

# Interferenzstrom: Wirkungsmechanismen und klinische Anwendung

H. Dertinger, IMB

## Einleitung

Biologische Prozesse sind eng verknüpft mit vielfältigen elektromagnetischen Phänomenen. Stichworte sind beispielsweise Ladungsverschiebung, Paramagnetismus oder Membrandepolarisation. Darüber hinaus prägen geladene Gruppen wesentlich die Konformation und die elektronischen Eigenschaften biologischer Makromoleküle und damit ihre spezifischen Funktionen. Hieraus folgt unmittelbar, dass neben der biochemisch-pharmakologischen auch eine breite elektromagnetische Basis zur Beeinflussung biologischer Prozesse gegeben ist.

Tatsächlich reichen die Wirkungen niederfrequenter elektrischer Felder und Ströme von der Muskel- und Gefäß-Stimulation, über die Nervenregeneration sowie das gesamte Geschehen der neuronalen Erregung und Signal-Verarbeitung bzw. -Koordination, bis hin zur Immunmodulation und Gewebedifferenzierung. Dass hieraus bisher nur bescheidener therapeutischer Nutzen gezogen wurde, liegt an der mangelhaften Erforschung der physikalisch-biologischen Wechselwirkungsprozesse und Wirkungsmechanismen. Dies betrifft insbesondere die Immunmodulation und Gewebedifferenzierung, die erst seit kurzem systematisch in Abhängigkeit von der Stärke und der Qualität (beispielsweise der Frequenz) des Feldes untersucht werden. Aus den Ergebnissen dieser vor allem am IMB durchgeführten Forschung lässt sich folgern, dass, im Gegensatz zur weit verbreiteten Ansicht, auch

elektrisch nicht erregbare Zellen, also keineswegs nur Nerven- und Muskelzellen, auf äußere Felder reagieren.

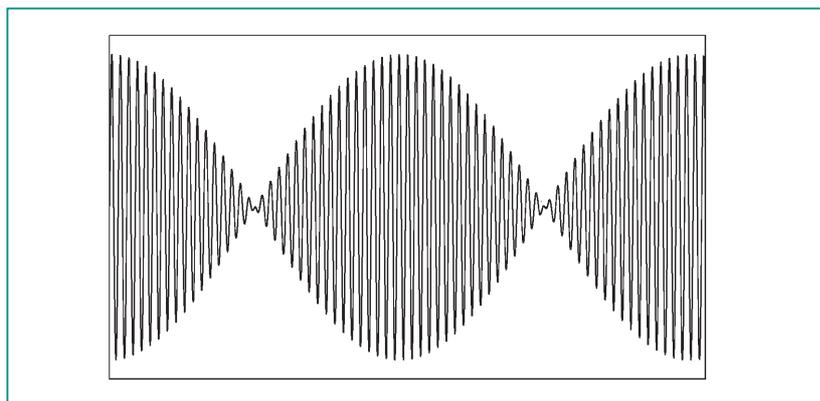
Inzwischen haben die experimentellen Untersuchungen an diesem Institut zu einer neuartigen und hoch wirksamen Behandlungsform der Schuppenflechte (Psoriasis) mit sog. Interferenzstrom geführt. Über das Ergebnis einer klinischen Studie zum Handbefeck (Psoriasis palmaris) wird in diesem Beitrag berichtet. Zunächst werden jedoch die in diesem Zusammenhang wichtigen Resultate der experimentellen Forschung dargestellt.

## Biophysikalische Wirkungsmechanismen niederfrequenter elektrischer Felder und Ströme unter besonderer Berücksichtigung des Interferenzstromes.

Unter niederfrequent werden im folgenden Felder und Ströme mit Frequenzen bis max. 10 kHz ver-

standen. Neben rein sinusförmigen Strömen sind auch Stromformen von Interesse, deren Amplitude zeitperiodisch schwankt. Zu diesen gehört auch der sog. Interferenzstrom (IFS), der vor allem in der Physiotherapie breite Anwendung gefunden hat [1,2]. Für wissenschaftliche Fragestellungen ist der IFS vor allem deswegen attraktiv, weil er die einfachste Form einer amplitudenmodulierten Stromform darstellt, nämlich eine Schwebung. Sie kommt dadurch zustande, dass zwei frequenzmäßig leicht „verstimmte“ Wechselströme überlagert werden, die sich durch Interferenz periodisch verstärken bzw. auslöschten (Abb. 1). Die Modulationsfrequenz des IFS ist dabei gegeben durch den Frequenzunterschied der Ströme. Um eine gute Hautpermeation ohne Reizung zu erreichen, liegen die beiden überlagerten Frequenzen meist bei 4000 Hz.

Bei den Experimenten, auf die im folgenden Bezug genommen



**Abb. 1: Interferenzstrom als Schwebung durch additive Überlagerung zweier frequenzmäßig leicht verschiedener Wechselströme. Die Modulationsfrequenz (Anzahl der Strombäuche pro Sekunde) ist durch deren Frequenzunterschied gegeben. Um eine gute Hautpermeation zu erzielen, liegen die Frequenzen der überlagerten Ströme meist im 4000-Hz-Bereich.**

wird, wurden Zellen in Kultur in einem geeigneten Expositionssystem (s. z.B. [3]) mit den interessierenden Stromformen behandelt. Die verwendeten Stromdichten verursachten dabei weder eine physiologische Zellschädigung noch eine messbare Erwärmung des die Zellen umgebenden Nährmediums und lagen sogar meist unterhalb der Schwelle der Wahrnehmbarkeit durch den Menschen.

Die bisher bekannten Mechanismen der Wirkung niederfrequenter Felder auf elektrisch nicht erregbare Zellen wurden in dieser Zeitschrift bereits dargestellt [4,5] und seien an dieser Stelle deshalb nur kurz zusammengefasst:

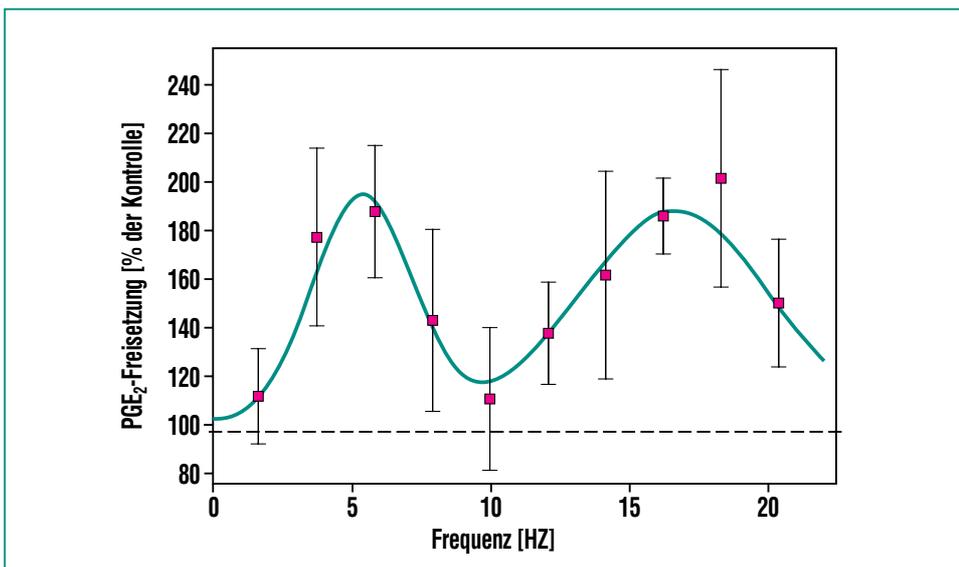
Molekulare Oberflächenstrukturen (Rezeptoren) der Zellmembran werden als hauptsächliche Feld-Zelle-Interaktionsstrukturen angesehen. Durch die Wechselwirkung des Feldes mit ihnen werden zelluläre Signaltransduktions-Prozesse aktiviert, d.h. es kommt zu Veränderungen der Konzentration von intrazellulären Botenstoffen, was im weiteren Verlauf der Signalkette zur Aktivierung von sog. Proteinkinasen und schließlich zu einer funktionellen Zellantwort führt.

Inzwischen vorliegende neue Ergebnisse stützen diese Wirkungshypothese und vermitteln vertiefte Einblicke in die Gesetzmäßigkeiten der Feld-Zelle-Wechselwirkung.

### Spezifität der Wechselwirkung mit dem Feld

Für ein Protein, das spezifisch nur an einen bestimmten Rezeptortyp bindet, ist es häufig möglich, die Prozesse der Signaltransduktion in allen Details bis hin zur biologischen Antwort aufzuklären. Da jedoch selbst bei einem einfachen Sinusfeld nicht davon ausgegangen werden kann, dass es nur mit einem einzigen Rezeptortyp wechselwirkt, vielmehr in der Regel mit mehreren stimulierenden wie auch hemmenden Rezeptortypen interagieren wird, führt diese Vorgehensweise hier nicht zu eindeutigen Aussagen, dies nicht zuletzt auch wegen der komplexen Vernetzung der verschiedenen aktivierbaren Signalwege.

Aber auch wenn von einem vorgegebenen Feld nicht die selektive Wirkung eines spezifischen Rezeptor-Bindungsproteins erwartet werden kann, so lässt sich mit Feldern eine „quasi-spezifische“ Wirkung erzielen. Was hiermit gemeint ist, lässt sich beispielhaft der Abb. 2 entnehmen. Hier ist die Freisetzung von Prostaglandin-E<sub>2</sub> durch zu Granulozyten differenzierte menschliche Leukämiezellen, die mit Wechselströmen gleicher Stromdichte im Frequenzbereich 2 bis 20 Hz behandelt wurden, als Funktion der Frequenz aufgetragen [6]. Der Kurvenverlauf hat große Ähnlichkeit mit einem Aktionsspektrum und weist zwei Maxima für die Mediator-Freisetzung bei ca. 5 und 16 Hz auf. Solche Maxima werden auch als Frequenzfenster bezeichnet. Noch nicht voll verstanden ist, wie derartige „Resonan-



**Abb. 2:** Beispiel für sog. Frequenzfenster: Freisetzung von Prostaglandin-E<sub>2</sub> durch menschliche Leukämie-Zellen (HL-60) nach 15-minütiger Behandlung mit sinusförmigen Wechselströmen unterschiedlicher Frequenz (Stromdichte: 250  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ). Vor der Exposition wurden die Zellen mit Dimethylsulfoxid zu Granulozyten differenziert und mit N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin vorbehandelt. Dargestellt ist die prozentuale Freisetzungsrates im Vergleich zu den scheinexponierten Kontrollen (100%). Der Abbildung lassen sich zwei Maxima (Fenster) der Mediator-Freisetzung entnehmen, nämlich bei ca. 5 und 16 Hz [6].

zen“ physikalisch zu interpretieren sind.

Interessanterweise lassen sich experimentell auch Fenster für die Modulationsfrequenz nachweisen. An IFS-behandelten bindegeweblichen Zellen (Fibroblasten) der Maus wurde durch Messung der Menge des zellulären Botenstoffes cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) gezeigt, dass Modulationsfrequenzen von 10 und 100 Hz eine statistisch signifikante Erhöhung der intrazellulären cAMP-Menge bewirken, Modulationen von 0 und 50 Hz jedoch eine Verringerung [3]. Kürzlich wurde gezeigt, dass diese Fenster auch bei zu Granulozyten differenzierten menschlichen Leukämiezellen auftreten und auf den gleichen Frequenzen liegen wie bei den Mausfibroblasten [7]. Dies legt nahe, dass die Fenster, zumindest bei Zellen ohne Defekte im Bereich der Rezeptoren bzw. der Signaltransduktion, vom Zelltyp unabhängig sein könnten, was jedoch noch durch weitere Untersuchungen zu erhärten ist.

Das cAMP-Fensterverhalten kann sich offenbar auch auf Zellantworten abbilden, die von diesem Botenstoff abhängen. Diese Folgerung erlauben Untersuchungen an der pluripotenten embryonalen P19-Carcinom-Zelllinie der Maus [8]. Diese Zellen differenzieren sich bei dreidimensionaler Kultur als sog. Embryoid Bodies unter Behandlung mit dibutyryl-cAMP oder anderen Stoffen zu schlagenden Herzzellen (Cardiomyocyten). Ersetzt man diese Behandlung durch wiederholte Kurzzeit-Expositionen (5 Minuten)

im Interferenzfeld, so lässt sich diese Differenzierung ebenfalls nachweisen, jedoch nur bei Modulationsfrequenzen, die den zellulären cAMP-Gehalt erhöhen. So führen Behandlungen mit 10 Hz und 100 Hz zur tendenziellen bzw. statistisch signifikanten Erhöhung der Ausbeute an schlagenden Herzzellen. Keine Änderung gegenüber der Spontanrate wird bei 50 Hz beobachtet.

Der Differenzierungseffekt stellt sich jedoch nur nach wiederholten Feldbehandlungen ein, die in diesen Experimenten alle 3 Stunden über einen Zeitraum bis zu 72 Stunden durchgeführt wurden. Hierzu ist anzumerken, dass das differenzierende Signal (cAMP) bei 5 Minuten Behandlung bereits nach etwa einer Stunde wieder abgeklungen ist (was auch unter längerer Feldbehandlung eintritt [9]), die nachgeschalteten Prozesse der Signaltransduktion jedoch zu einer länger andauernden Wirkung über mehrere Stunden führen [3]. Erst nach dieser Zeit ist eine erneute Behandlung biologisch sinnvoll und wirksam.

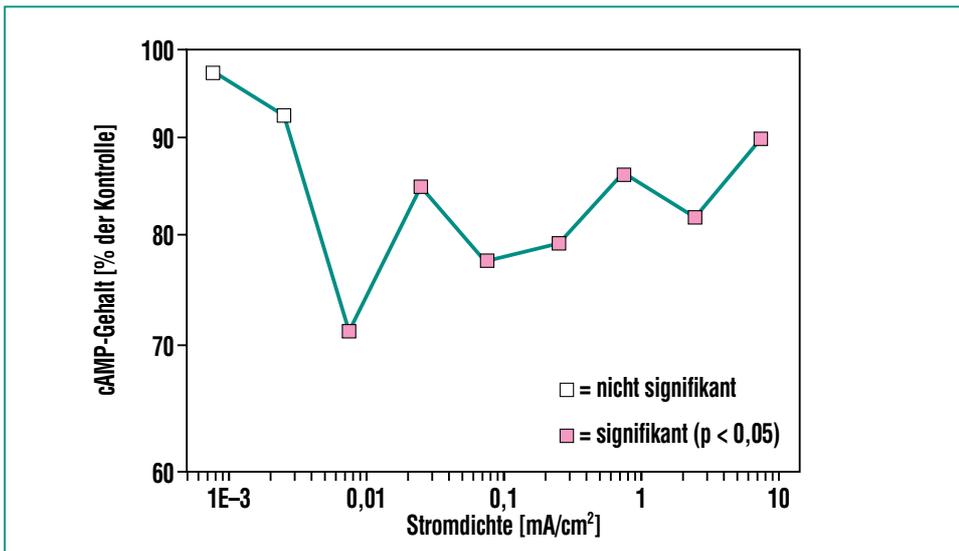
Der Begriff Spezifität im Sinne der Wirkung spezifischer Rezeptor-Bindungsproteine ist also bei niederfrequenten Feldern mit dem Auftreten von charakteristischen Frequenzfenstern verknüpft, über die bestimmte biologische Wirkungen induziert werden können. Physikalisch verbirgt sich hinter dieser Analogie der Begriff Information: anstelle der strukturellen Information eines Rezeptor-Bindungsproteins tritt bei dem Feld die Information eines räumlich und zeitlich korrelierten Frequenzmusters. Dieser

Aspekt soll im folgenden noch etwas vertieft werden.

### *Die Feld-Zelle-Wechselwirkung hängt nicht von der Energie des Feldes ab*

Wäre diese Wechselwirkung abhängig vom Energieeintrag durch die Feld- bzw. Strombehandlung, so würde man eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung erhalten wie etwa nach ionisierender Bestrahlung. Dass dies nicht zutrifft, belegen experimentelle Daten zur Änderung (Absenkung) des intrazellulären cAMP als Funktion der Stromdichte von 4000 Hz-Feldern [3]. Bei diesen Experimenten betrug die Expositionszeit einheitlich 5 Minuten, so dass das Quadrat der Stromdichte multipliziert mit der Expositionszeit ein Maß für die Energie (Dosis) ist. Würde nun das Ausmaß der cAMP-Absenkung von der elektrischen Energie abhängen, so müsste die Auftragung des Effektes über der Stromdichte eine monotone Abhängigkeit ergeben.

Abb. 3 zeigt nun, dass dies keineswegs der Fall ist. Bei geringen Stromdichten (0,75 und 2,5  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) werden zunächst nur geringe und statistisch nicht signifikante cAMP-Abnahmen beobachtet. Bei 7,5  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  stellt sich sprunghaft der Maximaleffekt ein, d.h. eine Abnahme des cAMP auf 71% der Kontrollen. Eine weitere Erhöhung des Energieeintrages bis auf das Maximalniveau der Stromdichte von 7,5  $\text{mA}/\text{cm}^2$  steigert den Effekt nicht; eher tendiert die cAMP-Menge wieder zum Kontrollwert hin. Ein ähnliches Verhalten zeigt sich auch



**Abb. 3:** Änderung der intrazellulären cAMP-Konzentration in Mausfibroblasten relativ zu scheinexponierten Kontrollen (100%) nach 5-minütiger Behandlung mit 4000 Hz-Strömen unterschiedlicher Stromdichte [3]. Die Strombehandlung bewirkt hier eine Absenkung der Botenstoff-Konzentration. Der Effekt lässt sich jedoch erst oberhalb einer Schwelle von ca. 5  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  statistisch signifikant nachweisen und nimmt mit wachsender Stromdichte tendenziell ab. Die Signifikanzprüfung erfolgte mit dem t-Test für gepaarte Stichproben.

bei verschiedenen Modulationsfrequenzen des IFS [7]. Aus Abb. 3 muss also gefolgert werden, dass die Feld-Zelle-Wechselwirkung nicht von der elektrischen Energie des Feldes abhängt. Die Ergebnisse weisen vielmehr darauf hin, dass der Informationsgehalt des Wechselfeldes, gegeben durch seine Frequenz und/oder sein zeitliches Amplitudenmuster (Modulation), Ausmaß und Richtung der biologischen Antwort festlegt („entropische Wechselwirkung“). Das Auftreten von Fenstern der Frequenz (Abb. 2) und der Modulation [3,7] bedeutet in diesem Kontext, dass in ihnen biologisch eindeutige, d.h. in eine bestimmte Zellantwort umsetzbare Information steckt und übertragen wird. Dass es Fenster der Modulationsfrequenz

überhaupt gibt, hängt mit der nicht-linearen Signal-Antwort-Kennlinie zusammen, die aus Abb. 3 deutlich wird. Eine solche befähigt die wechselwirkenden Strukturen (Rezeptoren) zur Rektifizierung bzw. Demodulation komplexer Wellenformen [7].

### *Signalverstärkung durch thermisches Rauschen: Stochastische Resonanz*

Auch wenn für die Feld-Zelle-Wechselwirkung der Informationsgehalt des Feldes ausschlaggebend ist, darf der energetische Aspekt grundsätzlich nicht außer Acht gelassen werden, denn die Extraktion und Umsetzung von Information erfordert stets den Einsatz von Energie. Deshalb erhebt sich die Frage, durch welche

Energie, wenn schon nicht durch diejenige des Feldes, die lebende Zelle Zugriff auf die in ihm steckende Information bekommt, oder anders ausgedrückt: gibt es geeignete Verstärkungsmechanismen für schwache Signale?

Kruglikov und Dertinger [10] haben als erste darauf hingewiesen, dass die Zelle unter Nutzung von thermischer Energie (Rauschen), die der Brown'schen Molekülbewegung zugrunde liegt, sehr schwache elektrische Signale über den natürlichen elektromagnetischen Rauschuntergrund hinaus verstärken und auf diese Weise das mit ihrer Detektion verbundene Rauschproblem elegant umgehen kann. Sie griffen hierzu auf das bekannte physikalische Phänomen der Stochastischen Resonanz (SR) als Verstärkungsmechanismus zurück, der zugleich das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht und an bi- oder multistabilen Systemen mit nicht-linearem Input-Output-Verhalten ablaufen kann [10]. Diese Voraussetzungen sind für hinreichend komplexe biologische Strukturen wie Zell-Rezeptoren trivialerweise erfüllt, wobei die Nicht-Linearität bereits aus Abb. 3 folgt.

Biologische Strukturen verfügen demnach offenbar über Möglichkeiten und Mechanismen, die allgegenwärtige thermische Energie trotz ihres chaotischen Charakters zu nutzen. Dabei beschränkt sich der SR-Mechanismus keineswegs nur auf die Verstärkung schwacher elektrischer Felder sondern betrifft allgemein schwache physikalische Reize. Tatsächlich wurde SR inzwischen

als in der biologischen Sensorik und Signalverarbeitung weit verbreiteter Mechanismus identifiziert (z.B. [11]), und es zeichnen sich neuartige bio-medizinische Anwendungen ab, wie etwa in der Hörprothetik [12].

### Interferenzstrom-Behandlung der Psoriasis: Strategie und Ergebnisse einer klinischen Studie zum Handbefall

#### Zum Krankheitsbild der Psoriasis

Die Psoriasis ist eine gutartige, erbliche Erkrankung der Haut (auch der Schleimhäute, Gelenke und Nägel) mit streckseitenbetonten, entzündlichen Papeln von silberglänzender Schuppung. In Europa sind 2-3% der Bevölkerung betroffen, Frauen und Männer gleich häufig. Die Pathogenese der Psoriasis beruht auf einer etwa zehnfach erhöhten Teilungsaktivität der Zellen in der Basalschicht der Haut (Hyperproliferation). Während normalerweise die Tochterzellen unter Veränderung ihrer Struktur (Verhornung) zur Hautoberfläche wandern, wo sie abgeschilfert werden, kommt es durch den überhöhten Nachschub dieser Zellen bei der Psoriasis zu der charakteristischen massiven Schuppung. Ein großflächig erkrankter Patient kann pro Tag eine Kehrschaufel voller Schuppen produzieren. Außerdem bildet sich in dem unter der Epidermis gelegenen Bindegewebe ein Ödem und ein entzündliches Infiltrat, das bei frühen und vor allem akuten psoriatischen Veränderungen reichlich

Granulozyten, bei älteren Veränderungen zunehmend Lymphozyten enthält. Einige Formen bzw. Lokalisationen der Psoriasis sprechen auf die bisherigen Therapien [13] kaum oder überhaupt nicht an. Dies gilt insbesondere für die sozial stark belastende und häufig die Berufsausübung einschränkende P. palmaris (Handbefall).

#### Behandlungsstrategie

Ein möglicher Ansatz zur IFS-Behandlung der Schuppenflechte, der sich an publizierten Ergebnissen orientiert und der klinischen Erprobung zu Grunde liegt, besteht darin, die Hyperproliferation der Basalzellen zu beseitigen, d.h. diese Zellen wieder in ihren normalen Differenzierungszustand zu überführen. In Bezug auf mögliche Ursachen der Hyperproliferation ist bereits seit längerem bekannt, dass in psoriatischen Hautzellen sowohl das cAMP als auch das Verhältnis von cAMP zu cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) gegenüber normalen Hautzellen erniedrigt ist [14,15], was häufig ein die Zellproliferation stimulierendes Signal darstellt. Außerdem haben sich Behandlungen mit dem Zellmembran-gängigen cAMP-Analog dibutyryl-cAMP als antipsoriatisch wirksam herausgestellt [15].

Sollte, wie es diese Befunde nahelegen, der Hyperproliferation durch eine Erhöhung des cAMP bzw. des Verhältnisses von cAMP/cGMP entgegengewirkt werden können, so kann dies nach unseren bisherigen Arbeiten mit IFS-Behandlungen bei Modulationsfrequenzen von 10

und/oder 100 Hz erreicht werden [3,7]. Da sich hierbei nur die intrazelluläre Konzentration der Cyclonukleotide erhöht, werden die mit ihrer systemischen Applikation verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen vermieden.

Die therapeutische Strategie orientiert sich damit grundsätzlich an den dargestellten Wirkungsmechanismen, insbesondere bezüglich des Verhaltens des cAMP nach IFS-Behandlung. Hieraus lassen sich auch wichtige Details des Psoriasis-Behandlungsprotokolls ableiten:

#### Modulationsfrequenz:

10 und 100 Hz.

#### Stromdichte:

ca. 100  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

Wie bereits ausgeführt, ist für diesen „informationstherapeutischen“ Behandlungsansatz die Stromdosierung (Stromdichte) innerhalb eines großen Bereiches unkritisch (Abb. 3). Sie wird deshalb so hoch gewählt, dass sie sicher über der cAMP-Anschwelle liegt, jedoch niedrig genug bleibt, um für den Patienten keinerlei Unannehmlichkeiten zu bringen.

#### Behandlungsplan:

regelmäßige Kurzzeitbehandlungen (2x pro Tag im Abstand von mehreren Stunden; jeweils 5-10 Minuten Dauer).

Dies leitet sich aus dem eingangs dargestellten Befund ab, dass die Beeinflussung cAMP-abhängiger Zelldifferenzierungs-Prozesse wiederholte Behandlungen erfordert, dass aber zwischen den Sitzungen genügend Zeit bleiben muss, bis die Wirkung der vorausgegangenen Behandlung abgeklungen ist.

**Dauer einer Behandlungsserie:** 8-12 Wochen.

Sie kann nur klinisch ermittelt werden und resultiert aus der Erwartung, dass durch die wiederholten Behandlungen die Hyperproliferation mit der Zeit zum Stillstand kommt, und als Folge dieser Redifferenzierung das Krankheitsbild verschwindet. Der angegebene Wert lässt sich der Abb. 4 entnehmen.

### Ergebnisse einer klinischen IFS-Behandlungsstudie der Psoriasis palmaris (Handbefall)

Aufbauend auf der oben dargestellten Behandlungsstrategie und auf klinischen Pilotversuchen [16] wurde 1997/98 im Rahmen einer Therapiestudie gemeinsam mit der Universitäts-Hautklinik des Klinikums Mannheim der besonders problematische Handbefall behandelt (s. 3.1). Die folgenden Ausführungen zum Design

und den Ergebnissen orientieren sich an der kürzlich erschienenen Studienpublikation [17].

### Studiendesign

Ein Placebo-kontrolliertes Studiendesign, wie bei Pharmastudien üblich, ist auf physikalische Therapien in den meisten Fällen nicht anwendbar. Speziell bei der IFS-Behandlung verbietet sich ein solches Design wegen eines schwachen aber charakteristischen Kribbelgefühls auf der Haut. Indessen besteht in Fällen, bei denen mit ausgeprägten Therapiewirkungen zu rechnen ist, seitens der Biometrie keine zwingende Notwendigkeit zur Durchführung einer kontrollierten Studie. Diese Bedingung zeigte sich nach vorangegangenen Pilotbehandlungen mit IFS [16] als eindeutig erfüllt. Um sich dennoch dem Ideal der Kontrolliertheit so weit wie möglich anzunähern, wurde der Studie ein „quasi-kontrolliertes“ Design unterlegt.

Hierzu wurde anstelle einer Kontrollgruppe, für die eine Patienten-Ansprechrage in Höhe der Spontanrate (hier ca. 20%) zu erwarten ist, eine „verschobene Kontrolle“ mit einer Ansprechrage von 50% zugrundegelegt. Werte unterhalb dieser Schwelle wurden als nicht signifikant und den Einsatz des IFS nicht rechtfertigend erachtet („Shifted Nullhypothesis“). Um die Anforderungen an das Behandlungsergebnis weiter zu verschärfen, wurde die Gegenhypothese auf 80% Ansprechrage festgesetzt.

Da a priori keine sichere Aussage darüber möglich ist, ob und mit welchen Fallzahlen ein signifikantes Therapieergebnis erreichbar ist, wurde eine adaptive Interimsanalyse [18] eingeplant. Sie wurde durchgeführt, nachdem 12 Patienten einen kompletten Behandlungszyklus von 3 Monaten Dauer durchlaufen hatten. Ziel war es, zu beurteilen, ob (1) bereits ein signifikantes Therapieergebnis vorlag, (2) dieses durch eine abschätzbare Zahl zusätzlicher Patienten noch erreicht werden könnte, oder ob (3) das gesteckte Therapieziel grundsätzlich nicht erreichbar sein würde. In den Fällen (1) bzw. (3) würde die Studie als erfolgreich abgeschlossen bzw. als erfolglos abzubrechen beurteilt werden.

### Beurteilungskriterien

In Anlehnung an den in der Dermatologie anerkannten PASI-Score (Psoriasis Area and Severity Index) wurden die typischen Befallsmerkmale Rötung, Erhabenheit, Verhärtung und Fissuren (bei der P. pustulosa außerdem die Pustelausprägung) in einem fünfgradi-

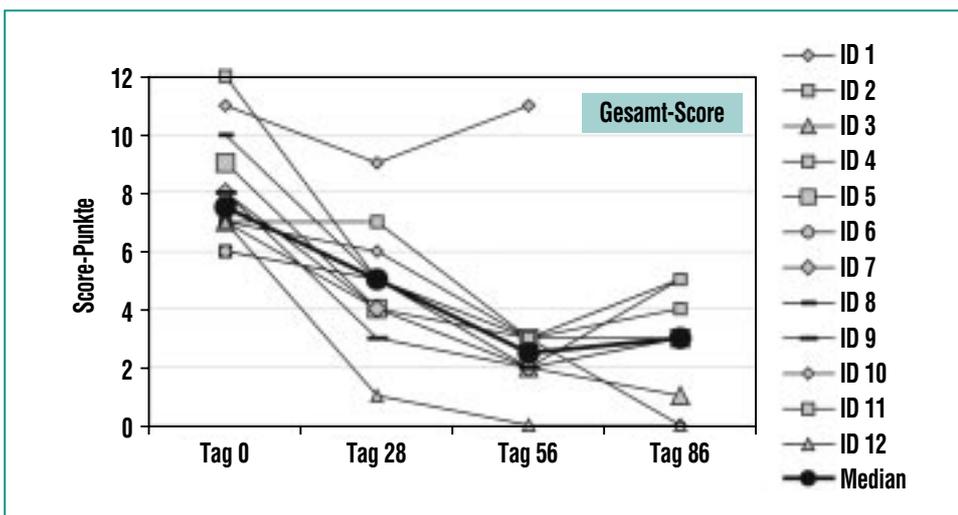


Abb. 4: Zeitlicher Verlauf von Gesamt-Score und Median für die Teilnehmer der Psoriasis palmaris-Studie [17]. Mit Ausnahme von ID 1 nahm der Schweregrad des Befalls bei den Patienten erheblich ab, im Mittel um 5 Scorepunkte nach 56 Tagen IFS-Behandlung.

gen Score bewertet (0 = ohne Befund, 1 = schwach, 2 = mittelschwer, 3 = schwer, 4 = extrem schwer). Die Befundung sowie eine Photodokumentation erfolgte alle 4 Wochen durch den Prüfarzt. Zusätzlich bewerteten die Patienten den Therapieerfolg selbst, ebenso den Juckreiz und das Schmerzempfinden. Die Scorepunkte wurden für jeden Patienten zu einem Gesamtscore addiert. Primäres Ansprechkriterium der Behandlung war die Verringerung des Gesamtscores eines Patienten um mindestens 2 Punkte. Sekundäre Kriterien waren die vom Patienten dokumentierten subjektiven Befunde, die jedoch nur zur Kontrolle und Validierung der primären Kriterien dienen.

### Patientenauswahl und Behandlung

In die Studie wurden 12 Patienten aufgenommen, deren Erkrankung schon mindestens 1 Jahr bestand. Bei allen Patienten hatten die üblichen Therapien keinen Erfolg gebracht. Um die erforderliche regelmäßige Anwendung zu gewährleisten, führten die Patienten die Therapie zu Hause durch. Sie erfolgte über einen Zeitraum von 3 Monaten, zweimal täglich für 6 Minuten und abwechselnd mit 10 und 100 Hz Modulationsfrequenz. Die Hände tauchten hierzu in 2 mit Leitungswasser gefüllte Plastik-Wännchen, in die der IFS aus einem handelsüblichen Gerät („BASIC“, Nemectron-GmbH) eingespeist wurde. Die typische effektive Stromdichte lag bei 100  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  und rief als Stromgefühl lediglich ein schwaches Kribbeln hervor. Zusatzbehandlungen waren nicht erlaubt.

### Studienergebnisse

Nach 3 Monaten war der Befall bei 11 der 12 Patienten abgeheilt bzw. deutlich reduziert. Lediglich bei einem Patienten schlug die Therapie nicht an, weshalb er die Behandlung vorzeitig abbrach. Die Interimsanalyse zeigte ein hoch signifikantes Ergebnis ( $p=0,003$ ), so dass die Studie mit dem ausgezeichneten Behandlungsergebnis von 90% Ansprechrate abgeschlossen wurde. Alle Befallskriterien sprachen auf die Behandlung an. Der Median des Gesamtscores (Abb. 4) war sogar um über 4 Punkte reduziert, d.h. um mehr als die individuell geforderten 2 Punkte. Die subjektiven Kriterien korrelierten gut mit den objektiven Befunden. Besonders hervorzuheben ist, dass der Median des Juckreizes von 2 auf 0 Punkte abnahm [17], ein mit anderen Therapieverfahren üblicherweise nicht erzielbares Ergebnis.

### Diskussion und Ausblick

Mit dieser Studie hat sich der Behandlungsansatz selbst bei therapieresistentem und zur Chronifizierung neigendem Befall als höchst wirkungsvoll erwiesen (Abb. 5). Von besonderer Bedeutung ist ferner, dass sich die IFS-Behandlung dank ihrer Nebenwirkungsfreiheit bei erneuten Krankheitsschüben immer wieder anwenden lässt. Dies ist ein erheblicher Vorteil gegenüber herkömmlichen Therapien, denn als erbliche Dispositionserkrankung ist die Schuppenflechte im klassischen Sinne nicht dauerhaft heilbar. Die Therapie kann jeweils nur einen bestehenden Befall abheilen. Ob für die antipsoriatische Wirksamkeit des IFS die angestrebte Wirkung auf das cAMP ausschlaggebend ist, oder ob beispielsweise dämpfende Wirkungen auf das Entzündungsgeschehen den Abheilungsprozess zusätzlich unterstützen, ist noch nicht völlig geklärt.



**Abb. 5:** Beispiel für die IFS-Therapie der Psoriasis palmaris: Hände vor (oben) und nach einer 3-monatigen Behandlung (unten).

An der genannten Klinik ist derzeit eine kontrollierte Studie im Gange, die den Vergleich der IFS-Behandlung mit einem etablierten Therapieverfahren ermöglichen soll. Ferner werden Behandlungen großflächiger Areale durchgeführt. Die Stromapplikation erfolgt hier über spezielle elastische Stoffe aus leitfähigem Material, die zu Stulpen o.ä. vernäht sind. Diese weiterführenden Studien sollen die Grundlage für eine Zulassung des Verfahrens durch die Kostenträger bilden. Diesem Ziel dient auch die Entwicklung eines neuartigen Therapiegerätes, das speziell auf die Erfordernisse der Psoriasis-Behandlung zugeschnitten und gegen Falschbehandlungen gesichert ist, und

darüber hinaus eine Behandlungskontrolle durch den Arzt ermöglicht.

Der Erfolg bei der Schuppenflechte und die Ergebnisse der experimentellen Forschung lassen es realistisch erscheinen, dass das IFS-Behandlungskonzept auch zur Therapie von anderen entzündlichen und mit gestörten Zellfunktionen verbundenen Erkrankungen weiterentwickelt werden kann. Angesichts der hohen Wirksamkeit einer Strombehandlung, der Freiheit von Nebenwirkungen und Unannehmlichkeiten für den Patienten und der geringen Kosten stellt die weitere experimentelle und klinische Erforschung dieses Gebietes eine lohnende Zukunftsaufgabe dar.

## Danksagung

In diesem Beitrag wurden die wissenschaftlichen und klinischen Arbeiten folgender Autoren des IMB (1) und der Universitäts-Hautklinik des Klinikums Mannheim (2) zitiert: E. Gottwald, G. Knedlitschek, J. Schimmelpfeng, W. Sontag und K. F. Weibezahn (1). E. G. Jung, A. Philipp, B. Rzany und G. Wolf (2).

Besonderer Dank gilt der Manfred und Ursula Müller-Stiftung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft für die Förderung der klinischen Studien zur Psoriasis-Behandlung.

## Literatur

- [1] A. R. Ward:  
*Electricity, Fields and Waves in Therapy*, (1980), Science Press, Marrickville, NSW, Australia
- [2] L. Nikolova:  
*Treatment with Interferential Current*, (1987), Churchill Livingstone, New York
- [3] G. Knedlitschek, M. Noszvai-Nagy, H. Meyer-Waarden, J. Schimmelpfeng, K. F. Weibezahn, H. Dertinger;  
*Radiat. Environ. Biophys.* 33 (1994) 141-147
- [4] W. Sontag, H. Dertinger;  
*FZK-Nachrichten* 27 (1995) 104-110
- [5] H. Dertinger, J. Schimmelpfeng, J. C. Stein, G. Knedlitschek, W. Sontag, K. F. Weibezahn;  
*FZK-Nachrichten* 27 (1995) 111-116
- [6] H. Dertinger, W. Sontag, (1999), in: *Biologic Effects of Light 1998* (Hrsg. Holick, Jung), Kluver Academic Publishers, Dordrecht, S. 281-286
- [7] W. Sontag, H. Dertinger;  
*Bioelectromagnetics* 19 (1998) 452-458
- [8] E. Gottwald, K. F. Weibezahn, G. Knedlitschek, E. Krüger, (1998), *Proc. 20th Annual BEMS Meeting, Florida*, S. 217
- [9] J. Schimmelpfeng, H. Dertinger;  
*Bioelectrochem. Bioenerget.* 30 (1993) 143-150
- [10] I. L. Kruglikov, H. Dertinger;  
*Bioelectromagnetics* 15 (1994) 539-547
- [11] J. K. Douglas, L. Wilkens, E. Pantazelou, F. Moss;  
*Nature* 365 (1993) 337-340
- [12] F. Moss, F. Chiou-Tan, R. Klinke;  
*Nature Medicine* 2 (1996) 860-862
- [13] E. G. Jung (Hrsg.):  
*Dermatologie*, (1995), Hippokrates-Verlag Stuttgart
- [14] E. Royer, J. Chaintreul, J. Meynadier, B. Michel, J. J. Guilhou, A. Crastes de Paulet;  
*Dermatologica* 165 (1982) 533-543
- [15] J. J. Voorhees, E. A. Duell, (1975), in: *Advances in Cyclic Nucleotide Research Vol. 5* (Hrsg. Drummond, Greengard, Robison), Raven Press, New York, S. 735-758
- [16] B. Wolf, H. Dertinger, G. Wolf;  
*Akt. Dermatologie* 22 (1996) 94-97
- [17] A. Philipp, G. Wolf, B. Rzany, H. Dertinger, E. G. Jung, (1999), in: *Biologic Effects of Light 1998* (Hrsg. Holick, Jung), Kluver Academic Publishers, Dordrecht, S. 325-330
- [18] P. Bauer, K. Köhne;  
*Biometrics* 50 (1994) 1029-1041;  
*Errata: Biometrics* 52 (1996) 380