten keine identifizierenden Patientendaten. Die Patienten konnten sich jederzeit aus der Studie zurückziehen, ohne dass dies nachteilige Auswirkungen auf ihre medizinische Versorgung hätte. Alle diagnostischen Tests und Behandlungsentscheidungen wurden nach dem Ermessen der Ärzte getroffen, ohne dass im Rahmen dieser Studie Tests, Behandlungen oder Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Patienten erhielten die Behandlung kostenlos und wurden für ihre Teilnahme an der Studie nicht entschädigt.

Das Studienprotokoll wurde von der ADVARRA-Prüfungskommission genehmigt und in voller Übereinstimmung mit den Vorschriften des Health Insurance Portability and Accountability Act von 1996 (HIPAA) sowie den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und des

internationalen Harmonisierungsrats/GCP durchgeführt. Alle Patienten gaben eine informierte und schriftliche Einwilligung.

Thematische Intervention

Die aktiven, nicht-invasiven, 2 x 2 Zoll großen, nicht-pharmakologischen Pflaster sind mit urheberrechtlich geschützten sensorischen Musteraufdrucken versehen und enthalten eine haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT). Die aktiven Pflaster enthalten keine Medikamente oder Energiequellen. Auf einer Seite des aktiven Pflasters befindet sich eine Klebeunterlage. Die Patienten in der Behandlungsgruppe wurden angewiesen, ein Pflaster in der Nähe der Schmerzstelle zu tragen und das Pflaster jeden Tag zu wechseln (Abbildung 1). Die nicht-aktiven Pflaster sehen den aktiven Pflastern ähnlich, enthalten aber nicht die haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT).

Bild 1



den Kategorien von Medikamenten, die die Patienten auswählen konnten, gehörten rezeptfreie Schmerzmittel, verschreibungspflichtige entzündungshemmende Medikamente, Muskelrelaxantien, Opioide und Antikonvulsiva. Die Patienten konnten die Verwendung von mehr als einer Art/Klasse von Schmerzmitteln angeben.

Endpunkte der Studie

Zu den primären Endpunkten gehörten Veränderungen bei den Brief Pain Patienten

Studienverfahren und Bewertungen

Nach der Aufnahme in die Studie wurden die Patienten gebeten, bei Studienbeginn (Tag 0) und bei der Nachuntersuchung an den Tagen 7 und 14 des Studienzeitraums Fragebögen auszufüllen. Die Fragebögen enthielten Fragen zu Art und Ort der primären Schmerzbeschwerden der Patienten, darunter: 1) Arthritis; 2) Neuropathie oder Radikulopathie; oder 3) myofasziale oder muskuloskeletale Schmerzen. (Dazu gehörten u. a. Nacken, Schultern, Rücken, Hände, Füße, Hüften, Knie und Hals). Die Studienteilnehmer gaben nur eine Schmerzbeschwerde bzw. einen Schmerzort an, und zwar den Bereich, der für die aktive und die nicht aktive Behandlungsgruppe vorgesehen war.

Die Umfrage umfasste auch das Brief Pain Inventory (BPI), ein validiertes Instrument zur Schmerzbeurteilung, das kurz und einfach in klinischen und Forschungsumgebungen eingesetzt werden kann. Mit diesem Instrument wird nicht nur der Schweregrad des Schmerzes (numerische Bewertungsskala von 0 bis 10), sondern vor allem die Auswirkung des Schmerzes auf die täglichen Funktionen bei Patienten mit Krebschmerzen und anderen Schmerzzuständen bewertet [33,34]. Wir fragten auch nach dem Ort der Schmerzen, der Schmerzmedikation und dem Ausmaß der Schmerzlinderung in den letzten 24 Stunden oder der letzten Woche.

Bei den Fragen zur Schmerzstärke steht 0 für "keine Schmerzen" und 10 für "so starke Schmerzen, wie Sie sich vorstellen können". Bei den Fragen zur Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch den Schmerz steht 0 für "keine Beeinträchtigung" und 10 für "vollständige Beeinträchtigung". Die Antworten der Patienten auf die Fragen zur Schmerzstärke (4 Fragen) und zur Schmerzbeeinträchtigung (7 Fragen) wurden zusammengefasst, um den Gesamtwert für die Schmerzstärke und die Schmerzbeeinträchtigung zu ermitteln.

Die Patienten wurden gebeten, alle anderen Medikamente anzugeben, die sie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, an Tag 7 und an Tag 14 zur Schmerzlinderung eingenommen hatten. Zu

Inventar (BPI) für den Gesamtschweregrad und die Interferenzwerte zwischen der Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe für die primäre Schmerzbeschwerde sowie die Veränderungen bei der Verwendung von verschreibungspflichtigen und rezeptfreien Medikamenten. Wir haben auch die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung mit dem Pflaster und die von den Patienten während der Studie berichteten Nebenwirkungen untersucht.

Statistische Analyse

Für alle Variablen wurden deskriptive Statistiken berechnet, einschließlich Häufigkeiten und Prozentsätze für kategoriale Variablen und Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) für kontinuierliche Variablen. Für jede statistische Analyse wurde die maximal verfügbare Stichprobengröße verwendet.

Die Veränderungen vom Ausgangswert bis zum 7. und 14. Tag bei den mittleren BPI-Werten für Schmerzstärke und Schmerzinterferenz wurden mit dem gepaarten *t-Test* analysiert, um statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der Behandlungsgruppe, der Kontrollgruppe und zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe zu ermitteln.

In jeder Umfrage wurden die Anzahl und die Art der verschreibungspflichtigen und rezeptfreien oralen/topischen Medikamente erfasst, die zur Schmerzlinderung verwendet wurden. Statistisch signifikante Unterschiede in der Verwendung dieser Medikamente vom Ausgangswert bis zum Tag 14 wurden mit Hilfe des McNemar-Tests und des χ^2 -Tests für binomiale gepaarte bzw. ungepaarte Daten ermittelt. Mit Hilfe der deskriptiven Statistik wurde die Zufriedenheit der Patienten mit dem schmerzlindernden Pflaster bei denjenigen ermittelt, die entweder mit dem VTT-Pflaster oder mit dem Pflaster ohne VTT-Technologie behandelt wurden. Deskriptive Statistiken wurden auch verwendet, um die von den Patienten erfahrenen Nebenwirkungen zu erfassen.

Für alle statistischen Vergleiche wurde ein zweiseitiges Alpha von 0,05 festgelegt. SPSS v. 27 wurde für alle Analysen verwendet.

Ergebnisse

Für die Behandlungs- und Kontrollgruppen. Es wurden gepaarte Daten erhoben, und nur Patienten, die eine 14-tägige Behandlung abgeschlossen hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

Behandlung vs. Kontrollgruppe

Innerhalb von 14 Tagen verringerte sich der mittlere BPI-Schweregrad in der Behandlungsgruppe um 47 % (von 4,02 auf 2,15/10; $P < .001$) und in der Kontrollgruppe um 6 % (von 3,66 auf 3,45/10; $P = .098$) (Tabelle 3 und 4). Der mittlere BPI-Interferenzwert sank in der Behandlungsgruppe um 50 % (von 2,59 auf 1,29/10; $P < .001$) und in der Kontrollgruppe um 6 % (von 1,61 auf 1,56/10; $P = .356$) (Tabelle 5 und 6). Nach 14 Tagen gaben 82 % der Patienten in der Behandlungsgruppe an,

"weniger" oder "viel weniger" orale Medikamente zu nehmen, gegenüber 5 % in der Kontrollgruppe. Neunzig Prozent (90 %) der Patienten in der Kontrollgruppe gaben an, dass sich der Medikamentenverbrauch in den 14 Tagen nicht verändert hatte. In der Behandlungsgruppe waren 75 % der Patienten mit dem aktiven Pflaster zufrieden, und von diesen waren 83 % sehr/äußerst zufrieden mit dem Pflaster. In der Kontrollgruppe waren alle Patienten entweder "nicht sehr" (30 %) oder "gar nicht" (70 %) mit dem inaktiven Pflaster zufrieden. In der Behandlungsgruppe gab es statistisch signifikante und positive Verbesserungen bei leichter, mäßiger oder schwerer körperlicher Betätigung während des 14-tägigen Studienzeitraums (Tabelle 7) und positive Ergebnisse ($P < .001$) bei allen gemessenen Komponenten der Lebensqualität (QoL) mit Verbesserungen der allgemeinen Aktivität,

Stimmung, Beziehungen zu anderen Menschen, Schlaf, normale Arbeit, Gehfähigkeit und Lebensfreude. In der Kontrollgruppe gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen in einer der Komponenten der Lebensqualität und auch keine festgestellten Veränderungen im Niveau der körperlichen Aktivität.

Tabelle 3: BPI-Schweregrad-Score/10.

Behandlungsgruppe

	Basislinie	Tag 7	Tag 14	P, CI für Veränderung des Schweregrads von Baseline bis Tag 7	P, CI für Veränderung des Schweregrads von Baseline bis Tag 14
Mittelwert/10	4.02	2.92	2.15	<0.001	<0.001
SD	1.51	1.80	1.92	0.90 - 1.28	1.63 - 2.08
Min.	1.25	0.00	0.00	Gepaarter T-Test	Gepaarter T-Test
Max.	8.75	9.00	9.00	ES = 0,93	ES = 1,36

Tabelle 4: BPI Schweregrad 10.

Kontrollgruppe

BPI-Schweregrad/10 (BPI3+4+5+6)/4

	Basislinie	Tag 7	Tag 14	P für Veränderung des Schweregrads von Baseline bis Tag 7	P für Veränderung des Schweregrads von Baseline bis Tag 14
Mittelwert/10	3.66	3.48	3.45		
SD	0.77	0.75	0.76	P=0.105	P=0.098
Min.	2.00	1.75	2.00	Gepaarter T-Test	Gepaarter T-Test
Max.	5.00	4.50	4.75		

Tabelle 5: BPI-Störungsbewertung/10.

Behandlungsgruppe

	Basislinie	Tag 7	Tag 14	P, CI für die Veränderung des Störungswerts von Baseline bis Tag 7	P, CI für die Veränderung des Interferenzwertes von Baseline bis Tag 14
Mittelwert/10	2.59	1.73	1.29	<0.001	<0.001
SD	1.77	1.83	1.74	0.72 - 1.00	1.14 - 1.47
Min.	0.71	0.00	0.00	Gepaarter T-Test	Gepaarter T-Test
Max.	9.29	9.43	9.43	ES = 0,98	ES = 1,28

Tabelle 6:

Kontrollgruppe

	Basislinie	Tag 7	Tag 14	P für Veränderung des Störungswerts von Baseline bis Tag 7	P für Veränderung des Störungswerts von Baseline bis Tag 14
Mittelwert/10	1.61	1.61	1.56		
SD	0.45	0.46	0.48	P=1.000	P=0.356
Min.	0.71	0.86	0.57	Gepaarter T-Test	Gepaarter T-Test
Max.	2.57	2.71	2.71		

Veränderungen der selbst empfundenen Schmerzlinderung durch Medikamente

Bei einer der BPI-Fragen (die nicht zu den Werten für Schmerzstärke oder Interferenz gehören) wird der Patient gefragt, wie viel Schmerzlinderung (in Schritten von 10 % von 0 % = keine Linderung bis 100 % = vollständige Linderung) er durch Behandlungen oder Medikamente in den

letzten 24 Stunden erfahren hat. In der Behandlungsgruppe berichteten die Patienten zu Beginn der Studie über eine durchschnittliche Schmerzlinderung von 27,6 % durch die aktuelle Behandlung oder die Medikamente; am siebten Tag berichteten sie über eine Schmerzlinderung von 61 % und am 14. Tag über eine Schmerzlinderung von 72 %. Die Veränderung der mittleren prozentualen Schmerzlinderung vom Ausgangswert bis zum Tag 7 war statistisch signifikant (95% CI, 29,2 bis 37,9 $p < .001$) und war ebenfalls signifikant vom Ausgangswert bis zum 14. Tag (95% CI, 39,2 bis 49,4, $p < .001$). In der Kontrollgruppe gab es keine Veränderung der Schmerzlinderung vom Ausgangswert bis zum siebten Tag (12 % bis 12 %) und nur eine Veränderung der Schmerzlinderung um 2,5 % vom Ausgangswert bis zum Tag 14 (12 % bis 14,5 %).

Tabelle 7: (Mittelwert, SD, Min., Max., n).

Behandlungsgruppe

Tätigkeit	Basislinie	Tag 7	Tag 14
a. Leichte körperliche Aktivität für 30 Minuten oder mehr	3.9	5.1	6.3
	3.2	2.5	2.2
	0	0	0
	20	20	15
	148	148	148
b. Mäßige körperliche Aktivität für 30 Minuten oder mehr	1.9	2.1	2.2
	2.6	1.9	1.9
	0	0	0
	20	10	10
	148	148	148
c. Schwere körperliche Aktivität für 30 Minuten oder länger	1.1	1.3	1.4
	2.2	1.6	1.6
	0	0	0
	20	10	10
	148	148	148

Statistisch signifikante Steigerungen (gepaarter T-Test):

Licht: Ausgangswert bis Tag 7, Ausgangswert bis Tag 14 und Tag 7 bis Tag 14: jeweils statistisch signifikant bei $P < 0,001$.

Mäßig: Ausgangswert bis Tag 14 ($P=0,007$). Tag 7 bis Tag 14 ($P=0,026$)

Schwer: Ausgangswert bis Tag 7 ($P=0,014$). Grundlinie bis Tag 14 ($P=0,002$).

Veränderungen bei der gleichzeitigen Einnahme von Schmerzmitteln vom Ausgangswert zum Tag 7 und vom Ausgangswert zum Tag 14

Die Patienten gaben an, dass sie zu Beginn, nach 7 und nach 14 Tagen pharmakologische Behandlungen gegen ihre Schmerzen in Anspruch genommen hatten. Die Behandlungen umfassten rezeptfreie Mittel, verschreibungspflichtige entzündungshemmende Medikamente, Opioide, Antikonvulsiva oder Muskelrelaxantien oder eine Kombination dieser vier Klassen. Bei Studienbeginn nahmen 51 % der Patienten (85/168) ein rezeptfreies Mittel gegen ihre Schmerzen ein, 46 % der Patienten (77/168) einen verschreibungspflichtigen Entzündungshemmer, 16 % (27/168) ein Muskelrelaxans und 2 % (3/168) ein Opioid oder ein Antikonvulsivum.

In der Behandlungsgruppe ging die Zahl der Patienten, die ein oder mehrere rezeptfreie Schmerzmittel einnahmen, vom Ausgangswert bis zum Tag 7 und vom Ausgangswert bis zum Tag 14 zurück. Etwa 44 % der Patienten gaben an, bei Studienbeginn Ibuprofen, Naproxen und/oder Paracetamol eingenommen zu haben (65/148). Bei den verschreibungspflichtigen entzündungshemmenden Medikamenten wurde Naproxen am häufigsten angegeben (28/148, 19 %). Am Tag 14 gaben nur 11 Patienten an, dass sie immer noch einen verschreibungspflichtigen Entzündungshemmer einnahmen. Dies ist ein Rückgang von 79 bei der Baseline. Dies ist ein statistisch signifikanter Rückgang von $p < .001$. Außerdem wurde ein statistisch signifikanter Rückgang der Zahl der Patienten festgestellt, die ein oder mehrere Muskelrelaxanzien einnahmen, und zwar vom Ausgangswert bis zum 7. Tag (von 24 auf 2 Patienten)

und vom Ausgangswert bis zum 14. Tag (von 24 auf 1 Patient), jeweils $p < 0,001$. Obwohl eine Minderheit der Patienten angab, zu Beginn der Studie Opioide oder Antikonvulsiva einzunehmen (3, 2 %), setzten alle bis auf einen Patienten ihre verschriebenen Opioide und Antikonvulsiva bis zum 7. Tag ab, was bis zum 14. In der Kontrollgruppe nahmen die 2 Patienten, die bei Studienbeginn über die Einnahme von rezeptfreien Medikamenten berichteten, diese an Tag 14 nicht mehr ein. Allerdings nahmen 8 Patienten zu Beginn der Studie ein verschreibungspflichtiges entzündungshemmendes Medikament ein, aber es gab einen Anstieg von 2 Patienten, die diese Medikamentenklasse an Tag 14 einnahmen.

Verwendung des Pflasters

In der Behandlungsgruppe gaben am Tag 14 134/148 (91 %) der Patienten an, dass sie das Pflaster "fast die ganze Zeit" anbehielten. Von den verbleibenden 14 Patienten berichteten 6 Patienten, dass sie das Pflaster "bis zum Verschwinden des Schmerzes und dann wieder, wenn der Schmerz zurückkam" verwendeten.

Bei der ersten Datenerhebung am Tag 7 berichteten 82/148 (55 %) der Patienten, dass sie weniger als 20 Minuten nach dem Aufkleben des Pflasters eine Schmerzlinderung verspürten. 35 % der Patienten (52/148) gaben an, dass es länger als 20 Minuten dauerte, bis sie eine Schmerzlinderung spürten. Am 14. Tag berichteten 109/148 (74 %) der Patienten, dass sie innerhalb von weniger als 20 Minuten nach dem Aufkleben des Pflasters eine Schmerzlinderung verspürten, und 23/148 (16 %) der Patienten berichteten über eine Schmerzlinderung nach 20 Minuten. In der Kontrollgruppe gaben die Patienten an, dass sie das Pflaster "die ganze Zeit" auf dem Körper behielten, und berichteten ebenfalls über keine Schmerzlinderung während des 14-tägigen Studienzeitraums.

Dauer der Schmerzlinderung

In der Behandlungsgruppe wurden die Patienten am 14. Tag gefragt, wie lange es dauerte, bis die Schmerzen nach dem Entfernen des Pflasters zurückkehrten. Etwa 10 % der Patienten gaben an, dass ihre Schmerzen nach dem Abnehmen des Pflasters nicht zurückkehrten; 44 % der Patienten (65/148) berichteten, dass es länger als einen Tag dauerte, bis die Schmerzen nach dem Abnehmen des Pflasters zurückkehrten, und 31/148 (21 %) der Patienten gaben an, dass die Schmerzen auch zwei Stunden nach dem Abnehmen des Pflasters noch nicht wieder vorhanden waren.

Sicherheit

Von 148 Patienten in der Behandlungsgruppe wurde nur ein unerwünschtes Ereignis (lokale Schwellung) gemeldet, das vom behandelnden Arzt als nicht schwerwiegend eingestuft wurde. In der Kontrollgruppe gab es keine Berichte über Nebenwirkungen.

Diskussion

Hier berichten wir über die Ergebnisse der HARMONI-Studie, einer prospektiven, nicht-randomisierten Beobachtungsstudie, in der die Sicherheit und analgetische Wirksamkeit des FREEDOM-Superpflasters mit VTT bei Patienten mit leichten, mäßigen und sogar schweren muskuloskelettalen, arthritischen und neurologischen Schmerzen untersucht wurde. Die Analyse ergab Verbesserungen bei den BPI-Werten für Schmerzstärke und Schmerzinterferenz sowie bei der gleichzeitigen Einnahme von Schmerzmitteln vom Ausgangswert bis zum siebten Tag und bis zum 14.

Forschungen im Zusammenhang mit der haptischen vibrotaktilen Triggertechnologie (VTT) haben gezeigt, dass sich die EEG-Muster bei Patienten, die der VTT ausgesetzt waren, verändert haben [31]. In den letzten Jahren haben Forscher ein besseres

Verständnis der Neuromatrix-Theorie des Schmerzes (NTP) durch eine breite Basis von Bildgebungsstudien und verwandten Theorien darüber entwickelt, wie verschiedene Gehirnregionen interagieren und Schmerzen wahrnehmen [14-16]. Es gibt noch viele offene Fragen zum haptischen Feedback und seiner Wirkung auf verschiedene Gehirnsysteme. Forscher erforschen jedoch weiterhin, was eine messbare Reaktion auf haptisch eingebettete Geräte zu sein scheint [11,23,25,31,32,35].

An der Wahrnehmung chronischer Schmerzen scheinen neben den mit akuten Schmerzen verbundenen Nervenbahnen auch mehrere andere Nervenbahnen beteiligt zu sein [17,18]. Die Netzwerke, die an der Wahrnehmung von Schmerzempfindungen beteiligt sind, wie

sowie ihre Kommunikation und Koordination zwischen dem ZNS und dem PNS werden allgemein als "Neuromatrix" bezeichnet - die Grundlage für das NTP [14]. Ronald Melzack stellte zunächst die Hypothese auf, dass Netzwerke von Neuronen, die in "großen Schleifen" oder durch kontinuierliche zyklische Verarbeitung kommunizieren, bestimmte Regionen des Gehirns während der sensorischen Verarbeitung mit dem PNS verbinden, was als NTP gilt [14]. Er stellte sich 3 verschiedene Schleifenpfade vor: 1) eine traditionelle sensorische Bahn mit neuronalen Projektionen, die durch den Thalamus verlaufen, 2) eine, die einen Weg durch den Hirnstamm und Teile des limbischen Systems nimmt, und 3) eine, die mit Bahnen verbunden ist, die durch verschiedene Brodmann-Areale (BA), insbesondere den somatosensorischen Kortex, verlaufen. Diese Schleifen sollten die kognitiven, emotionalen und motorischen Modalitäten erklären, über die der Mensch Empfindungen, insbesondere Schmerzen, erlebt [14,15].

Durch Neuroimaging-Studien wird die EEG-Kartierung der Schmerz-Neuromatrix bestätigt, ebenso wie die funktionelle Analyse mittels Magnetresonanztomographie (fMRI) in vielen experimentellen Paradigmen. Die sensorischen Muster in den Pflastern stehen in enger Symmetrie zu bekannten EEG-Mustern und ihrer Rolle bei der Modulation von EEG und neuronalen Schaltkreisen in höheren Gehirnzentren. Wahrnehmungsbezogene, motorische und autonome Reaktionen nehmen unterschiedliche Muster im EEG-Rätsel des Schmerzes ein. Es hat sich gezeigt, dass eine schmerzbedingte Aktivierung des vorderen und hinteren cingulären Kortex (ACC bzw. PCC) zur Identifizierung verschiedener somatosensorischer Schaltkreise führen kann, die mit proximalen und distalen Stellen der Median-Nerven verbunden sind. Dies wird durch die Beobachtungen bestätigt, dass primäre und sekundäre somatosensorische Kortexe, der insuläre Kortex, der ACC, der präfrontale Kortex (PFC) und der Thalamus aktivierte Zentren innerhalb der Neuromatrix sind [15]. Es hat sich gezeigt, dass ewige Stimuli die Reaktion in den Gehirnzentren, auf die das VTT abzielt, beeinflussen und zu positiven Ergebnissen bei Gleichgewichts- und Stabilitätsmessungen führen [35].

Es besteht nach wie vor ein ungedeckter Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten für Schmerzpatienten. Bei NSAIDs, Paracetamol, Opioiden und unterstützenden Analgetika wurden potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen festgestellt. Neuartige, nicht-pharmakologische und nicht-invasive Therapien erfüllen den ungedeckten Bedarf an zusätzlichen sicheren und wirksamen Behandlungsstrategien und -optionen für Schmerzpatienten [36-41].

Beschränkungen

Es handelte sich um eine vom IRB genehmigte Beobachtungsstudie, die auf einer Stichprobe von Patienten basierte, die in verschiedenen klinischen Einrichtungen zur

Behandlung von arthritischen, neurologischen und muskuloskeletalen Schmerzen behandelt wurden und sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärten. In dieser Analyse wurde über eine Gruppe von 168 Patienten berichtet, die mit dem in das VTT eingebetteten Studienpflaster oder einem ähnlich aussehenden Pflaster ohne die eingebettete VTT-Technologie behandelt wurden.

Die Daten der Patienten, die die Nachbefragung nach der Erstuntersuchung nicht ausfüllten, oder der Patienten, die angaben, das Pflaster nach der Erstuntersuchung nicht verwendet zu haben, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Da die Patienten unterschiedliche primäre Schmerzbeschwerden und spezifische Schmerzorte haben, kann die Verallgemeinerung und Konsistenz der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Schmerzorte, der Dauer der Anwendung des Pflasters und der subjektiven Selbsteinschätzung der Patienten beeinträchtigt werden. Wir haben versucht

um die Daten unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen genau auszuwerten und möglichst detailliert zu berichten. Obwohl die Ergebnisse der Kontrollgruppe keine signifikante Verringerung des BPI-Schweregrads oder der Störungswerte nach der Verwendung des Pflasters ohne die eingebettete VTT-Technologie zeigten, könnte die Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten der Kontrollgruppe diese Ergebnisse beeinflusst haben. Eine größere Gruppe von Kontrollpatienten in zukünftigen Studien wird dazu beitragen, die Gültigkeit dieser Ergebnisse zu bestätigen, da es sich bei dieser klinischen Studie um eine nicht-randomisierte Studie handelt. Obwohl es viele Studien über haptisches Feedback und die mit der Haptik verbundene Technologie gibt, ist der genaue Wirkmechanismus, wie die Haptik mit den Neurozentren des Gehirns interagiert, noch weitgehend unbekannt.

Schlussfolgerung

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass dieses nicht-pharmakologische, nicht-invasive, in die haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) eingebettete topische Pflaster den Schweregrad der Schmerzen und die Interferenzwerte reduziert und die Verwendung von gleichzeitig verabreichten Medikamenten, einschließlich verschriebener entzündungshemmender und anderer oraler Medikamente, bei erwachsenen Patienten mit arthritischen, neuropathischen und muskuloskeletalen Schmerzen verringern kann. Die Wirksamkeit **dieser** Behandlung wird durch die weitere Auswertung von Kontrollgruppendaten unterstützt. Die hier berichteten Ergebnisse dieser vom IRB genehmigten Beobachtungsstudie legen nahe, dass das nicht-pharmakologische topische Schmerzpflaster mit VTT-Technologie in das derzeitige Arsenal nicht-invasiver und nicht-pharmakologischer Schmerztherapien aufgenommen werden sollte, auch als nicht-pharmakologische Behandlungsoption der ersten Wahl als Teil eines multimodalen Behandlungsansatzes.

Danksagungen

Diese vom IRB genehmigte und von Clarity Science LLC verwaltete Studie wurde von der Srysty Holding Co. finanziert, die das FREEDOM Super Patch mit VTT® vertreibt.

Offenlegung

Dr. Jeffrey Gudin erhielt von Clarity Science LLC eine Vergütung für seine Rolle als Hauptprüfer und für die Erbringung von im Protokoll vorgeschriebenen Dienstleistungen für die Studie. Janet Fason DO erhielt eine Vergütung von Clarity Science LLC für ihre Rolle als Studienleiter für die Studie. Peter L. Hurwitz ist Präsident von Clarity Science LLC. Die Autoren geben keine weiteren Informationen an.

Referenzen

1. Finley CR, Chan DS, Garrison S, et al. Was sind die häufigsten Erkrankungen in der Primärversorgung? Systematische Überprüfung. *Can Fam Physician*. 2018; 64: 832-840.

2. Jones J, Rutledge DN, Jones KD, et al. Selbst eingeschätzte körperliche Funktionswerte von Frauen mit Fibromyalgie: eine nationale Erhebung. *Womens Health Issues*. 2008; 18: 406-412.
3. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, et al. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res*. 2016; 9: 457-467.
4. Dunskey A. Die Wirkung von Gleichgewichts- und Koordinationsübungen auf die Lebensqualität älterer Menschen: A Mini-Review. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 318.

-
5. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Multimodale Ansätze und maßgeschneiderte Therapien für die Schmerzbehandlung: das Trolley Analgesic Model. *J Pain Res.* 2019; 12: 711-714.
 6. Sharon L Kolasinski, Tuhina Neogi, Marc C Hochberg, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; 72: 149-162.
 7. Gao YJ, Ji RR. Zielgerichtete Astrozyten-Signalübertragung bei chronischen Schmerzen. *Neurotherapeutika.* 2010; 7: 482-493.
 8. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Multimodale Ansätze und maßgeschneiderte Therapien für die Schmerzbehandlung: das Trolley Analgesic Model. *J Pain Res.* 2019; 12: 711-714.
 9. Gudín JA, Dietze DT, Hurwitz PL. Einsatz von Nanotechnologie zur Verbesserung von Schmerz und Funktion mit einem neuartigen, arzneimittelfreien, topischen schmerzlindernden Pflaster: An Interim Analysis. *Anesth Pain Res.* 2020; 4: 1-10.
 10. Gudín JA, Dietze DT, Hurwitz PL. Verbesserung von Schmerz und Funktion nach Anwendung eines topischen Schmerzpflasters: Results of the RELIEF Study. *J Pain Res.* 2020; 13: 1557-1568.
 11. Gudín J, Dietze D, Dhaliwal G, et al. Haptic Vibrotactile Trigger Technology: Unterbrechung der Neuromatrix zur Verringerung der Schmerzintensität und -beeinträchtigung: Ergebnisse der HARMONI-Studie. *Anesth Pain Res.* 2022; 6: 1-7.
 12. Argoff CE. Topische Analgetika bei der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88: 195-205.
 13. Moayedi M, Davis KD. Theorien des Schmerzes: von der Spezifität zur Gate-Kontrolle. *J Neurophysiol.* 2013; 109: 5-12.
 14. Melzack R. Schmerz und die Neuromatrix im Gehirn. *J Dent Educ.* 2001; 65: 1378-1382.
 15. Derbyshire SWG. Die Erforschung der Schmerz-"Neuromatrix". *Curr Rev Pain.* 2000; 4: 467-477.
 16. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, et al. Eine multisensorische Untersuchung der funktionellen Bedeutung der "Schmerzmatrix". *Neuroimage.* 2011; 54: 2237-2249.
 17. Weiss T. Plastizität und kortikale Umstrukturierung im Zusammenhang mit Schmerz. *Z Psychol.* 2016; 224: 71-79.
 18. Cheng Y. TRPV1 und Piezo: der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2021. *IUCrJ.* 2021; 9: 4-5.
 19. Diers M, Koeppel C, Diesch E, et al. Zentrale Verarbeitung von akutem Muskelschmerz bei Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen: eine EEG-Mapping-Studie. *J Clin Neurophysiol.* 2007; 24: 76-83.
 20. Fernandes AM, Albuquerque PB. Taktile Wahrnehmung: Ein Überblick über experimentelle Variablen und Verfahren. *Cogn Process.* 2012; 13: 285-301.
 21. Reed CL, Ziat M. Haptische Wahrnehmung: From the skin to the brain. In *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology.* 2018.
 22. Trachsel LA, Munakomi S, Cascella M. Pain Theory. *Stat Perlen - Die Schatzinsel.* 2023.

-
23. Wolnei Caumo, Maria Beatriz Cardoso Ferreira. Perioperative Ängste: Psychobiologie und Auswirkungen auf die postoperative Genesung. *Die Schmerzlinik*. 2003; 15: 87-101.
 24. Büchel D, Lehmann T, Ullrich S, et al. Standbein und Oberflächenstabilität modulieren die kortikale Aktivität während des menschlichen Einbeinstandes. *Exp Brain Res*. 2021; 239: 1193-1202.
 25. Rosenbaum Chou T, Daly Wayne Austin, Ray Chaubey, et al. Development and Real World Use of a Vibratory Haptic Feedback System for Upper-Limb Prosthetic Users. *Journal of Prosthetics and Orthotics*. 2016; 4: 28.
 26. Kim K, Colgate JE. Haptic feedback enhances grip force control of EMG-controlled prosthetic hands in targeted reinnervation amputees. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2012; 20: 798-805.
 27. Chatterjee A, Chaubey P, Martin J, et al. Test eines haptischen Prothesen-Feedback-Simulators mit einer interaktiven Kraftvergleichsaufgabe. *J Prosthet Orthot*. 2008; 20: 27-34.
 28. Stepp CE, Matsuoka Y. Vibrotactile sensory substitution for object manipulation: amplitude versus pulse train frequency modulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2012; 20: 31-37.
 29. Hsueh J, Chen JJ, Shaw F. Distinct somatic discrimination reflected by laser-evoked potentials using scalp EEG leads. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2016; 36: 460-469.
 30. Lenoir D, Willaert W, Coppieters I, et al. Elektroenzephalographie während nozizeptiver Stimulation bei chronischen Schmerzpatienten: eine systematische Übersicht. *Pain Medicine*. 2020; 21: 3413-3427.
 31. Dhaliwal BS, Haddad J, Debrincat M, et al. Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) nach Fußstimulation mit eingebetteter haptischer vibrotaktile Trigger-Technologie: Überlegungen zur Neuromatrix und Schmerzmodulation. *Anesth Pain Res*. 2022; 6: 1-11.
 32. Haddad JJ, De Brincat M, North DM, et al. Cognitive Network Changes After Exposure to Haptic Vibrotactile Trigger Technology: Ergebnisse der ENHANCE-Studie. *Neurol Neurosci*. 2023; 4: 1-15.
 33. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT-Empfehlungen. *J Pain*. 2008; 9: 105-121.
 34. Mendoza TR, Chen C, Brugger A, et al. Der Nutzen und die Gültigkeit des modifizierten kurzen Schmerzinventars in einer postoperativen Analgetika-Studie mit mehreren Dosen. *Clin J Pain*. 2004; 20: 357-362.
 35. Haddad J, Dhaliwal BS, Dhaliwal MS, et al. Verbesserung von Gleichgewicht und Stabilität durch eine neuartige sensorische Anwendung: Haptische vibrotaktile Auslösetechnik. *Int J Res Phys Med Rehabil*. 2022; 1: 1-7.
 36. Farkouh ME, Greenberg BP. Ein evidenzbasierter Überblick über die kardiovaskulären Risiken nichtsteroidaler entzündungshemmender Medikamente. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 1227-1237.
 37. Harirforoosh S, Jamali F. Unerwünschte Wirkungen von nichtsteroidalen Entzündungshemmern auf die Nieren. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8: 669-681.
 38. John R, Herzenberg AM. Nierentoxizität von therapeutischen Medikamenten. *J Clin Pathol*. 2009; 62: 505-515.
 39. Lazzaroni M, Porro GB. Management von NSAID-induzierter gastrointestinaler Toxizität: Fokus auf Protonenpumpenhemmer. *Drugs*. 2009; 69: 51-69.
 40. Scarpignato C, Hunt RH. Durch nichtsteroidale Antirheumatika verursachte Verletzungen des Magen-Darm-Trakts: klinisches Bild, Pathogenese und Prävention. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010; 39: 433-464.
 41. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: 7086.

© 2024 Gudin J, et al. Dieser Artikel wird unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 International License veröffentlicht.