

## Anästhesie- und Schmerzforschung

## Einsatz haptischer Technologie zur Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung

Jeffrey Gudin<sup>1</sup>, Janet Fason<sup>2</sup>, und Peter Hurwitz<sup>3\*</sup><sup>1</sup>Medizinische Fakultät der Universität Miami, Miami, Florida, USA.<sup>2</sup>Stein Medical Group, Tyrone, Georgia.<sup>3</sup>Clarity 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.

**Erhalten:**22. Dez2023;**Akzeptiert:**28. Januar 2024;**Veröffentlicht:**05. Februar 2024**Zitat:**Gudin J, Fason J, Hurwitz P. Einsatz haptischer Technologie zur Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung. Anästhesie-Schmerzres. 2024; 8(1): 1-8.

## ABSTRAKT

Fortschritte zur Schmerzlinderung und Verbesserung der Funktionalität fehlen im Allgemeinen. Chronische oder wiederkehrende Schmerzen sind der häufigste Grund, warum Patienten einen Hausarzt aufsuchen. Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit bestehenden pharmakologischen Schmerzbehandlungen haben Forscher dazu veranlasst, wirksame Schmerzbehandlungsstrategien mit begrenzten Nebenwirkungen zu identifizieren, einschließlich nicht-invasiver und nicht-pharmakologischer Optionen. Untersuchungen haben gezeigt, dass ein klareres Verständnis der Schmerzneuromatrix dabei helfen kann, alternative Ansätze zu identifizieren und die Behandlungsergebnisse für den Patienten zu verbessern.

Ein Netzwerk aus neuronalen Bahnen und Schaltkreisen, die auf sensorische (nozizeptive) Stimulation reagieren, bildet die Neuromatrix des Schmerzes. Die Forschung liefert starke Belege dafür, dass diese Bahnen und Bereiche des Gehirns als Reaktion auf äußere Reize Veränderungen hervorgerufen haben. Fortschritte im Verständnis darüber, wie externe taktile Reize, insbesondere die „haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT)“, die Neuromatrix des Schmerzes stören, haben zur Entwicklung einer Technologie geführt, die vielversprechend ist, wenn es darum geht, die nozizeptiven Bahnen anzusprechen. Durch laufende Forschung wurde die Technologie in nicht-invasive, nicht-pharmakologische topische Pflaster und andere Verabreichungswege integriert, um die Reaktion im Zusammenhang mit verschiedenen Gesundheitsproblemen und -zuständen zu bewerten.

Der Zweck dieser vom IRB genehmigten, randomisierten und verblindeten Studie mit minimalem Risiko bestand darin, die Erfahrungen und/oder Wahrnehmungen und die Patientenreaktion der Patienten zu bewerten, die eine haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) mit eingebetteter nicht-pharmakologischer, nicht-invasiver, rezeptfreie Schmerzpflaster (FREEDOM Super Patch mit VTT; Stryte Holding CO, Toronto, Kanada) und diejenigen, die ein Placebo-Pflaster ohne die eingebettete Technologie erhielten. Diese endgültigen Ergebnisdaten der HARMONI-Studie ergänzen die zuvor veröffentlichten Zwischendaten.

**Methoden:**Ausgangsdaten sowie 7- und 14-Tage-Daten wurden bei einhundertachtundsechzig (168) erwachsenen Probanden (107 Frauen und 61 Männer) in einer Behandlungsgruppe (n = 148) oder einer Kontrollgruppe (n = 20) mit einem Durchschnittsalter aufgezeichnet von 53 Jahren, die sich mit leichten, mittelschweren und sogar schweren muskuloskeletalen, arthritischen und neurologischen Schmerzen vorstellten. Die Studie bewertete Veränderungen des Gesamtschweregrads und der Interferenzwerte anhand einer validierten Skala (Brief Pain Inventory (BPI)), Veränderungen bei der Verwendung verschreibungspflichtiger und rezeptfreier Medikamente, die Patientenzufriedenheit und alle berichteten Nebenwirkungen bei der Verwendung eines aktiven oder Placebo-Pflasters.

**Ergebnisse:**Für die Behandlungsgruppe zeigten die Ergebnisse einen statistisch signifikanten Rückgang des mittleren BPI-Schweregrads und der Interferenzwerte nach Verwendung des eingebetteten VTT-Schmerzplasters. Nach 14 Tagen gab die überwiegende Mehrheit der Patienten an, dass sie „weniger“ oder „viel weniger“ orale Medikamente einnahmen und waren mit dem Pflaster sehr/extrem zufrieden. Die Ergebnisse zeigten auch statistisch signifikante und positive Ergebnisse in allen gemessenen Komponenten der Lebensqualität (QoL) 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 der Schmerzstärke, dem Interferenzniveau und der Medikamenteneinnahme, und die Patientenzufriedenheit war schlecht.

**Schlussfolgerungen:**Studienergebnisse deuten darauf hin, dass dieses nicht-pharmakologische, nicht-invasive, in die haptische vibrotaktile Trigger-Technologie (VTT) eingebettete topische Pflaster die Schmerzstärke und die Interferenzwerte reduziert und die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, einschließlich verschriebener entzündungshemmender und anderer oraler Medikamente, bei erwachsenen Patienten reduzieren kann mit arthritischen, neuropathischen und muskuloskeletalen Schmerzen. Die berichteten Ergebnisse legen nahe, dass das nicht-pharmakologische topische Schmerzplaster zum aktuellen Arsenal nicht-invasiver und nicht-pharmakologischer Schmerztherapien hinzugefügt werden sollte.

## Schlüsselwörter

Haptische vibrotaktile Triggertechnologie, Schmerzmodulation, das Gehirn[20,21]. Die Nobel-Wissenschaftler identifizierten einige wichtige Neuromatrix Rezeptoren genannt Ionenkanäle. Zwei davon heißen PIEZO1 und PIEZO2 (nach *piēsí*, griechisch für „Druck“). PIEZO-Kanäle sind nachweislich an unserem taktilen Empfinden von leichter Berührung, Druck und Schmerz beteiligt und zeigen eine Empfindlichkeit gegenüber äußeren mechanischen Reizen. Piezo2 spielt eine wesentliche Rolle bei sensorischen Prozessen, beispielsweise bei sanften Berührungsempfindungen[20]. Diese mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Arbeit ergänzt nun die wachsende Zahl an Beweisen, 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, was darauf hindeutet, dass Schmerz in bestimmten Clustern und Mustern entsteht und auftritt[14]. Dies stellt das „kartesische“ Modell in Frage, das die Theorie aufstellt, dass Schmerzen ihren Ursprung in einem schädlichen Reiz haben, der aus Gewebeverletzungen oder -schäden resultiert[22,23].

## Einführung

Schätzungsweise 100 Millionen Menschen leben mit Schmerzen und in den Vereinigten Staaten sind Schmerzen der häufigste Grund, warum Patienten Hausärzte aufsuchen[1]. Bei Menschen mit akuten und chronischen Schmerzen, die nach wie vor weit verbreitete Erkrankungen sind, kommt es zu einer Verringerung der Lebensqualität und einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADLs).[2-4].

Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen und Toxizitäten bestehender pharmakologischer Schmerzbehandlungen haben sich Forscher auf die Identifizierung alternativer, weniger invasiver, sicherer und wirksamer Optionen konzentriert, die ein geringeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Als Teil eines multimodalen Pflegeansatzes können diese weniger invasiven Optionen eine Schmerzlinderung ohne das Risiko schädlicher Nebenwirkungen bewirken. In den letzten Jahren haben mehrere medizinische Vereinigungen, darunter das American College of Physicians (ACP) und die American Academy of Family Physicians (AAFP), ihre Richtlinien zur Schmerzbehandlung aktualisiert und empfehlen einen multimodalen Ansatz, der nicht-invasive und nicht-invasive Maßnahmen umfasst. pharmakologische Therapien als Erstbehandlung, bevor andere Ansätze in Betracht gezogen werden[5,6]. Aufgrund des Potenzials schädlicher Nebenwirkungen und Toxizitäten wurde versucht, 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, eine Verbesserung der Lebensqualität (QoL) eines Patienten und eine Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit zu erreichen. Es wurde berichtet, dass mehrere nicht-pharmakologische Ansätze und Behandlungen bei der Schmerzbekämpfung erfolgreich sind und nur begrenzte oder gar keine Nebenwirkungen haben. Dazu gehören physikalische Therapie, Verhaltenstherapie sowie topische Arzneimittel- und Gerätetherapien[7-11]. Es gibt Belege dafür, dass topische Analgetikatherapien bei Schmerzzuständen sicher und wirksam sind und als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie in Betracht gezogen werden sollten [10-12].

Die Gate-Control-Theorie ist einer von mehreren theoretischen Rahmenwerken, die zur Erklärung der physiologischen Grundlagen von Schmerz vorgeschlagen wurden [13]. Durch bildgebende Untersuchungen haben Forscher ein Verständnis dafür entwickelt, wie verschiedene periphere, Wirbelsäulen- und Gehirnregionen Schmerzen 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 mehrdimensionale Erfahrung ist und „Neurosignatur“-Muster von Nervenimpulsen umfasst, die von einem weit verteilten neuronalen Netzwerk im Gehirn erzeugt werden[14,17]. Diese Neurosignaturmuster können durch Eingaben wie taktilen Empfindungen ausgelöst werden. Im Jahr 2021 wurde der Nobelpreis für Medizin an zwei Wissenschaftler für ihre Arbeit bei der Identifizierung und dem Verständnis der Rolle verschiedener Rezeptoren verliehen, die für Temperatur und Berührung verantwortlich sind[18]. Die taktilen Wahrnehmung ist ein angeborener Mechanismus für das menschliche Überleben und repräsentiert unsere entwickelte und adaptive Fähigkeit, Informationen über die Haptik – das Aktive – zu erfassen

Berührung zur Objekterkennung und Wahrnehmung durch höhere Zentren von

Die somatosensorische Erfahrung wird durch eine Reihe von Kanälen und Rezeptoren bestimmt, die auf thermische, taktilen und mechanische Reize reagieren und sich als entscheidend für das Überleben, die Gleichgewichtskontrolle und die Schmerzmodulation erwiesen haben[20,21,24]. Die Anwendung von Vibrationen wird seit langem auf ihre analgetische Wirkung hin untersucht. Wenn Sie eine SMS oder einen Anruf auf Ihrem Mobiltelefon erhalten, ist die Vibration, die Sie spüren, eine Form des sogenannten haptischen Feedbacks. Haptische Feedbacksysteme wurden in Prothesen und andere revolutionäre medizinische Geräte für Patienten integriert [25–28]. Eine verbesserte Technologie namens haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) zielt darauf ab, verschiedene Bahnen in Ihrem Körper anzusprechen, die mit den Gehirnzentren verbunden sind, die beispielsweise Schmerzen, Schlaf und Angst 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 Schmerz Wahrnehmung ist ein Fortschritt, der eine räumlich-zeitliche Signatur aufdeckt, die mit Schmerz, Nozizeption und Hyperalgesie verbunden ist. EEG-Untersuchungen haben gezeigt, dass die haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) Gehirnzentren moduliert, die mit Schmerzwegen verbunden sind[31]. Zusätzlich zu Veränderungen bei bildgebenden Untersuchungen [32].

In dieser vom IRB genehmigten Pilotstudie HARMONI (Health Assessments: Reviewing, Measurement, and Observing Neuromatrix Interaction) mit minimalem Risiko und beobachtender, nicht-invasiver Studie evaluieren wir ein rezeptfreies schmerzlinderndes Pflaster (FREEDOM Super Patch mit VTT; Srysty Holding). Co., Toronto, Kanada), das die haptisch-vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) enthält, im Vergleich zu einem Pflaster ohne eingebettete Technologie. Das Pflaster ist so konzipiert und theoretisiert, dass es Nervenbahnen und Schaltkreise auslöst, die mit der Neuromatrix des Schmerzes und anderen kortikalen Netzwerken verbunden sind. Diese Studie umfasste Patienten mit leichten/mittelschweren/starken sowie akuten oder chronischen Schmerzen und bewertete ihre allgemeine Wahrnehmung der Schmerzbehandlung und der damit verbundenen Symptome. Das Kurzform-Tool „Brief Pain Inventory“ (BPI) wurde verwendet, um vom Patienten berichtete Veränderungen der Schmerzschwere und der Schmerzinterferenzwerte sowie Veränderungen beim Einsatz von Schmerzmitteln 7 und 14 Tage nach der Behandlung zu bewerten. Die hier präsentierten Daten beziehen sich auf die aktive Behandlung (Behandlungsgruppe) und die nichtaktive Behandlung (Kontrollgruppe) und berichten über die Unterschiede zwischen den Gruppen.

## Methoden

### Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive, vom Institutional Review Board genehmigte Beobachtungsstudie mit dem Ziel, die Erfahrungen und/oder Wahrnehmungen und die Patientenreaktion von Patienten zu bewerten, die ein mit haptischer vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) eingebettetes Pflaster (FREEDOM Super Patch mit VTT; Strydy Holding) erhalten haben Co., Toronto, Kanada) oder ein inaktives Schmerzplaster ohne integrierte VTT-Technologie von ihrem Arzt erhalten.

### Demografische und klinische Ausgangsmerkmale der Patienten

Insgesamt wurden einhundertachtundvierzig (n=148) Patienten (96 Frauen, 52 Männer) an drei US-amerikanischen Prüfstandorten in den Behandlungsarm der Studie aufgenommen und zwanzig (n=20) Patienten (11 Frauen, 9 Männer) wurden in den Kontrollgruppenarm der Studie aufgenommen. Beide Gruppen absolvierten die Basisumfragen sowie die Umfragen an Tag 7 und Tag 14. Die demografischen Ergebnisse waren in Bezug auf Geschlecht und Alter bei der Basiserhebung für alle Patientengruppen ähnlich. Das Durchschnittsalter bei Studienbeginn betrug in beiden Gruppen etwa 53 Jahre. Die primäre Schmerzbeschwerde der Patienten wurde zu Studienbeginn für alle Gruppen erfasst (Tabelle 1 und Tabelle 2). Myofasziale/muskuloskeletale Schmerzen wurden von 54/148 (36,5 %) der Patienten in der Behandlungsgruppe als häufigste Schmerzbeschwerde angegeben, und Neuropathie/Radikulopathie war die häufigste Beschwerde (8/20, 40 %) in der Kontrollgruppe. Siebenundvierzig (47; 31,8 %) Patienten gaben an, dass Neuropathie/Radikulopathie und Arthritis ihre primären Schmerzbeschwerden in der Behandlungsgruppe waren.

**Tabelle 1:** Primäre Schmerzbeschwerde (ein Typ, ein Ort, N=148).  
**Behandlungsgruppe**

Hauptbeschwerde	Grundlinie
Arthritis	47, 31,8 %
Neuropathie/Radikulopathie	47, 31,8 %
Myofaszial/Muskuloskelettal	54, 36,5 %

**Tabelle 2:** Primäre Schmerzbeschwerde (ein Typ, ein Ort, N=20).  
**Kontrollgruppe**

Hauptbeschwerde	Grundlinie
Arthritis	6, 30 %
Neuropathie/Radikulopathie	8, 40 %
Myofaszial/Muskuloskelettal	6, 30 %

Zu Studienbeginn gaben 59 % der 54 Studienteilnehmer an der Behandlung, die myofasziale/muskuloskeletale Schmerzen als ihre Hauptbeschwerden angaben, an, dass ihre Hüften und unteren Extremitäten die häufigste Schmerzlokalisierung seien (n=33), gefolgt von 39 % (n =21) der Patienten, die angaben, dass Nacken, Rücken und Schultern der Bereich ihrer Schmerzen seien. Von den verbleibenden 47 Patienten, die Arthritis als ihre primäre Schmerzbeschwerde angaben, gaben 81 % an, dass ihre unteren Extremitäten (Hüfte, Knie und Fuß) die häufigste Lokalisation ihrer Schmerzen seien (n=38). Fast 30 % der Patienten gaben an, seit drei 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 Patienten, die das mit der haptischen vibrotaktile Triggertechnologie (VTT) eingebettete Pflaster erhielten, leichte (10 %; 15/148), mittelschwere (29 %; 43/148) oder starke Schmerzen (61 %; 90/148) verspürten). In der Kontrollgruppe gaben 15 % der Patienten an, zwischen drei Monaten und einem Jahr Schmerzen zu haben, und 85 % gaben an, Schmerzen zu haben

für mindestens 1 Jahr. Fünfzehn Prozent (15 %) der Patienten gaben an, mäßige Schmerzen zu haben, und 85 % berichteten, dass sie seit mindestens einem Jahr starke Schmerzen hatten.

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

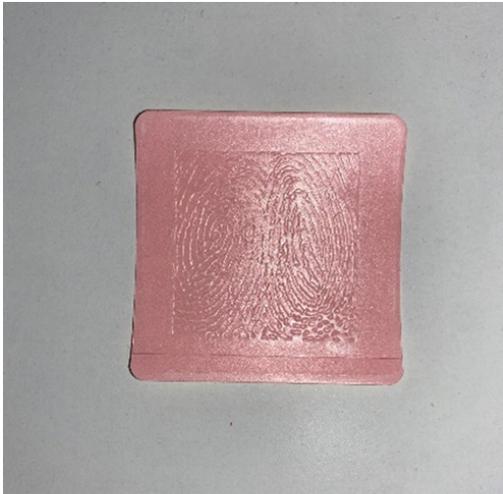
Patienten, die die Zulassungskriterien erfüllten und mit dem schmerzlindernden Pflaster behandelt wurden, bildeten die Behandlungsgruppe (TG) der Studie. Für die Behandlungsgruppe galten folgende Einschlusskriterien für die Patienten: 1) Alter 18 bis einschließlich 85 Jahre; 2) Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben; 3) den aktiven VTT-Embedded-Studienpatch erhalten; und 4) bei denen eine leichte/mittelschwere/schwere, akute oder chronische Schmerzkrankung diagnostiziert wurde. Patienten, die in der Vergangenheit Drogen- oder Alkoholmissbrauch hatten, Patienten, die einen implantierbaren Herzschrittmacher, Defibrillator oder andere elektrische Geräte trugen, oder Patienten, die schwanger waren, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Für die Kontrollgruppe waren die Einschluss- und Ausschlusskriterien dieselben wie für die Behandlungsgruppe, mit der Ausnahme, dass sie ein nicht aktives Pflaster erhielten, in das nicht die VTT-Technologie integriert war.

Jeder Standort stellte den Patienten eine Identifikationsnummer zur Verfügung, und eine vertrauliche Akte mit den Einverständniserklärungen und Patientenidentifikationsnummern wurde in einem gesicherten Schrank aufbewahrt und aufbewahrt, der nur dem Hauptprüfarzt und autorisiertem Personal zugänglich war. Die Antworten auf die Patientenbefragung wurden ohne identifizierende Patienteninformationen bereitgestellt. Patienten können jederzeit aus dieser Studie aussteigen, mit der Gewissheit, dass keine negativen Auswirkungen auf ihre medizinische Versorgung entstehen. Alle diagnostischen Tests und Behandlungsentscheidungen wurden im Ermessen der Ärzte getroffen, ohne dass im Rahmen dieser Studie Tests, Behandlungen oder Untersuchungen durchgeführt wurden. Den Patienten wurde die Behandlung kostenlos zur Verfügung gestellt und sie erhielten keine Vergütung für ihre Teilnahme an der Studie.

Das Studienprotokoll wurde vom ADVARRA Institutional Review Board genehmigt und in voller Übereinstimmung mit den Regeln des Health Insurance Portability and Accountability Act von 1996 (HIPAA) und den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und des International Council of Harmonisation/GCP durchgeführt. Alle Patienten gaben eine informierte und schriftliche Einwilligung.

### Topische Intervention

Die aktiven, nicht-invasiven, 2 x 2 Zoll großen, nicht-pharmakologischen Pflaster sind mit proprietären sensorischen Musterabdrücken eingebettet und verfügen über eine haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT). Die aktiven Pflaster enthalten keine Medikamente oder Energiequellen. Auf einer Seite des aktiven Pflasters befindet sich eine selbstklebende Rückseite. Die Patienten in der Behandlungsgruppe wurden angewiesen, ein Pflaster in der Nähe der Schmerzstelle zu tragen und das Pflaster jeden Tag zu ersetzen (Bild 1). Die nichtaktiven Pflaster sehen den aktiven Pflastern ähnlich, verfügen jedoch nicht über die haptische vibrotaktile Triggertechnologie (VTT).



### Studienprofi

Nach der Aufnahme wurden die Patienten gebeten, zu Studienbeginn (Tag 0) Umfragen auszufüllen und an den Tagen 7 und 14 des Studienzeitraums eine Nachuntersuchung durchzuführen. Die Umfragen bestanden aus Fragen zur Beantwortung und Dokumentation der Art und des Ortes der primären Schmerzbeschwerde des Patienten, darunter: 1) Arthritis; 2) Neuropathie oder Radikulopathie; oder 3) myofasziale oder muskuloskeletale Schmerzen. (Zu den Standorten gehören unter anderem Nacken, Schultern, Rücken, Hände, Füße, Hüften, Knie und Nacken.) Die Studienteilnehmer gaben nur eine Schmerzbeschwerde/-stelle an, bei der es sich um den vorgesehenen Pflasterbereich für die aktiven und nicht aktiven Behandlungsarme handelte.

In der Umfrage war das Brief Pain Inventory (BPI) enthalten, ein validiertes Tool zur Schmerzbeurteilung, das sowohl im klinischen als auch im Forschungsumfeld kurz und einfach anzuwenden ist. Dieses Tool bewertet nicht nur die Schwere des Schmerzes (numerische Bewertungsskala von 0–10), sondern vor allem auch die Auswirkung des Schmerzes auf die tägliche Funktion bei Patienten mit Krebschmerzen und anderen Schmerzzuständen[33,34]. Wir haben auch den Ort des Schmerzes, die Schmerzmittel und das Ausmaß der Schmerzlinderung in den letzten 24 Stunden oder der letzten Woche abgefragt.

Bei den Fragen zur Schmerzstärke bedeutet 0 „kein Schmerz“ und 10 „Schmerz so schlimm, wie Sie sich vorstellen können“. Bei den Fragen zur Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens durch Schmerzen bedeutet 0 „beeinträchtigt nicht“ und 10 bedeutet „beeinträchtigt völlig“. Die Antworten der Patienten auf Fragen zur Schmerzstärke (4 Fragen) und zur Schmerzbeeinträchtigung (7 Fragen) wurden zusammengestellt, um die Gesamtpunktzahl für Schmerzstärke und Schmerzbeeinträchtigung zu ermitteln.

Die Patienten wurden gebeten, alle anderen Medikamente anzugeben, die sie zum Zeitpunkt der Baseline, am 7. und am 14. Tag zur Schmerzlinderung eingenommen hatten. Zu den Medikamentenkategorien, aus denen die Patienten wählen konnten, gehörten rezeptfreie Schmerzmittel, verschreibungspflichtige entzündungshemmende Medikamente und Muskelmedikamente Entspannungsmittel, Opioide und Antikonvulsiva. Patienten konnten angeben, dass sie mehr als eine Art/Klasse von Schmerzmitteln einnehmen.

### Studienendpunkte

Zu den primären Endpunkten gehörten Veränderungen der Kurzzeitschmerzen des Patienten

Inventar (BPI) Gesamtschweregrad und Interferenzwerte zwischen und zwischen der Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe für die primäre Schmerzbeschwerde sowie Änderungen bei der Verwendung verschreibungspflichtiger und rezeptfreier Medikamente. Wir beurteilten auch die Zufriedenheit der Patienten mit der Pflasterbehandlung und etwaige Nebenwirkungen, die von den Patienten während der Studie gemeldet wurden.

### statistische Analyse

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

Änderungen der mittleren Schmerzsstärke des BPI und der Schmerzinterferenzwerte vom Ausgangswert bis zum 7. und 14. Tag wurden anhand der gepaarten Werte analysiert T-Test zur Identifizierung statistisch signifikanter Unterschiede innerhalb der Behandlungsgruppe, der Kontrollgruppe und zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe.

In jeder Umfrage wurden die Anzahl und Art der verschreibungspflichtigen und rezeptfreien oralen/topischen Medikamente erfasst, die zur Schmerzlinderung eingesetzt wurden. Statistisch signifikante Unterschiede in der Verwendung dieser Art von Medikamenten vom Ausgangswert bis zum 14. Tag wurden mithilfe des McNemar-Tests und  $\chi^2$  ermittelt: Test für binomial gepaarte bzw. ungepaarte Daten. Beschreibende Statistiken wurden verwendet, um die Patientenzufriedenheit mit dem schmerzlindernden Pflaster bei denjenigen zu ermitteln, die entweder mit dem eingebetteten VTT-Pflaster oder dem Pflaster ohne VTT-Technologie behandelt wurden. Beschreibende Statistiken wurden auch verwendet, um etwaige Nebenwirkungen zu melden, die bei Patienten auftraten.

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

### Ergebnisse

Für die Behandlungs- und Kontrollgruppen. Es wurden gepaarte Daten gesammelt; und nur Patienten, die die Behandlung 14 Tage lang abgeschlossen hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

### Behandlung vs. Kontrollgruppe

Über 14 Tage sank der mittlere BPI-Schweregrad um 47 % (4,02 auf 2,15/10;  $P < 0,001$ ) in der Behandlungsgruppe und um 6 % (3,66 auf 3,45/10;  $P = 0,098$ ) in der Kontrollgruppe (Tabelle 3 und 4). Der mittlere BPI-Interferenzwert verringerte sich in der Behandlungsgruppe um 50 % (2,59 auf 1,29/10;  $P < 0,001$ ) und in der Kontrollgruppe um 6 % (1,61 auf 1,56/10;  $P = 0,356$ ) (Tabelle 5 und 6). Nach 14 Tagen gaben in der Behandlungsgruppe 82 % der Patienten an, dass sie „weniger“ oder „viel weniger“ orale Medikamente einnahmen, verglichen mit 5 % in der Kontrollgruppe. Neunzig Prozent (90 %) der Patienten in der Kontrollgruppe berichteten über keine Veränderung des Medikamentenkonsums über 14 Tage. In der Behandlungsgruppe waren 75 % der Patienten mit dem aktiven Pflaster zufrieden und davon waren 83 % sehr/ sehr zufrieden mit dem Pflaster. In der Kontrollgruppe waren alle Patienten mit dem inaktiven Pflaster entweder „nicht sehr“ zufrieden (30 %) oder „überhaupt nicht“ zufrieden (70 %). In der Behandlungsgruppe gab es statistisch signifikante und positive Verbesserungen bei leichter, mittelschwerer oder schwerer körperlicher Betätigung während des 14-tägigen Studienzeitraums (Tabelle 7) und positive Ergebnisse ( $P < 0,001$ ) 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 den Lebensqualitätskomponenten oder festgestellte Veränderungen im Ausmaß der körperlichen Aktivität.

**Tisch 3:**BPI-Schweregrad-Score/10.

**Behandlungsgruppe**

	Grundlinie	Tag 7	Tag 14	P, CI für Change in Severity Score Grundlinie bis Tag 7	P, CI für Change in Severity Score Grundlinie 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
Mindest.	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-Score/10.

**Kontrollgruppe**

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

	Grundlinie	Tag 7	Tag 14	P für Veränderung in Schweregrad-Score Grundlinie bis Tag 7	P für Veränderung in Schweregrad-Score Grundlinie bis Tag 14
Mittelwert/10	3,66	3,48	3,45	P=0,105	P=0,098
SD	0,77	0,75	0,76	Gepaarter T-Test	Gepaarter T-Test
Mindest.	2,00	1,75	2,00		
Max.	5.00	4,50	4,75		

**Tabelle 5:**BPI-Interferenzwert/10.

**Behandlungsgruppe**

	Grundlinie	Tag 7	Tag 14	P, CI für Änderung im Interferenzwert Grundlinie bis Tag 7	P, CI für Änderung im Interferenzwert Grundlinie 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
Mindest.	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**

	Grundlinie	Tag 7	Tag 14	P für Veränderung in Interferenzwert Grundlinie bis Tag 7	P für Veränderung in Interferenzwert Grundlinie bis Tag 14
Mittelwert/10	1,61	1,61	1,56	P=1.000	P=0,356
SD	0,45	0,46	0,48	Gepaarter T-Test	Gepaarter T-Test
Mindest.	0,71	0,86	0,57		
Max.	2,57	2,71	2,71		

**Veränderungen in der selbst wahrgenommenen Schmerzlinderung durch Medikamente**

Bei einer der BPI-Fragen (nicht Teil der Schmerzstärke oder der Schmerzbeeinträchtigungswerte) wird der Patient gefragt, wie viel Schmerzlinderung (in Schritten von 10 % von 0 % = keine Linderung bis 100 % = vollständige Linderung) er durch Behandlungen oder Medikamente erfahren hat die letzten 24 Stunden. In der Behandlungsgruppe berichteten die Patienten zu Studienbeginn über eine durchschnittliche Schmerzlinderung von 27,6 % durch die aktuelle Behandlung oder Medikamente; Am 7. Tag berichteten sie über eine Schmerzlinderung von 61 % und am 14. Tag über eine Schmerzlinderung von 72 %. Die Veränderung der mittleren prozentualen Linderung vom Ausgangswert bis zum siebten Tag war statistisch signifikant (95 %-KI: 29,2 bis 37,9),  $P < .001$  und war vom Ausgangswert bis zum 14. Tag ebenfalls signifikant (95 % KI, 39,2 bis 49,4),  $P < .001$ . In der Kontrollgruppe gab es keine Veränderung der Schmerzlinderung vom Ausgangswert bis zum 7. Tag (12 % bis 12 %) und nur eine 2,5 %ige Veränderung der Schmerzlinderung vom Ausgangswert bis zum 14. Tag (12 % bis 14,5 %).

**Tabelle 7:**(Mittelwert, SD, min., max., n).

**Behandlungsgruppe**

Aktivität	Grundlinie	Tag 7	Tag 14
A. Leichte körperliche Aktivität für 30 Minuten oder länger	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 länger	1.9	2.1	2.2
	2.6	1.9	1.9
	0	0	0
	20	10	10
	148	148	148
C. Starke 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 ( $P = 0,014$ ). Ausgangswert bis Tag 14 ( $P = 0,002$ ).

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

Die Patienten gaben an, dass sie zu Beginn, nach 7 Tagen und nach 14 Tagen pharmakologische Schmerzbehandlungen in Anspruch nahmen. Zu den Behandlungen gehörten OTC-Mittel, verschreibungspflichtige entzündungshemmende Medikamente, Opioide, Antikonvulsiva oder Muskelrelaxantien oder eine Kombination dieser vier Klassen. Zu Studienbeginn nahmen 51 % der Patienten (85/168) ein OTC-Produkt gegen ihre Schmerzen, 46 % der Patienten (77/168) ein verschreibungspflichtiges entzündungshemmendes Mittel und 16 % (27/168) ein Muskelrelaxans ein. und 2 % (3/168) nahmen ein Opioid oder Antikonvulsivum ein.

In der Behandlungsgruppe sank die Anzahl der Patienten, die ein oder mehrere OTC-Schmerzmittel einnahmen, vom Ausgangswert bis zum 7. Tag und vom Ausgangswert bis zum 14. Tag. Ungefähr 44 % der Patienten gaben an, zum Ausgangswert Ibuprofen, Naproxen und/oder Paracetamol eingenommen zu haben (65/148). Bei den verschreibungspflichtigen entzündungshemmenden Medikamenten wurde Naproxen am häufigsten mit 28/148 (19 %) angegeben. Am 14. Tag gaben nur 11 Patienten an, dass sie immer noch ein verschreibungspflichtiges entzündungshemmendes Mittel verwendeten. Dies ist eine Reduzierung gegenüber 79 bei Baseline. Dies ist ein statistisch signifikanter Rückgang von  $P < .001$ . Außerdem wurde ein statistisch signifikanter Rückgang der Anzahl der Patienten, die ein oder mehrere Muskelrelaxantien verwendeten, vom Ausgangswert bis zum 7. Tag (24 auf 2 Patienten) und vom Ausgangswert bis zum 14. Tag (24 auf 1 Patient) festgestellt.  $P < 0,001$  für jeden. Obwohl eine Minderheit der Patienten berichtete, zu Studienbeginn Opioide oder Antikonvulsiva eingenommen zu haben (3,2 %), setzten alle bis auf einen Patienten ihre verschreibungspflichtigen Opioide und Antikonvulsiva am 7. Tag ab, was bis zum 14. Tag anhält OTC-Patienten nahmen sie am 14. Tag nicht ein. Allerdings gab es zu Studienbeginn 8 Patienten, die ein verschreibungspflichtiges entzündungshemmendes Medikament einnahmen, am 14. Tag gab es jedoch einen Anstieg um 2 Patienten, die diese Medikamentenklasse einnahmen.

### Verwendung des Patches

In der Behandlungsgruppe gaben am 14. Tag 134/148 (91 %) der Patienten an, dass sie das Pflaster „fast die ganze Zeit“ angebracht ließen. Von den übrigen 14 Patienten berichteten 6, dass sie das Pflaster „bis der Schmerz verschwunden war, und dann wieder, als der Schmerz zurückkam“ verwendeten.

Bei der ersten Datenerhebung am Tag 7 berichteten 82/148 (55 %) der Patienten, dass sie in weniger als 20 Minuten nach dem Anbringen des Pflasters eine Schmerzlinderung verspürten. 35 % der Patienten (52/148) gaben an, dass es länger als 20 Minuten dauerte, bis sie eine Schmerzlinderung verspürten. Am 14. Tag berichteten 109/148 (74 %) der Patienten, dass sie in weniger als 20 Minuten nach der Anwendung eine Schmerzlinderung verspürten, und 23/148 (16 %) der Patienten berichteten, dass sie nach 20 Minuten eine Schmerzlinderung verspürten. In der Kontrollgruppe berichteten die Patienten, dass sie das Pflaster „die ganze Zeit“ angebracht ließen und berichteten auch 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 wieder auftraten. Ungefähr 10 % der Patienten berichteten, dass ihre Schmerzen nach dem Entfernen des Pflasters nicht wieder auftraten; 44 % der Patienten (65/148) berichteten, dass es länger als einen Tag dauerte, bis die Schmerzen nach dem Entfernen des Pflasters wieder auftraten, und 31/148 (21 %) der Patienten gaben an, dass die Schmerzen auch nach zwei Stunden nach dem Entfernen des Pflasters immer noch fehlten.

### 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 dieser HARMONI-Studie, einer prospektiven, nicht randomisierten Beobachtungsstudie zur Bewertung der Sicherheit und analgetischen Wirksamkeit des FREEDOM Super Patch mit VTT bei Patienten mit leichten, mittelschweren und sogar schweren muskuloskeletalen, arthritischen und neurologischen Schmerzen. Diese Analyse zeigte Verbesserungen der BPI-Schmerzstärke und der Schmerzinterferenzwerte sowie der gleichzeitigen Einnahme von Schmerzmedikamenten vom Ausgangswert bis zum 7. und bis zum 14. Tag in der Behandlungsgruppe und keine signifikanten Veränderungen oder Verbesserungen der Schweregrad- oder Schmerzinterferenzwerte in der Kontrollgruppe.

Untersuchungen zur haptischen vibrotaktilen Triggertechnologie (VTT) haben gezeigt, dass es bei Patienten, die VTT ausgesetzt waren, zu einer Veränderung der EEG-Muster kommt [31]. In den letzten Jahren haben Forscher durch eine breite Basis bildgebender Untersuchungen und verwandter Theorien darüber, wie verschiedene Gehirnregionen interagieren und Schmerzen wahrnehmen, ein besseres Verständnis der Neuromatrix-Theorie des Schmerzes (NTP) entwickelt [14–16]. Es gibt viele offene Fragen zum haptischen Feedback und seinen Auswirkungen auf verschiedene Gehirnsysteme. Forscher erforschen jedoch weiterhin, was eine messbare Reaktion auf haptische eingebettete Geräte zu sein scheint [11,23,25,31,32,35].

Die Wahrnehmung chronischer Schmerzen scheint zusätzlich zu denen, die mit akuten Schmerzen verbunden sind, mehrere Nervenbahnen einzubeziehen [17,18]. Die Netzwerke, die an der Wahrnehmung schmerzhafter Empfindungen beteiligt sind, wie z

sowie ihre Kommunikation und Koordination zwischen dem ZNS und 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, das als NTP bezeichnet wird [14]. Er stellte sich drei verschiedene Schleifenpfade vor: 1) einen traditionellen sensorischen Pfad mit neuronalen Projektionen, die durch den Thalamus verlaufen, 2) einen, der einem Pfad durch den Hirnstamm und Teile des limbischen Systems folgt, und 3) einen, der mit Pfaden verbunden ist, die über verschiedene Pfade verlaufen Brodmann-Bereiche (BA), insbesondere der somatosensorische Kortex. Diese Schleifen sollten die kognitiven, emotionalen und motorischen Modalitäten erklären, durch die Menschen Empfindungen, insbesondere Schmerzen, erleben [14,15].

Durch Neuroimaging-Studien wird die EEG-Kartierung der Schmerzneuromatrix bestätigt, beispielsweise durch die Funktionsanalyse mittels Magnetresonanztomographie (fMRT) in vielen experimentellen Paradigmen. Die sensorischen Muster innerhalb der Patches stehen in enger Symmetrie zwischen bekannten EEG-Mustern und ihrer Rolle bei der Modulation des EEG und neuronaler Schaltkreise in höheren Gehirnzentren. Wahrnehmungs-, motorische und autonome Reaktionen nehmen unterschiedliche Muster des EEG-Schmerzproblems ein. Es wurde gezeigt, dass die schmerzbedingte Aktivierung der vorderen und hinteren cingulären Kortizes (ACC bzw. PCC) zur Identifizierung verschiedener somatosensorischer Schaltkreise führen kann, die mit proximalen und distalen Stellen der N. medianus verbunden sind. Dies wird durch die Beobachtungen bestätigt, dass primäre und sekundäre somatosensorische Kortizes, Inselrinde, ACC, präfrontaler Kortex (PFC) und Thalamus aktivierte Zentren innerhalb der Neuromatrix sind [15]. Es wurde gezeigt, dass ewige Reize die Reaktion in den Gehirnzentren beeinflussen, auf die VTT abzielt, und zu positiven Ergebnissen bei Gleichgewichts- und Stabilitätsmessungen geführt haben [35].

Es besteht nach wie vor ein ungedeckter Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Schmerzen. Bei NSAR, Paracetamol, Opioiden und adjuvanten Analgetika wurden potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen festgestellt. Neuartige, nicht-pharmakologische und nicht-invasive Therapien erfüllen einen ungedeckten Bedarf an zusätzlichen sicheren und wirksamen Behandlungsstrategien und -optionen für Patienten mit Schmerzen [36–41].

### Einschränkungen

Hierbei handelte es sich um eine vom IRB genehmigte Beobachtungsstudie, die auf einer Stichprobe von Patienten basierte, die verschiedene klinische Einrichtungen zur Behandlung von arthritischen, neurologischen und muskuloskeletalen Schmerzen aufsuchten und der Teilnahme an dieser Studie zustimmten. Diese Analyse berichtete über eine Gruppe von 168 Patienten, die mit dem eingebetteten VTT-Studienpflaster oder einem ähnlich aussehenden Pflaster ohne die eingebettete VTT-Technologie behandelt wurden.

Die Daten derjenigen Patienten, die die Nachuntersuchungen nach Studienbeginn nicht abgeschlossen hatten, oder Patienten, die angaben, das Pflaster nach dem Studienbesuch nicht zu verwenden, wurden aus der Auswertung entfernt. Da Patienten unterschiedliche primäre Schmerzbeschwerden und einen unterschiedlichen Ort ihrer Schmerzen haben, kann die allgemeine Verallgemeinerung und Konsistenz der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Schmerzorte, der Zeitspanne, die der Patient das Pflaster verwendet hat, und der subjektiven Selbsteinschätzung des Patienten beeinträchtigt sein. Wir haben es versucht

um die Daten unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen genau auszuwerten und eine möglichst detaillierte Berichterstattung bereitzustellen. Obwohl die Ergebnisse der Kontrollgruppe nach der Verwendung des Pflasters ohne die eingebettete VTT-Technologie keine signifikante Verringerung des BPI-Schweregrads oder der Interferenzwerte zeigten, könnte die Anzahl der in die Kontrollgruppe aufgenommenen und ausgewerteten Patienten diese Ergebnisse beeinflusst haben. Aufgrund des nicht-randomisierten Charakters dieser klinischen Studie wird eine größere Gruppe von Kontrollpatienten in zukünftigen Studien dazu beitragen, die Gültigkeit dieser Ergebnisse zu bestätigen. Obwohl es viele Studien über haptisches Feedback und die mit Haptik verbundene Technologie gibt, gibt es immer noch viele Unbekannte über den genauen Wirkmechanismus, wie Haptik mit den Neurozentren des Gehirns interagiert.

## Abschluss

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass dieses nicht-pharmakologische, nicht-invasive, in die haptische vibrotaktile Trigger-Technologie (VTT) eingebettete topische Pflaster die Schmerzstärke und die Interferenzwerte reduziert und die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, einschließlich verschriebener entzündungshemmender und anderer oraler Medikamente, bei erwachsenen Patienten reduzieren kann mit arthritischen, neuropathischen und muskuloskeletalen Schmerzen. Weitere Auswertung der Kontrollgruppendaten unterstützt die Wirksamkeit dieser Behandlung. Die hier berichteten Ergebnisse dieser vom IRB genehmigten Beobachtungsstudie legen nahe, dass das nicht-pharmakologische topische Schmerzpflaster mit eingebetteter VTT-Technologie zum aktuellen Arsenal nicht-invasiver und nicht-pharmakologischer Schmerztherapien hinzugefügt werden sollte, auch als nicht-pharmakologische Erstbehandlungsoption im Rahmen eines multimodalen Behandlungsansatzes.

## Danksagungen

Diese vom IRB genehmigte Studie, die von Clarity Science LLC durchgeführt wird, wurde von Srysty Holding Co., dem Vertrieber des FREEDOM Super Patch mit VTT, finanziert.

## Offenlegung

Jeffrey Gudin MD hat von Clarity Science LLC eine Vergütung für seine Rolle als Hauptforscher und für die Bereitstellung der protokollpflichtigen Dienstleistungen für die Studie erhalten. Janet Fason DO erhielt eine Vergütung von Clarity Science LLC für ihre Rolle als Studienforscherin für die Studie. Peter L. Hurwitz ist Präsident von Clarity Science LLC. Die Autoren berichten über keine weiteren Offenlegungen.

## Verweise

1. Finley CR, Chan DS, Garrison S, et al. Was sind die häufigsten Erkrankungen in der Primärversorgung? Systematische Überprüfung. *Can Fam Arzt*. 2018; 64: 832-840.
2. Jones J, Rutledge DN, Jones KD, et al. Selbstbewertete körperliche Leistungsfähigkeit von Frauen mit Fibromyalgie: eine landesweite Umfrage. *Gesundheitsprobleme von Frauen*. 2008; 18: 406-412.
3. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, et al. Ein Überblick über die Auswirkungen chronischer Schmerzen auf Patienten, ihr soziales Umfeld und das Gesundheitssystem. *J Schmerzres*. 2016; 9: 457-467.
4. Dunsy A. Die Wirkung von Gleichgewichts- und Koordinationsübungen auf die Lebensqualität älterer Erwachsener: Eine Kurzübersicht. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 318.

5. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Multimodale Ansätze und maßgeschneiderte Therapien zur Schmerzbehandlung: das Trolley-Analgetikum-Modell. *J Schmerzres*. 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. gezielte Astrozyten-Signalisierung bei chronischen Schmerzen. *Neurotherapeutika*. 2010; 7: 482-493.
8. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Multimodale Ansätze und maßgeschneiderte Therapien zur Schmerzbehandlung: das Trolley-Analgetikum-Modell. *J Schmerzres*. 2019; 12: 711-714.
9. Gudin JA, Dietze DT, Hurwitz PL. Einsatz von Nanotechnologie zur Verbesserung von Schmerzen und Funktion mit einem neuartigen, arzneimittelfreien, topischen Schmerzpflaster: Eine Zwischenanalyse. *Anästhesie-Schmerzres*. 2020; 4: 1-10.
10. Gudin JA, Dietze DT, Hurwitz PL. Verbesserung von Schmerzen und Funktion nach Verwendung eines topischen schmerzlindernden Pflasters: Ergebnisse der RELIEF-Studie. *J Schmerzres*. 2020; 13: 1557-1568.
11. Gudin J, Dietze D, Dhaliwal G, et al. Haptische vibrotaktile Triggertechnologie: Störung der Neuromatrix zur Verringerung der Schmerzstärke und -interferenz: Ergebnisse der HARMONI-Studie. *Anästhesie-Schmerzres*. 2022; 6: 1-7.
12. Argoff CE. Topische Analgetika zur Behandlung akuter und chronischer Schmerzen. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88: 195-205.
13. Moayed M, Davis KD. Schmerztheorien: von der Spezifität zur Torkontrolle. *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. Erforschung der Schmerz-„Neuromatrix“. *Aktueller Rev-Schmerz*. 2000; 4: 467-477.
16. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, et al. Eine multisensorische Untersuchung der funktionellen Bedeutung der „Schmerzmatrix“. *Neurobild*. 2011; 54: 2237-2249.
17. Weiss T. Plastizität und kortikale Reorganisation im Zusammenhang mit Schmerzen. *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 akuter Muskelschmerzen bei Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich: eine EEG-Mapping-Studie. *J Clin Neurophysiol*. 2007; 24: 76-83.
20. Fernandes AM, Albuquerque PB. Tatsächliche Wahrnehmung: Ein Überblick über experimentelle Variablen und Verfahren. *Cogn-Prozess*. 2012; 13: 285-301.
21. Reed CL, Ziat M. Haptische Wahrnehmung: Von der Haut bis zum Gehirn. Im Referenzmodul in *Neurowissenschaften und Bioverhaltenspsychologie*. 2018.
22. Trachsel LA, Munakomi S, Cascella M. Schmerztheorie. *Stat Pearls Treasure Island*. 2023.

23. Wolnei Caumo, Maria Beatriz Cardoso Ferreira. Perioperative Angst: 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 Einbeinstands. Exp Brain Res. 2021; 239: 1193-1202.
25. Rosenbaum Chou T, Daly Wayne Austin, Ray Chaubey, et al. Entwicklung und realer Einsatz eines vibrierenden haptischen Feedbacksystems für Benutzer von Prothesen der oberen Gliedmaßen. Zeitschrift für Prothetik und Orthesen. 2016; 4:28.
26. Kim K, Colgate JE. Haptisches Feedback verbessert die Griffkraftkontrolle von EMG-gesteuerten Handprothesen bei gezielt reinnervierten Amputierten. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2012; 20: 798-805.
27. Chatterjee A, Chaubey P, Martin J, et al. Testen eines prothetischen Haptik-Feedback-Simulators mit einer interaktiven Kraftanpassungsaufgabe. J Prothet Orthot. 2008; 20: 27-34.
28. Stepp CE, Matsuoka Y. Vibrotaktile sensorische Substitution für Objektmanipulation: Amplitude versus Pulszugfrequenzmodulation. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2012; 20: 31-37.
29. Hsueh J, Chen JJ, Shaw F. Deutliche somatische Diskriminierung, reflektiert durch laserevozierte Potenziale unter Verwendung von EEG-Ableitungen auf der Kopfhaut. Zeitschrift für Medizin- und Biotechnik. 2016; 36: 460-469.
30. Lenoir D, Willaert W, Coppieters I, et al. Elektroenzephalographie während der nozizeptiven Stimulation bei Patienten mit chronischen Schmerzen: eine systematische Übersicht. Schmerzmittel. 2020; 21: 3413-3427.
31. Dhaliwal BS, Haddad J, Debrincat M, et al. Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) nach Fußstimulation mit eingebetteter haptischer vibrotaktile Triggertechnologie: Überlegungen zur Neuromatrix und Schmerzmodulation. Anästhesie-Schmerzres. 2022; 6: 1-11.
32. Haddad JJ, De Brincat M, North DM, et al. Veränderungen des kognitiven Netzwerks nach Exposition gegenüber der haptischen vibrotaktile Triggertechnologie: Ergebnisse der ENHANCE-Studie. Neurol Neurosci. 2023; 4: 1-15.
33. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpretation der klinischen Bedeutung von Behandlungsergebnissen in klinischen Studien zu chronischen Schmerzen: IMMPACT-Empfehlungen. J Schmerz. 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 Analgetikastudie mit mehreren Dosen. Clin J Schmerz. 2004; 20: 357-362.
35. Haddad J, Dhaliwal BS, Dhaliwal MS, et al. Verbesserung des Gleichgewichts und der Stabilität durch eine neuartige sensorische Anwendung: Haptische vibrotaktile Triggertechnologie. Int J Res Phys Med Rehabil. 2022; 1: 1-7.
36. Farkouh ME, Greenberg BP. Eine evidenzbasierte Überprüfung der kardiovaskulären Risiken nichtsteroidaler entzündungshemmender Medikamente. Bin J Cardiol. 2009; 103: 1227-1237.
37. Haririforoosh S, Jamali F. Nebenwirkungen nichtsteroidaler entzündungshemmender Arzneimittel auf die Nieren. Expertenmeinung Drug Saf. 2009; 8: 669-681.
38. John R, Herzenberg AM. Nierentoxizität therapeutischer Arzneimittel. J Clin Pathol. 2009; 62: 505-515.
39. Lazzaroni M, Porro GB. Management der NSAID-induzierten gastrointestinalen Toxizität: Schwerpunkt auf Protonenpumpenhemmern. Drogen. 2009; 69: 51-69.
40. Scarpignato C, Hunt RH. Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel-bedingte Schädigung des Magen-Darm-Trakts: klinisches Bild, Pathogenese und Prävention. Gastroenterol-Klinik North Am. 2010; 39: 433-464.
41. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Kardiovaskuläre Sicherheit nichtsteroidaler entzündungshemmender Medikamente: Netzwerk-Metaanalyse. BMJ. 2011; 342: 7086.