

Evidenzbasierter Einsatz der pulsierenden Magnetfeldtherapie in der klinischen plastischen Chirurgie

*Berish Strauch, MD; Charles Herman, MD; Richard Dabb, MD;
Louis J. Ignarro, PhD; Arthur A. Pilla, PhD*

HINTERGRUND: Die Entwicklung der pulsierenden Magnetfeldtherapie (PEMF-Therapie) in ihren Anfängen sowie ihre Weiterentwicklung während des letzten Jahrhunderts verlief langsam. Grund hierfür war vor allem der Mangel an wissenschaftlich fundiertem evidenzbasierten Wissen über den Wirkmechanismus.

Ziel: Unser Ziel bestand darin, die wichtigen wissenschaftlichen Durchbrüche und das aktuelle Wissen über den Wirkmechanismus der PEMF-Therapie zu beschreiben, um damit Klinikern eine solide Informationsbasis für den optimalen Therapieeinsatz an die Hand zu geben.

Methoden: Es wurde eine Literaturlauswertung durchgeführt, einschließlich biologischer und klinischer Untersuchungen zur PEMF-Therapie unter anderem zum Wirkmechanismus. Zusätzliche illustrative Fallbeispiele ermöglichten eine ganzheitliche Darstellung des klinischen Einsatzes der PEMF-Therapie in der plastischen Chirurgie.

Ergebnisse: Die PEMF-Therapie wurde bereits erfolgreich in der Behandlung von postoperativen Schmerzen und Ödemen, von chronischen Wunden und bei der Förderung der Vasodilatation und Angiogenese eingesetzt. Hier präsentieren die Autoren anhand wissenschaftlicher Belege den derzeit anerkannten Wirkmechanismus der PEMF-Therapie.

Fazit: In diesem Übersichtsartikel wird aufgezeigt, dass plastische Chirurgen mit der PEMF-Therapie über ein leistungsfähiges Werkzeug ohne bekannte Nebenwirkungen zum Einsatz für die begleitende, nicht invasive, nicht pharmakologische Behandlung von postoperativem Schmerz und postoperativen Ödemen verfügen. Angesichts der jüngsten, schnellen Fortschritte bei der Entwicklung tragbarer und wirtschaftlicher PEMF-Geräte kommt der labortechnischen und klinischen Bestätigung verringerter Schmerzen und Schwellungen nach Verletzung oder Operation die größte Bedeutung zu (*Aesthetic Surg J 2009;29:135–143.*)

Technologien mit pulsierenden Magnetfeldern (PEMF) haben sich bei der Behandlung sowohl von verzögert heilenden Knochenbrüchen¹ als auch von chronischen Wunden² als nützliche begleitende Therapieoption erwiesen. Die relativ einfachen Geräte erzeugen in verletztem Gewebe mithilfe eines externen, nicht invasiven PEMFs kurze elektrische Stromstöße, ohne dabei Wärme zu erzeugen oder die Nerven- oder Muskelfunktion zu stören. In jüngster Zeit konnten dank eines verbesserten Verständnisses des Wirkmechanismus

sowie Assistant Clinical Professor of Surgery am Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA. Dr. Dabb ist Associate Professor für Chirurgie an der Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA, und Clinical Professor für Chirurgie am Milton S. Hershey Medicine Center, Hershey, Pennsylvania, USA. Dr. Ignarro ist Nobelpreisträger und Distinguished Professor für Pharmakologie, University of California – Los Angeles School of Medicine, Beverly Hills, Kalifornien, USA. Dr. Pilla ist Professor in der Abteilung für Biomedizintechnik der Columbia University, New York, und der Abteilung Orthopädie der Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA.
Aesthetic Surgery Journal

der PEMF-Therapie technologische Fortschritte erzielt und auf dieser Basis kostengünstigere und Einweg-PEMF-Geräte entwickelt werden. Mit diesen Geräten wurde der Einsatzbereich der PEMF-Therapie auf die Behandlung von postoperativen Schmerzen und Ödemen sowohl bei ambulanten Patienten als auch bei häuslicher

Dr. Strauch ist Professor und Emeritus Chair für plastische und rekonstruktive Chirurgie am Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA. Dr. Herman ist Medical Director für plastische und rekonstruktive Chirurgie am Pocono-Health-System-Krankenhaus, East Stroudsburg, Pennsylvania, USA,

(Selbst)Behandlung³ erweitert, was dem Arzt ein flexibleres Patientenmanagement ermöglicht.

Die Anfänge der Entwicklung der PEMF-Technologie und ihre Weiterentwicklung während eines Großteils des letzten Jahrhunderts wurden überschattet durch die mangelhafte Darstellung der wissenschaftlichen Grundlage ihrer Wirksamkeit und vielfach auch durch unzureichendes Wissen über diese. Plastische und rekonstruktive Chirurgen jedoch gehörten zu den frühen Anwendern des Verfahrens und leisteten zusammen mit ihren Kollegen in der Grundlagenforschung Pionierarbeit für die Schaffung eines mittlerweile bedeutsamen und nach strengen Regeln erarbeiteten Wissensfundus zum Wirkmechanismus. In der vorliegenden Literaturoberprüfung beschreiben wir die Geschichte und Entwicklung des PEMF-Verfahrens und letztendlich seinen Übergang von einer randständigen Therapieform zu einer Technologie, die, sollte sie ihr Versprechen einlösen, einen festen Platz in der chirurgischen Praxis einnehmen und den Weg zu weiteren, noch bedeutsameren Therapien für eine Vielzahl akuter und chronischer Erkrankungen bereiten wird.

GESCHICHTE: WEICHGEWEBE

Die Entwicklung des modernen PEMF-Verfahrens erfolgte auf zwei separaten Wegen: Der erste nahm seinen Ausgang von konventionelleren (und noch heute nützlichen) Verfahren mit elektromagnetischen Feldern, die normalerweise unter dem Begriff der Hochfrequenz(HF)-Diathermie zusammengefasst werden.⁴ Das Prinzip: Kontinuierliche Hochfrequenzstrahlung erzeugt Wärme, die häufig in der Physiotherapie als Therapie-Element eingesetzt wird. Einer der ersten Anwender der Diathermie vermutete, dass diese auch einen nicht thermischen biologischen Effekt haben könne.⁵ Zur klinischen Überprüfung dieser Vermutung wurde das HF-Signal in Abständen gepulst und so die Wärmeerzeugung unterbunden. Positive Ergebnisse wurden insbesondere bei der Behandlung von Entzündungserscheinungen berichtet.⁵ Das erste therapeutische Hochfrequenzgerät mit PEMF-Technologie, das Diapulse, wurde ab 1950⁶ vermarktet und erhielt schließlich die Zulassung durch die US-amerikanische FDA für die postoperative Schmerz- und Ödem-Therapie in Weichgewebe. Die seither gebräuchlichen klinischen Geräte bestehen normalerweise aus einem größeren Signalgenerator und einer relativ unhandlichen, meist Applikator genannten Magnetspulen-

Komponente, die über dem Verletzungsareal platziert wird und über welche die eigentliche nicht invasive Therapie – durch Kleidung oder Verbände hindurch – erfolgt. Die ersten Geräte waren teuer, nicht tragbar und erzeugten erhebliche elektromagnetische Störungen. Diese Nachteile standen zunächst einem breiteren Einsatz in der ambulanten Therapie und häuslichen (Selbst-)Behandlung im Wege.

PEMF-Verfahren nach dem Diathermie-Prinzip wurden in mehreren Studien angewandt: (1) klinischen Doppelblindstudien zur Reparatur chronischer Wunden, bei denen einer Studie⁷ zufolge aktiv behandelte Dekubitusgeschwüre sich zu 84 % schlossen gegenüber 40 % bei scheinbehandelten Wunden; in einer weiteren Studie⁸ wurden 60 % Schließung im Vergleich zu keiner Schließung bei der Kontrollgruppe erreicht; ferner (2) Studien zu akuten Knöchelverstauchungen, bei denen Ödeme bei akuten Knöchelverstauchungen um das 7-Fache stärker zurückgingen als in der Kontrollgruppe^{9,10}; (3) Untersuchungen, nach denen bei behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten ein Rückgang von Schmerzen bei akutem Schleudertrauma um 50 % und eine Verbesserung der Beweglichkeit von 75 % bei behandelten gegenüber Kontrollgruppenpatienten auftraten^{11,12}; (4) Studien zum mikrovaskulären Blutfluss der Haut, die dessen Steigerung um ca. 30 % bei sowohl gesunden¹³ als auch postdiabetischen¹⁴ Versuchspersonen ergaben; und (5) Studien, bei denen Lymphödeme nach Mastektomie um 56 % reduziert wurden und die Durchblutung der Haut um das Vierfache zunahm.¹⁵

GESCHICHTE: ORTHOPÄDIE

In einem parallelen, aber getrennten Entwicklungsstrang beschäftigten sich orthopädische Chirurgen mit dem Prozess, durch den mechanische Signale Knochenwachstum und -reparatur beeinflussen.^{16,17} Sie fanden heraus, dass alltägliche mechanische Signale (Gehen, Springen usw.) im Knochen endogene elektrische Ströme hervorrufen, die wiederum die Knochenzellaktivität modulieren konnten.¹⁸ Dies führte naheliegenderweise zum Einsatz von exogenem Strom zur Unterstützung der Knochenreparatur. Bei den ersten Tierversuchen wurden über implantierte Elektroden schwache Gleichströme (im Mikroamperebereich) verabreicht, die im Bezirk um die negative Elektrode herum zur Knochenneubildung führten.¹⁹ Die ersten therapeutischen Vorrichtungen basierten auf

diesen Tierversuchen und verfügten über implantierte, semi-invasive Elektroden, die Gleichstrom auf die Frakturstelle gaben.^{20,21} Bei diesen ersten Einsatzformen musste sich die Kathode in der Nähe der Frakturstelle befinden, weil das Knochenwachstum auf den Bezirk unmittelbar neben der Elektrodenkontaktfläche beschränkt war, in dem bestimmte, mit der Elektrolyse zusammenhängende chemische Veränderungen auftreten.

Es folgte die Entwicklung verschiedener Varianten von induktiv gekoppelten und extern angewandten elektromagnetischen Feldern zur Beeinflussung der Knochenreparatur.^{22,23} Die Entwicklung des Signals des sogenannten Bone Growth Stimulators (BGS) ging nicht auf Überlegungen zur Diathermie zurück, sondern auf das allgemeine elektrochemische Modell, das einer der Autoren (AAP) entwickelt hatte.²⁴ Wie noch zu zeigen sein wird, führte dieser Ansatz zwar zu einem wirksamen BGS-Signal, dieses war jedoch nicht eigens für den heute normalerweise als PEMF-Signaltransduktionsweg bekannten Wirkmechanismus konfiguriert. Dennoch konnte in zahlreichen Studien ein biologischer Effekt des BGS-Signals nachgewiesen werden, der ausreichend war, um die Freisetzung von Wachstumsfaktoren zu modulieren.²⁵ Therapeutische Einsatzformen dieser Technologien in der Orthopädie mündeten in klinischen Anwendungen, die weltweit von Aufsichtsbehörden für die begleitende Therapie von schlecht heilenden Knochenbrüchen und der Wirbelsäulenversteifung zugelassen wurden.^{1,26} Mehreren Forschungsberichten zufolge unterscheidet sich die Gesamterfolgsquote des BGS nicht wesentlich von jener des ersten Knochentransplantats,¹ was sowohl für den Patienten als auch dem Gesundheitssystem einen erheblichen Vorteil bedeutet.

GESCHICHTE: GRUNDLAGENFORSCHUNG

Der biophysikalische Mechanismus bzw. die biophysikalischen Mechanismen der Wechselwirkung zwischen PEMF und biologischem Gewebe sowie der biologische Transduktionsmechanismus bzw. die -mechanismen sind intensiv untersucht worden.²⁷ Eines der ersten formulierten

Modelle war ein linear physikalisch-chemischer Ansatz,^{22,24,27,28} bei dem anhand eines elektrochemischen Modells der Zellmembran eine Reihe von PEMF-Wellenparametern vorhergesagt wurden, für die möglicherweise Bioeffekte zu erwarten wären. Der allgemein anerkannteste biophysikalische Transduktionsschritt ist eine Ionen-Liganden-Bindung an der Zelloberfläche und den Zellkontakten, die eine Kaskade biochemischer Prozesse modulieren, die wiederum die beobachtete physiologische Wirkung hervorrufen.^{25,29-31} Darüber hinaus wurde ein übergreifender biophysikalischer Mechanismus vorgeschlagen, der das sehr breite Spektrum berichteter Ergebnisse erklären und Prognosen darüber erlauben sollte, welche PEMF-Signale und -Expositionen voraussichtlich einen klinisch bedeutsamen physiologischen Effekt auslösen würden.^{22,28} Die generelle Übernahme dieses Ansatzes hat zur heute üblichen Einsatzpraxis des BGS-Signals geführt. Dessen Wirksamkeit ist jedoch häufig nur marginal, weil die weitere Bemessung der Dosis spezifische Kenntnisse des Ions, des Wirkorts, der Bindungskinetik und der beteiligten Kaskade voraussetzt.

Später kamen Studien hinzu, die auf die Möglichkeit hinwiesen, dass die PEMF die Produktion von Wachstumsfaktoren moduliere,³² und die sich schwerpunktmäßig der Untersuchung von Enzymsystemen mit gut charakterisierter Kalzium(Ca^{2+})-Abhängigkeit zuwandten. Mitte der 1990er-Jahre beschäftigte sich die Forschung dann mit den Effekten von elektrischen³³ und PEMF-Signalen auf intrazelluläres Ca^{2+} und speziell der Bindung von Ca^{2+} an Calmodulin (CaM), da man wusste, dass CaM-abhängige Kaskaden an der Gewebereparatur beteiligt sind.³⁴ Eine wichtige Studie aus der Anfangsphase dieser Forschung konnte durch Messung der Phosphorylierung leichter Myosinketten im Enzym-Assay demonstrieren, dass die HF-PEMF in der Lage war, die Bindungskinetik von Ca^{2+} mit CaM zu verstärken.³⁵ Diese und andere Arbeiten^{36,37} wiesen eindeutig die Abhängigkeit der PEMF-Wirkung von freiem Ca^{2+} in Konzentrationen nach, die jene in der lebenden Zelle imitierten. PEMF moduliert somit eine physiologisch relevante Kaskade, an der Ca^{2+} und dessen Bindung an CaM beteiligt sind. Der Ca-CaM-Komplex bindet an und aktiviert die Myosin-light-chain-kinase (MLCK),

Abbildung 1. Wirkung der für den Kalzium-Calmodulin-Signalweg konfigurierten pulsierenden Magnetfeldtherapie auf (A) eine Vollhautwunde und (B) den Heilungsprozess einer durchtrennten Achillessehne bei Ratten. Die Behandlung mit pulsierender Magnetfeldtherapie erfolgte über 21 Tage für jeweils 30 Minuten täglich. Die Ergebnisse waren eine Zunahme der Reißfestigkeit der behandelten Wunde um 59 % und der Reißfestigkeit der Achillessehne um 69 % (mit frdl. Genehmigung Strauch et al.^{49,50})

die wiederum die Phosphorylierung von Myosin katalysiert.³⁸

Nachdem geklärt war, dass die Ca^{2+} -Bindung an CaM ein potenzieller Transduktionsweg für PEMF-Therapien ist, diente das elektrochemische Modell als Ausgangspunkt für die Konfiguration von HF-Signalen, die mithilfe von Geschwindigkeitskonstanten, die für das Ca-CaM-System gut erforscht sind,³⁹ eine effiziente Kopplung an die Ca^{2+} -Bindungskinetik ermöglichen sollten.²⁸ Dabei konnte das PEMF-Signal aus der Diathermie so umkonfiguriert werden, dass sein Frequenzspektrum den dielektrischen Eigenschaften der Kinetik der Bindung von Ca^{2+} an CaM exakter entsprach. Auf diese Weise entstand ein PEMF-Gerät, das eine biologisch wirksame Signaldosis im Körper mithilfe einer hundertmal schwächeren Spitzenleistung erzeugte. Erste Bestätigungen dieser Prognosen anhand des Scheinbehandl elektrochemischen Modells wurden für den MLCK-Enzym-Assay, das Neuritenwachstum und die Knochenreparatur am Kaninchenmodell erbracht.⁴⁰ Somit ging diese Weiterentwicklung über alle Beschränkungen der ursprünglichen Geräte nach dem Diathermie-Prinzip hinaus und der Arzt bekam ein vielseitigeres und wirtschaftlicheres Instrument für das postoperative Schmerz- und Ödem-Management an die Hand, für das keine Nebenwirkungen bekannt waren.³

Die jüngsten Studien zum PEMF-Transduktionsweg konzentrierten sich auf die Ca-CaM-abhängigen Stickstoffmonoxid(NO)-Kaskaden. Nach aktuellem Stand bietet dieses System den Schlüssel zum Verständnis der Funktionsweise der PEMF-Therapie. Dieser Zusammenhang wurde jedoch erst klar, nachdem entdeckt wurde, dass es sich bei NO um ein Signalmolekül handelt.⁴¹ NO wird auf dem Weg über die Stickstoffmonoxidsynthase (nitric oxide synthase, NOS), von der mehrere Isoformen existieren, synthetisiert.⁴² Tritt eine Verletzung auf, werden von langlebiger induzierbarer Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS) große Mengen NO produziert. Bei dieser Kaskade bleiben die Gewebekonzentrationen von NO erhalten und das längere Vorhandensein dieses freien Radikals wirkt pro-inflammatorisch,⁴³ was die Ursache der mit Schmerzen und Schwellungen einhergehenden undichten Blutgefäße bei Verletzungen ist.⁴⁴ Dagegen produzieren die endothelialen und neuronalen Isoformen der Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS bzw. nNOS) NO

in kurzen Stößen, die eine sofortige Entspannung von Blut- und Lymphgefäßen bewirken.^{45,46} Die kurzen NO-Stöße führen außerdem zur Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat, das seinerseits die Produktion von Wachstumsfaktoren fördert.⁴⁷ Bemerkenswerterweise ist die iNOS nicht von CaM abhängig,⁴³ wohingegen die Kaskade der konstitutiven oder cNOS (eNOS oder nNOS) auf die Ca-CaM-Bindung angewiesen ist. Therapien, die Aussicht auf Beschleunigung der Ca-CaM-Bindung bieten, sollten daher an allen Phasen der Gewebereparatur ansetzen, d. h. vom Schmerz und den Schwellungen zu Beginn über das Blutgefäßwachstum bis hin zur Geweberegeneration und zum Gewebeumbau.⁴²

AKTUELLER STAND

Die bisher vorliegende Grundlagenforschung stützt weitgehend die These, wonach die Modulation der Ca^{2+} -Bindung an CaM am Punkt des vorübergehenden Anstiegs des intrazellulären Kalziums bei einer Störung der Homöostase⁴⁸ einen wichtigen PEMF-Transduktionsweg darstellt. Es ist plausibel, dass die Störung des genau regulierten Ca^{2+} -Haushalts der Zellen als natürliches Signal zur Auslösung der endogenen Gewebereparatur und -regeneration fungiert. Dies würde auch die erkennbare und einfache Beschleunigung des normalen Heilungsvorgangs durch gezielte PEMF-Signale erklären. Ca-CaM katalysiert eNOS, was wiederum dem PEMF-Signal ermöglicht, die Freisetzung von NO aus eNOS zu modulieren und potenziell den gesamten Weg der Gewebereparatur von Schmerzen und Ödemen über die Angiogenese bis zur Regeneration von Knochen und Gewebe sowie weitere Regenerationsvorgänge zu beeinflussen. Gezielt am Ca-CaM-Transduktionsweg ansetzende PEMF-Signale wurden bei der Heilung von Achillessehnen und Wunden von Ratten eingesetzt.^{49,50} In beiden Studien war ein signifikanter Anstieg der Wundheilungsquote um $59\% \pm 4\%$ (Abbildung 1 A) bzw. um $69\% \pm 5\%$ (Abbildung 1 B) bei den mit PEMF behandelten Tieren zu beobachten.

Interessant ist hier die Beobachtung, dass einer der Autoren (BS) signifikante Zunahmen der Angiogenese bei Einsatz des ursprünglichen Diathermie-HF-Geräts an einem Arterien-schlingen-Modell bei Ratten nachgewiesen hat (Abbildung 2).^{51,52} Ebenso interessant ist, dass der Einsatz des BGS-Signals bei Endothelzellen menschlicher Nabelvenen in Kultur über einen PEMF-Effekt auf die Produktion des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 2 (FGF-2) die Tubulusbildung signifikant steigerte.⁵³

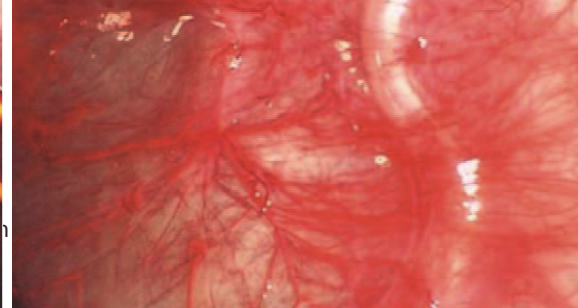
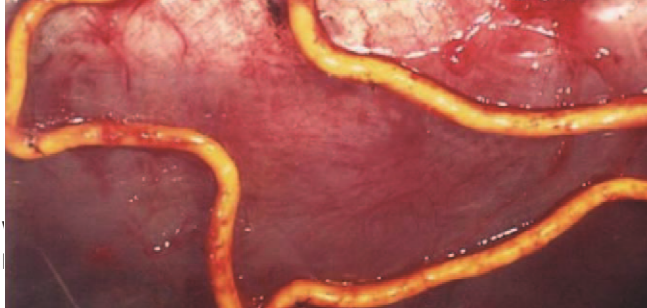


Abbildung 2. Effekt athermischer pulsierender Magnetfeld-Therapie nach dem Diathermieprinzip auf die Angiogenese in einer transplantierten Arterien-schlinge der Rattenniere. **A.** Kontrolle. **B.** Ergebnis nach zweimal täglich verabreichter 30-minütiger pulsierender Magnetfeldtherapie über 8 Wochen. Um 500 % stärkere Zunahme der Angiogenese bei den behandelten Tieren (mit frdl. Genehmigung Roland et al.⁵¹).

Untersuchung der Wirkung

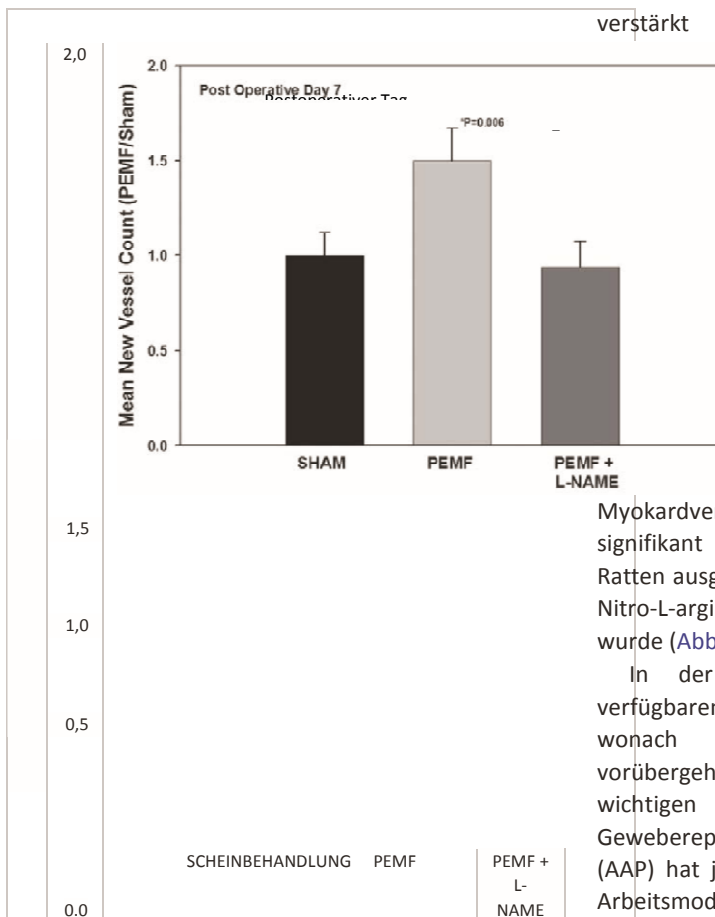


Abbildung 3. Der Stickstoffmonoxidsynthase-Inhibitor NG-Nitro-L-arginine-Methyl-Ester hebt in einem Modell der thermischen Myokardnekrose den Effekt des pulsierenden Magnetfelds auf die Angiogenese auf, was ein Hinweis auf die Bindung von Kalzium an Calmodulin in der Stickstoffmonoxidkaskade als Transduktionsmechanismus für pulsierende Magnetfelder ist (unveröffentlichte Ergebnisse BS und AAP).

von BGS auf die Wundreparatur bei diabetischen und normalen Mäusen erweitert⁵⁴, wobei gezeigt werden konnte, dass PEMF über einen endogenen FGF-2-Anstieg die Gefäßneubildung besonders bei den diabetischen Mäusen signifikant erhöhte.

Zwar legen die oben genannten Studien nahe, dass PEMF-Effekte auf die Ca-CaM-NO-Kaskaden für die beschriebenen biologischen Effekte verantwortlich sind. Jedoch stammen die deutlichsten Belege aus Untersuchungen an Zellen und Tieren, bei denen in Bezug auf ausgewählte Schritte dieser Kaskade Inhibitoren eingesetzt

DNA-Synthese bei Gelenk-Knorpelzellen in vitro durch PEMF über einen NO-Transduktionsweg verstärkt wurde. In dieser Studie wurden

CaM-, NOS- und cGMP-Inhibitoren die jeweils den PEMF-Effekt auf die NO-Produktion blockierten.⁵⁵ PEMF-Wirkungen auf die NO-Produktion, Proliferation und -Differenzierung von Endothelzellenweislich durch NO vermittelt.⁵⁶ Ebenso wurde ein direkter Nachweis der

Wirkung des Ca-CaM-Transduktionswegs auf die Wirkung von PEMF-Signalen auf die NO-Produktion veröffentlicht, die durch CaM- und NOS-Inhibitoren unterdrückt wurde.^{57,58} Zwei dieser Inhibitoren (CaM- und AAP) schließlich konnten als Kandidaten für den NO-Transduktionsweg identifiziert werden. PEMFs im Fall einer thermischen Myokardverletzung bei Ratten die Angiogenese signifikant erhöhten.^{59,60} Dieser Effekt wurde bei Ratten ausgeschaltet, denen der NOS-Inhibitor NG-Nitro-L-arginine-Methyl-Ester (L-NAME) gefüttert wurde (Abbildung 3).

In der Zusammenschau stützen die verfügbaren Belege eindeutig die Hypothese, wonach die Ca-CaM-abhängige vorübergehende NO-Produktion einen wichtigen PEMF-Transduktionsweg für die Gewebereparatur darstellt. Einer der Autoren (AAP) hat jüngst den PEMF-Mechanismus als Arbeitsmodell in der PEMF-Therapeutik vorgeschlagen (Abbildung 4).⁶¹ Bei diesem Mechanismus besteht der Haupteffekt der klinisch relevanten PEMF-Signale darin, die Rate der Ca²⁺-Bindung an CaM zu erhöhen, wodurch dann cNOS (z. B. eNOS) katalysiert werden und eine sofortige (binnen Sekunden eintretende) Produktion von NO bewirken, das über eine Steigerung des Blut- und Lymphflusses die entzündungshemmende Reaktion des Körpers organisieren kann. NO wiederum reguliert (innerhalb von Minuten) die cGMP-Produktion, die in einer Kaskadenreaktion zur Freisetzung des der jeweiligen Heilungsphase entsprechenden Wachstumsfaktors führt (z. B. von FGF-2 für die Angiogenese).

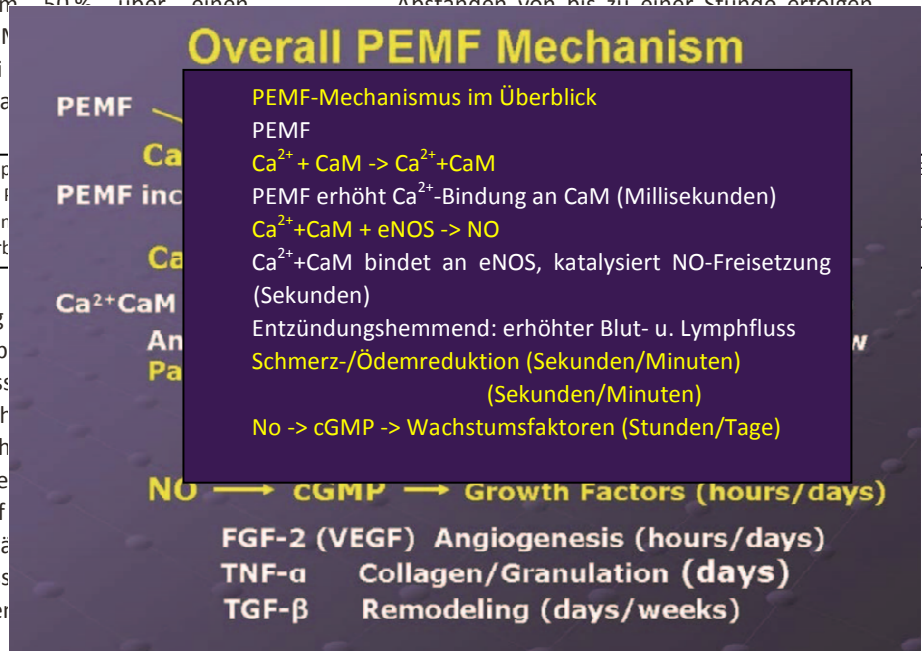
An dieser Stelle ist der Hinweis wichtig, dass die PEMF-Effekte sofort eintreten, weil die induzierten Ströme augenblicklich

vorhanden sind, wenn der Spulenapplikator als Sender Ströme in den betroffenen Bereich sendet. Beispielsweise wurde in Studien zur Bewertung von PEMF-Effekten auf Schmerz und Ödeme am Modell mit Carrageen-induziertem Ödem in einer Rattenhinterpfote bei behandelten Tieren eine Schmerzhemmung um 100 % und eine Ödemverringerung um 50% über einen Zeitraum von 225 Minuten erreicht. Ein Vergleich diente dabei mit Aspirin oder Nitroazulol. Bei einer maximaler Dosierung

Abbildung 4. Transduktionsmechanismus p... auf Stickstoffmonoxidkaskaden beruhen. f... Kalzium-Calmodulin-Komplex aktiviert dar... auslöst. Dieser Mechanismus wurde als Art...

Modell nur Schmerzhemmung um 100% und Ödemverringerung um 50% über einen Zeitraum von 225 Minuten erreichte.⁶³ Ebenfalls zu erwähnen ist, dass die Homöostase befindlichen Tieren kein vorübergehendes Ödem von zytosolischem freies Calcium anscheinend nicht auf eine Erklärung dafür wäre. Die erste Erklärung dafür war die erstmalige Zulassung im Jahr 1979 keine Nebenwirkungen festgestellt worden sind.

biologischen Mechanismus kann diese Option recht effektiv für einen additiven oder superadditiven Effekt mit anderen Therapien kombiniert werden, um die Schmerzlinderung, Heilung und Genesung zu fördern. Es kann sich dabei um ein manuelles oder automatisches Behandlungsregime handeln; die Behandlung kann in besonders akuten Fällen sogar in Abständen von bis zu einer Stunde erfolgen.



Modell für die PEMF-Therapeutik.⁶¹

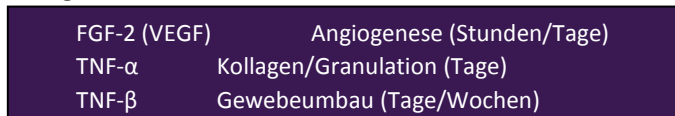


Patientinnen nachgewiesen werden, dass für den Ca-CaM-Transduktionsweg konfigurierte PEMFs die postoperative Schmerzlinderung bei gleichzeitiger Verringerung der Schmerzmittelgabe signifikant beschleunigten.³ Dank des speziellen, der PEMF-Wirkung zugrunde liegenden

Regel über 3 Tage alle 4 Stunden für jeweils 30 Minuten sowie anschließend über die nächsten Tage alle 8 Stunden, bis der Schmerz und die Ödeme nicht mehr signifikant sind. Bei der Behandlung chronischer Wunden wird ein Regime von zweimal täglich 30 Minuten bis zur Abheilung der Wunde eingehalten.

Abbildung 6 zeigt beispielhaft mehrere typische Konfigurationen von PEMF-Geräten in der plastischen Chirurgie. In Abbildung 6 A ist ein Applikator mit Doppelspule für die Brustchirurgie zu sehen. Abbildung 6 B demonstriert den Einsatz einer Einfachspule zur lokalen Schmerzlinderung nach Bauchdeckenstraffung, bei der nach Erfahrung der Autoren (BS) postoperative Schmerzen und Ödeme rasch abklingen und die Patienten nach Bauchdeckenstraffung wegen starker Schmerzen bereits am ersten postoperativen Tag entlassen werden konnten.

Die PEMF-Therapie ermöglicht die nahezu sofortige Erhöhung des Gefäßflusses, verbessert die Durchblutung und reduziert Ödeme, wie in der Bildserie zu einem nasalen Defekt in Abbildung 7 illustriert. Ein weiteres wichtiges Einsatzfeld von PEMF für den Ca-CaM-NO-Transduktionspfad konfigurierten



PEMFs liegt in der Behandlung chronischer, nicht heilender Wunden. Die empfohlene Behandlung ist hier zweimal täglich 30 Minuten, bis die Wunde sich schließt. Die Schließung chronisch offener Wunden kann bei dieser Behandlung in 6 bis 10 Wochen erreicht werden (Abbildung 8 und 9).

PULSIERENDE MAGNETFELDER IN DER PRAXIS DER PLASTISCHEN CHIRURGIE

Die in diesem Übersichtartikel beschriebenen PEMF-Geräte (Hersteller: Ivivi Technologies, Montvale, New Jersey, USA) wurden von der FDA für die Behandlung postoperativer Schmerzen und Ödeme zugelassen

Abbildung 6. Praxisbeispiele für den postoperativen Einsatz tragbarer oder Einweggeräte zur Erzeugung von Magnetfeldern mit Signalen, die für den Kalzium-Calmodulin-Stickstoffmonoxid-Transduktionsweg konfiguriert wurden. **A.** Anwendung bei der Brustvergrößerung-/verkleinerung. Die Geräte werden in Verbände/BHs integriert und unmittelbar nach der Operation aktiviert. **B.** Anwendung bei der Bauchdeckenstraffung. Das Gerät wird in den Verband integriert und automatisch über 72 Stunden alle 4 Stunden aktiviert. Einmalige Anwendung benötigt wird.



Abbildung 6. Nicht heilende Abszesswunde bei älterem Mann nach Herzzeitriff

Die offene kardiale Wunde nach Drainage des Abszesses und Beginn der pulsierenden Magnetfeldtherapie (PEMF) zur Wundschließung nach 9 Wochen im Anschluss an eine 20-minütige Behandlung zweimal täglich. Der Patient wurde im Krankenhaus 1 Woche lang gepflegt und anschließend in ein Pflegeheim verlegt, wo bis zur vollständigen Heilung ein tragbares PEMF-Gerät eingesetzt wurde. Die offene kardiale Wunde nach Drainage des Abszesses und Beginn der pulsierenden Magnetfeldtherapie (PEMF) zur Wundschließung nach 9 Wochen im Anschluss an eine 20-minütige Behandlung zweimal täglich. Der Patient wurde im Krankenhaus 1 Woche lang gepflegt und anschließend in ein Pflegeheim verlegt, wo bis zur vollständigen Heilung ein tragbares PEMF-Gerät eingesetzt wurde.

Die offene kardiale Wunde nach Drainage des Abszesses und Beginn der pulsierenden Magnetfeldtherapie (PEMF) zur Wundschließung nach 9 Wochen im Anschluss an eine 20-minütige Behandlung zweimal täglich. Der Patient wurde im Krankenhaus 1 Woche lang gepflegt und anschließend in ein Pflegeheim verlegt, wo bis zur vollständigen Heilung ein tragbares PEMF-Gerät eingesetzt wurde.

abhängt und von exogenen Signalen beeinflusst werden kann. Diese Forschung ließ zudem deutlich erkennen, dass die verschiedenartigen PEMF-Signale und -Konfigurationen ganz unterschiedliche Ergebnisse bewirkten – je nachdem, wie gut diese Signale auf natürlich auftretende und biologisch bedeutsame elektrochemische Prozesse zugeschnitten sind. Künftig werden sich mit zunehmender Erweiterung unseres Wissens und der klinischen Erfahrung die Lücken des aktuellen Wissens (vor allem in Bezug auf optimale Behandlungsregimes für bestimmte Erkrankungen) schließen. Zugleich erwarten wir, dass verbesserte Signale sowie wirksamere und ergonomischer gestaltete Produkte entwickelt und weitere elektrochemische Transduktionswege im Sinne zusätzlicher Indikationen erschlossen werden. Am Ende könnte das aktuelle Jahrhundert das Jahrhundert der Elektrotherapie werden. Vorerst jedoch steht plastischen Chirurgen ein leistungsfähiges Instrument für das begleitende postoperative Schmerz- und Ödem-Management und die Wundreparatur zur Verfügung. Die PEMF-Therapie ist einfach, kostengünstig, hat keine bekannten Nebenwirkungen und kann durchaus eine große Rolle bei der Behandlung von ansonsten unbehandelbaren Wunden spielen und zugleich helfen, die Kosten der Gesundheitsversorgung zu senken.

HINWEISE

Dres. Strauch und Pilla sind bezahlte Berater für und Aktionäre von Ivivi Technologies, Inc. Dr. Ignarro ist Mitglied des Board of Directors von Ivivi Technologies, Inc. Dres. Dabb und Herman haben kein finanzielles Interesse an und haben keine Vergütung von den Herstellern von Produkten erhalten, die in diesem Artikel erwähnt werden. Ivivi Technologies, Inc. hat in keiner Weise zum Verfassen dieses Artikels beigetragen.

LITERATUR

- Aaron RK, Ciombor DM, Simon BJ. Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 419:21–29.
- Akai M, Hayashi K. Effect of electrical stimulation on musculoskeletal systems; a meta-analysis of controlled clinical trials. *Bioelectromagnetics* 2002;23:132–143.
- Hedén P, Pilla AA. Effects of pulsed electromagnetic fields on postoperative pain: a double-blind randomized pilot study in breast augmentation patients. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32:660–666.
- Kloth LC. Shortwave and microwave diathermy. In: Michlovitz SL, Wolf SL, editors. *Thermal agents in rehabilitation*. Philadelphia: F. A. Davis; 1986:177–216.
- Ginsberg AJ. Ultrashort radiowaves as a therapeutic agent. *Med Record* 1934;140:651–653.
- Al-Mandeel MM, Watson T. Pulsed and continuous short-wave therapy. In: Watson T, editor. *Electrotherapy: evidence-based practice*, 12th ed. New York: Elsevier; 2008:137–178.
- Salzberg CA, Cooper-Vastola SA, Perez P, Viehbeck MG, Byrne DW. The effects of non-thermal pulsed electromagnetic energy on wound healing of pressure ulcers in spinal cord-injured patients: a randomized, double-blind study. *Ostomy Wound Manage* 1995;41:42–48.
- Kloth LC, Berman JE, Sutton CH, Jeutter DC, Pilla AA, Epner ME. Effect of pulsed radio frequency stimulation on wound healing: a double-blind pilot clinical study. In: Bersani F, editor. *Electricity and magnetism in biology and medicine*. New York: Plenum Press; 1999:875–878.
- Pilla AA, Martin DE, Schuett AM, Canale, T, Markov M, McCue F. Effect of pulsed radiofrequency therapy on edema from grades I and II ankle sprains: a placebo controlled, randomized, multi-site, doubleblind clinical study. *J Athl Train* 1996;31(suppl):53.
- Pennington GM, Danley DL, Sumko MH, Bucknell A, Nelson JH. Pulsed, non-thermal, high-frequency electromagnetic energy (DIAPULSE) in the treatment of grade I and grade II ankle sprains. *Mil Med* 1993;158:101–104.
- Foley-Nolan D, Barry C, Coughlan RJ, O'Connor P, Roden D. Pulsed high frequency (27MHz) electromagnetic therapy for persistent neck pain. A double blind, placebo-controlled study of 20 patients. *Orthopedics* 1990;13:445–451.
- Foley-Nolan D, Moore K, Codd M, Barry C, O'Connor P, Coughlan RJ. Low energy high frequency pulsed electromagnetic therapy for acute whiplash injuries. A double blind randomized controlled study. *Scand J Rehabil Med* 1992;24:51–59.
- Mayrovitz HN, Larsen PB. Effects of pulsed magnetic fields on skin microvascular blood perfusion. *Wounds* 1992;4:197–202.
- Mayrovitz HN, Larsen PB. A preliminary study to evaluate the effect of pulsed radio frequency field treatment on lower extremity peri-ulcer skin microcirculation of diabetic patients. *Wounds* 1995;7:90–93.
- Mayrovitz HN, Macdonald J, Sims N. Effects of pulsed radio frequency diathermy on postmastectomy arm lymphedema and skin blood flow: a pilot investigation. *Lymphology* 2002;85:87–90.
- Becker RO. The bioelectric factors in amphibian-limb regeneration. *J Bone Joint Surg Am* 1961;43:643–656.
- Bassett CA, Becker RO. Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science* 1962;137:1063–1064.
- Black J. *Electrical stimulation: its role in growth, repair, and remodeling of the musculoskeletal system*. New York: Praeger; 1987.
- Spadaro JA. Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromagnetics* 1997;18:193–202.
- Brighton CT. The treatment of non-unions with electricity. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:8–12.
- Friedenberg ZB, Harlow MC, Brighton CT. Healing of nonunion of the medial malleolus by means of direct current: a case report. *J Trauma* 1971;11:883–885.
- Pilla AA. Mechanisms of electrochemical phenomena in tissue growth and repair. *Bioelectrochem Bioenerg* 1974;1:227–243.
- Bassett CA, Pawluk RJ, Pilla AA. Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. A surgically noninvasive method. *Ann N Y Acad Sci* 1974;238:242–262.
- Pilla AA. Electrochemical information transfer at living cell membranes. *Ann N Y Acad Sci* 1974;238:149–170.
- Aaron RK, Boyan BD, Ciombor DM, Schwartz Z, Simon BJ. Stimulation of growth factor synthesis by electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 2004;419:30–37.

26. Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, Massari L, Traina GC. The electrical stimulation of tibial osteotomies double-blind study. *Clin Orthop Relat Res* 1993;288:246–253.
27. Pilla AA. Mechanisms and therapeutic applications of time varying and static magnetic fields. In: Barnes F, Greenebaum B, editors. *Biological and medical aspects of electromagnetic fields*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2006:351–411.
28. Pilla AA, Nasser PR, Kaufman JJ. Gap junction impedance, tissue dielectrics and thermal noise limits for electromagnetic field bioeffects. *Bioelectrochem Bioenerg* 1994;35:63–69.
29. Brighton CT, Wang W, Seldes R, Zhang G, Pollack SR. Signal transduction in electrically stimulated bone cells. *J Bone Joint Surg Am* 1991;83:1514–1523.
30. Seegers JC, Engelbrecht CA, van Papendorp DH. Activation of signal transduction mechanisms may underlie the therapeutic effects of an applied electric field. *Med Hypotheses* 2001;57:224–230.
31. Nelson FR, Brighton CT, Ryaby J, et al. Use of physical forces in bonehealing. *J Am Acad Orthop Surg* 2003;11:344–354.
32. Nagai M, Ota M. Pulsating electromagnetic field stimulates Mrna expression of bone morphogenetic protein -2 and -4. *J Dent Res* 1994;73:1601–1605.
33. Zhuang H, Wang W, Seldes RM, Tahernia AD, Fan H, Brighton CT. Electrical stimulation induces the level of TGF- β 1 mRNA in osteoblastic cells by a mechanism involving calcium/calmodulin pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237:225–229.
34. Colomer J, Means AR. Physiological roles of the Ca $^{2+}$ /CaM-dependent protein kinase cascade in health and disease. In: Carafoli E, Brini M, editors. *Calcium signaling and disease*. New York: Springer; 2007:169–214.
35. Markov MS, Muehsam DJ, Pilla AA. Modulation of cell-free myosin phosphorylation with pulsed radio frequency electromagnetic fields. In: Allen MJ, Cleary SF, Sowers AE, editors. *Charge and field effects in biosystems* 4. Hackensack, NJ: World Scientific Publishing; 1994:274–288.
36. Markov MS, Pilla AA. Weak static magnetic field modulation of myosin phosphorylation in a cell-free preparation: calcium dependence. *Bioelectrochem Bioenerg* 1997;43:235–240.
37. Liboff AR, Cherng S, Jenrow KA, Bull A. Calmodulin-dependent cyclicnucleotide phosphodiesterase activity is altered by 20 μ T magnetostatic fields. *Bioelectromagnetics* 2002;24:32–38.
38. Blumenthal DK, Stull JT. Effects of pH, ionic strength, and temperature on activation by calmodulin and catalytic activity of myosin light chain kinase. *Biochemistry* 1982;21:2386–2391.
39. Johnson CK. Calmodulin, conformational states, and calcium signaling. A single-molecule perspective. *Biochemistry* 2006;45:14233–14246.
40. Pilla AA, Muehsam DJ, Markov MS, Siskin BF. EMF signals and ion/ligand binding kinetics: prediction of bioeffective waveform parameters. *Bioelectrochem Bioenerg* 1999;48:27–34.
41. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:9265–9269.
42. Bruckdorfer R. The basics about nitric oxide. *Mol Aspects Med* 2008;26:3–31.
43. Korhonen R, Lahti A, Kankaanranta H, Moilanen E. Nitric oxide production and signaling in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:471–479.
44. Levy R, Prince J, Billar T. Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med* 2005;33(suppl):S492–S495.
45. Hagendoorn J, Padera TP, Kashiwagi S, et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates microlymphatic flow via collecting lymphatics. *Circ Res* 2004;95:204–209.
46. Mariotto S, Menegazzi M, Suzuki H. Biochemical aspects of nitricoxide. *Curr Pharm Des* 2004;10:1627–1645.
47. Madhusoodanan KS, Murad F. NO-cGMP signaling and regenerative medicine involving stem cells. *Neurochem Res* 2007;32:681–694.
48. Weissman BA, Jones CL, Liu Q, Gross SS. Activation and inactivation of neuronal nitric oxide synthase: characterization of Ca $^{2+}$ -dependent [125I]Calmodulin binding. *Eur J Pharmacol* 2002;435:9–18.
49. Strauch B, Patel MK, Rosen DJ, Mahadevia S, Brindzei N, Pilla AA. Pulsed magnetic field therapy increases tensile strength in a rat Achilles' tendon repair model. *J Hand Surg* 2006;31:1131–1135.
50. Strauch B, Patel MK, Navarro A, Berdischevsky M, Pilla AA. Pulsed magnetic fields accelerate wound repair in a cutaneous wound model in the rat. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:425–430.
51. Roland D, Ferder M, Kothuru R, Faierman T, Strauch B. Effects of pulsed magnetic energy on a microsurgically transferred vessel. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1371–1374.
52. Weber RV, Navarro A, Wu JK, Yu HL, Strauch B. Pulsed magnetic fields applied to a transferred arterial loop support the rat groin composite flap. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:1185–1189.
53. Tepper OM, Callaghan MJ, Chang EI, Galiano RD, Bhatt KA, Baharestani S, et al. Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2. *FASEB J* 2004;18:1231–1233.
54. Callaghan MJ, Chang EI, Seiser N, Aarabi S, Ghali S, Kinnucan ER, et al. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:130–141.
55. Fitzsimmons RJ, Gordon SL, Kronberg J, Ganey T, Pilla AA. A pulsing electric field (PEMF) increases human chondrocyte proliferation through a transduction pathway involving nitric oxide signaling. *J Orthop Res* 2008;26:854–859.
56. Diniz P, Soejima K, Ito G. Nitric oxide mediates the effects of pulsed electromagnetic field stimulation on the osteoblast proliferation and differentiation. *Nitric Oxide* 2002;7:18–23.
57. Casper D, Alamar L, Taub E, Pilla AA. Protection of dopaminergic neurons from inflammation by PEMF in a culture model may involve nitric oxide. Proceedings of the BEMS 29th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, Maryland, June 2007:92.
58. Casper D, Lekhranj R, Pidel A, Pilla AA. Transient induction of nitric oxide by PEMF in the dopaminergic MN9D neuronal cell line. Proceedings of the BEMS 30th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, Maryland, June 2008:155.
59. Strauch B, Patel MK, Rosen D, Casper D, Pilla AA. Pulsed magnetic fields increase angiogenesis in a rat myocardial ischemia model. Proceedings of the BEMS 28th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, Maryland, June 2006.
60. Patel MK, Factor SM, Wang J, Strauch B. Limited myocardial musculonecrosis model allowing for angiogenic treatment modalities. *J Reconstr Microsurg* 2006;22:611–616.
61. Pilla AA. A weak PEMF signal is the first messenger for tissue growth and repair. Proceedings of the BEMS 29th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, Maryland, June 2007:468.
62. Johnson MT, Ramanathan M, Owegi R, Pilla AA. Modulation of carrageenan-induced paw edema and hyperalgesia in the rat with pulsed magnetic field therapy. Proceedings of the BEMS 30th Annual Meeting, Bioelectromagnetics Society, Frederick, MD, June 2008:156.
63. al-Swayeh OA, Clifford RH, del Soldato P, Moore PK. A comparison of the anti-inflammatory and anti-nociceptive activity of nitroaspirin and aspirin. *Br J Pharmacol* 2000;129:343–350.

730 West 101st Street, Suite 100, New York, NY 10024, USA. E-mail: bstrach@montefiore.edu

Montefiore Medical Center, 1035 Locust St., Philadelphia, PA 19104, USA. E-mail: bstrach@montefiore.edu

Copyright © 2009 The American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Inc. Volume 29 • Nr. 2 • März/April 2009 143

doi:10.1016/j.aspl.2009.02.004