

# **Die Wirkung von elektromagnetischen Feldern auf Tendinopathien**

-

**Studie zur Effektanalyse einer singulären Anwendung von  
hochenergetischen gepulsten elektromagnetischen Feldern.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Fachbereich Betriebliches Gesundheitsmanagement

vorgelegt von

Patrick Wilms

aus

Bad Segeberg

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Rüdiger Reer

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Johannes Keller

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Johannes Keller

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Tobias Knopp

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Götz H. Welsch

Datum der mündlichen Prüfung: 02. Juni 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Darstellung der Publikation.....	1
2. Artikel mit Letter of Acceptance.....	12
3. Zusammenfassung.....	22
4. Literaturverzeichnis.....	24
5. Abkürzungsverzeichnis.....	27
6. Abbildungsverzeichnis.....	28
7. Tabellenverzeichnis.....	29
8. Erklärung des Eigenanteils.....	30
9. Eidesstattliche Versicherung.....	31
10. Danksagung.....	32

# 1. Darstellung der Publikation

## Einleitung

Im Praxisalltag sehen wir uns mit der langwierigen und für die Patient belastenden Behandlung von Tendinopathien konfrontiert. Die bisher verfügbaren Behandlungsansätze, wie z.B. orale nichtsteroidale Antirheumatika, physiotherapeutische und physikalische Anwendungen und Orthesen, benötigen oft eine langfristige Therapie [1, 2].

Betrachtet man dabei primär die physikalischen Verfahren zeigen sich insbesondere die Stoßwellentherapie und die Ultraschalltherapie als gut untersuchte Behandlungsansätze. Jedoch ist eine lange Therapiedauer, für Stoßwellen fünf Behandlungen, für Ultraschall 15 Anwendungen, erforderlich um einen messbaren Behandlungseffekt zu erzielen [3–5].

Die Anwendung von gepulsten elektromagnetischen Wellen (PEMF) ist eine weitere physikalische Methode, welche u.a. in der S2k-Leitlinie für Epikondylitis erwähnt wird. Dabei werden Energien von 0,1mT bis 30mT beschrieben [6]. In diesem niedrigenergetischen Bereich sind dabei vier bis fünf Behandlungen über bis zu 90 Tage für einen signifikanten Effekt erforderlich [7]. Dies und die widersprüchliche Studienlage bewirkten, dass für die PEMF-Therapie derzeit keine Empfehlung abgegeben werden konnte. Jedoch ist eine Reevaluation mithilfe neuerer Studien für die Neuauflage der S2k-Leitlinie angestrebt [8].

Durch die Firma Zimmer Medical Systems wurde uns der EmFieldPro Magnetfeldgenerator (Abb. 1) zur Verfügung gestellt. Dieser ist in der Lage PEMF-Applikation mit bis zu 3 Tesla zu erzeugen [9].



Abbildung 1: EmFieldPro Magnetfeldgenerator mit 2 Applikatoren (links); EmFieldPro Bedienelement im Programm 5 (chronischer Schmerz) und einer eingestellten Intensität (26% der Maximalleistung) von 0,78T (rechts).

## Pilotstudie

Auf Grundlage dieser Informationen konzeptionierten wir eine Pilotstudie, in der wir die Wirkung von PEMF-Behandlungen auf Tendinopathien und Rückenschmerzen untersucht haben. Hierbei wurden vier Probanden mit chronischen Schmerzen in der Lumbalregion (cLBP) und 14 Probanden mit Tendinopathien (2x Achillodynie, 9x untere Extremität, 3x Tennisellenbogen) eingeschlossen (Tab. 1).

Tabelle 1: Probandenkollektiv der Pilotstudie. cLBP (chronic lumbal back pain - chronischer lumbaler Rückenschmerz)

	Geschlecht	Alter (Jahre) ± SD	Größe (cm) ± SD	Gewicht (kg) ± SD	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ± SD
cLBP	3w, 1m	56,75 ± 8,9 (51-70)	174 ± 6,4 (168-183)	75,5 ± 10,8 (61-86)	24,9 ± 3,1 (20,4-27,4)
Tendinopathie	5w, 9m	37,4 ± 6,1 (29-51)	178,9 ± 6,2 (160-184)	75,6 ± 12,7 (58-105)	23,6 ± 3,5 (17,9-31,4)

Nach Erhebung einer Base-Line und der einmaligen Anwendung von drei Minuten PEMF erfolgte die Auswertung mittels Druckschmerzschwelle (PPT) und dem CR10-Schmerzscore nach Borg an zwei/vier Messpunkten (Abb. 2) [10].

Measure points Parameters	Pre Before treatment	Post 0 Immediately after treatment	Post 1h One hour after treatment	Post 1d One day after treatment	Post 1 week Seven days after treatment
PPT	X	X	X		
CR10	X	X	X	X	X

Abbildung 2: Messzeitpunkte für die Druckschmerzschwelle PPT und die CR10-Schmerzskala nach Borg

Im Ergebnis zeigte sich hier bei der PPT eine signifikante Zunahme (unmittelbar und nach 1 Stunde) der Druckschmerztoleranz – d.h. Schmerzstatus kurzfristig verbessert (Abb. 3, Tab. 2). Der CR10 Schmerz-Score zeigte sich bereits initial im niedrigen Bereich, d.h. im Mittel ‚moderate‘ Schmerzstärke (cLBP und Tendinopathie) mit – unmittelbar und nach einer

Stunde – signifikanter (bei Tendinopathien) kurzfristiger Reduktion auf ‚leicht bis sehr leicht‘ und dann ein Wiederanstieg im Schmerzstatus ab dem Folgetag (Abb. 4, Tab. 3)

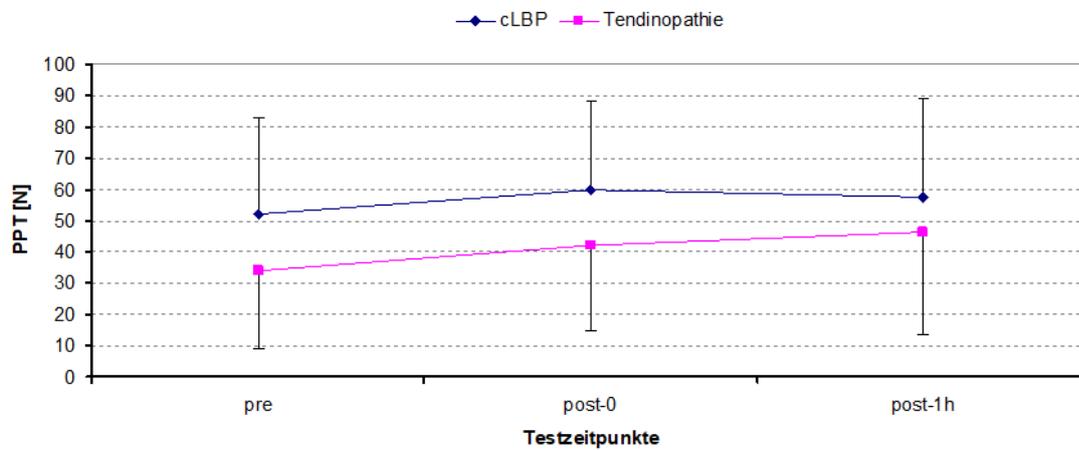


Abbildung 3: Druckschmerzschwellenmessung (PPT) über drei Messzeitpunkte für cLBP (chronic lumbar back pain - chronischer lumbaler Rückenschmerz) und Tendinopathien.

Tabelle 2: Vergleich der mittleren Zunahme der Druckschmerzschwelle in Newton. \*Probandenanzahl zur Berechnung des P-Wertes zu gering.

	Pre – Post 0	Pre – Post 1h
cLBP	$\Delta +8,0N$ $p = n^*$	$\Delta +5,5N$ $p = n^*$
Tendinopathie	$\Delta +7,9N$ $p = 0,005$	$\Delta +12,5N$ $p = 0,004$

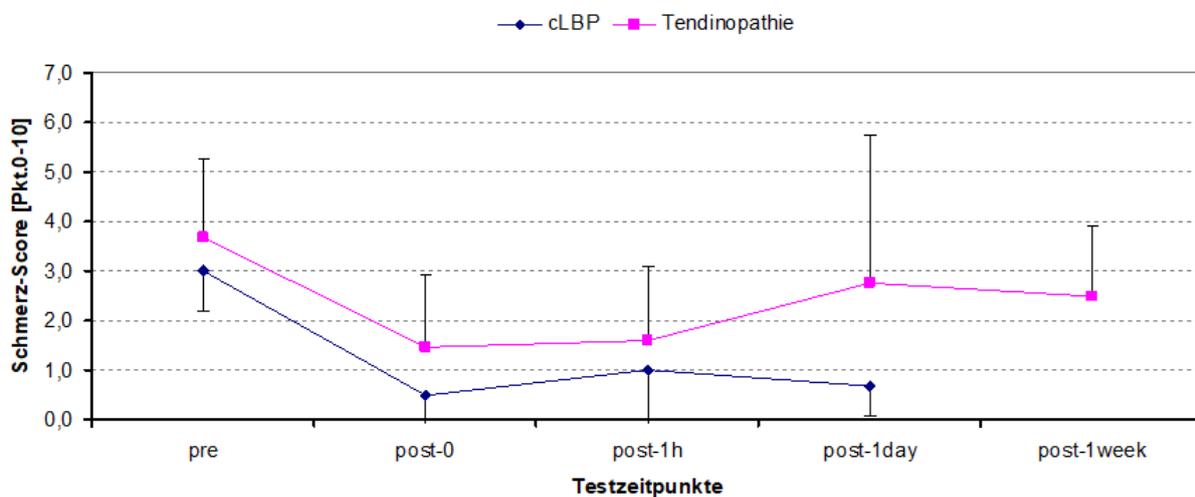


Abbildung 2: Schmerzselbsteinschätzung gemäß CR10 nach Borg

Tabelle 3: Vergleich des mittleren Rückgangs der Schmerzpunkte aus der CR10-Skala. \*Probandenanzahl zur Berechnung des P-Wertes zu gering.

	Pre – Post 0	Pre – Post 1h	Pre – Post 1d	Pre – Post 1 week
cLBP	Δ -2,5 Pkt. p = n*	Δ -2,0 Pkt. p = n*	Δ -2,3 Pkt. p = n*	Δ -2,0 Pkt. p = n*
Tendinopathie	Δ -2,3 Pkt. p = 0,007	Δ -2,2 Pkt. p = 0,005	Δ -0,9 Pkt. p = 0,357	Δ -1,4 Pkt. p = 0,059

Im Ergebnis dieser Ad-hoc-Pilotstudie zeigte sich, dass eine Akut- (post-0) und Kurzzeit-(post-1h) Schmerzremission beobachtbar war. Nach 3-minütiger Anwendung des PEMF-Magnetfeldgenerators zeigte sich aber offenbar kein nachhaltiger Effekt.

Limitiert war diese Pilotstudie durch ihre sehr kleine Stichprobe. Durch die fehlende Compliance der angeworbenen Probanden und daraus resultierend fehlende Daten für die CR10-Skala (in post-1-day & post-1-week Befragungen) wurde eine zusätzliche Datensatz-Reduktion erforderlich.

Zusammenfassend bleibt die Schmerzwahrnehmung ein subjektiver Messparameter und aufgrund des zu kleinen Kollektivs ist keine signifikante Aussage möglich. Sodass wir eine Folgestudie zur Bestätigung der von uns beobachteten Effekte planen. Außerdem suchten wir einen laborchemischen Parameter, um die Wirkung der PEMF-Behandlung zu verifizieren.

### **Konzeptionierung**

Die publizierte Studie wurde als monozentrische klinische Fall-Kontroll-Studie (Verum vs. Placebo) konzipiert. Es erfolgte eine Registrierung der Studie im deutschen Register klinischer Studien (DRKS) unter der Registernummer DRKS00031321.

Es liegt ein positives Ethikvotum der lokalen Ethikkommission des Instituts für Psychologie und Bewegungswissenschaften der Universität Hamburg, unter der Registernummer AZ 2022\_057, vor.

## Hypothesen

Die primäre Hypothese basiert dabei, wie in der Pilotstudie, auf der Schmerzwahrnehmung mittels PPT. Diese Methode hat sich als zuverlässig erwiesen (Intraklassen-Korrelationskoeffizient 0,54 - 0,95), hat eine hohe Re-Test-Wahrscheinlichkeit und wurde in verschiedenen Studien zur Schmerzbeurteilung verwendet [11–13]. Die Durchführung erfolgte mit Hilfe eines Algometers (FDX 100, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA).

Die sekundäre Hypothese basiert auf der Bestimmung von Heat-Shock-Protein 70 (HSP70), als indirekten laborchemischen Parameter zum Nachweis der Wirkung von PEMF auf die Proteinbiosynthese.

Veränderungen der HSP70-Plasmakonzentrationen waren dabei einer von mehreren in Frage kommenden Pathways, dass aufgrund der vorliegenden Literatur ausgewählt wurde. Diese Proteinfamilie mit einem spezifischen Gewicht von 66-78kDa spielen eine wichtige Rolle bei der Faltung, dem Proteintransport über die Zellmembran und bei der Regulation von Entzündungsreaktionen in der Zelle. Dabei zeigen die Proteine einen zellmembranstabilisierenden Effekt, reduzieren die Apoptoserate und schützen so vor Degeneration [14, 15]. Einer der bekanntesten Vertreter der HSP-70-Familie ist das Tumorsupressorgen p53 [16]. Verglichen mit anderen Pathways bietet HSP70 einige entscheidende Vorteile.

1. Der Zusammenhang zwischen Entzündungsreaktionen und der HSP70-Konzentration, sowie die biologischen Prozesse sind gut untersucht und verstanden [17].
2. Ein Nachweis der Anregung der Proteinbiosynthese durch PEMF-Stimulation ist in-vitro bereits erfolgt [18, 19].
3. HSP70 wurde bereits als in-vivo Marker bei Entzündungsreaktionen untersucht und konnte dabei einen guten Effekt als Monitoring-Parameter u.a. bei Multipler Sklerose zeigen [20].
4. HSP70 kann im Plasma gemessen werden und somit durch eine wenig invasive Blutentnahme bestimmt werden.

Die Alternativ zur Verfügung stehenden Parameter wie z.B. die  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalkaskade mit Bindung an Calmodulin [21, 22], die Expression des Adenosin Rezeptors (Type A2A and

A3Ars) [23] und die Stickstoffmonoxid-Signalkaskade [21, 22] konnten ebenfalls einen positiven Effekt unter einer PEMF-Behandlung in-vitro zeigen. Jedoch ist für die Untersuchung dieser Pathways eine invasive Probengewinnung aus dem behandelten Gewebe erforderlich. Aufgrund ethischer Grundsätze mussten diese Signalkaskaden daher verworfen werden.

## Stichprobe

Zur Ermittlung der notwendigen Probandenanzahl führten wir eine Power-Analyse für eine zwei Gruppen mit fünf Messzeitpunkten durch (G\*Power, V.3.1.9.4, Franz Faul, University Kiel, Germany). Hierbei zeigte sich eine minimale Untersuchungsgruppe von 26 Probanden (13 je Gruppe), bei einer mittleren Effektstärke ( $f = 0,25$ ) und einer Power ( $1 - \beta$ ) von 90% mit einem Signifikanzlevel ( $\alpha$ ) von 5%. Aufgrund des aus der Pilotstudie erwarteten hohen Drop-Outs addierten wir 25%, so dass schlussendlich 34 Probanden rekrutiert wurden.

*Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien*

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Schriftliche Einwilligung	Implantate (z.B. Herz o. Gehirnschrittmacher, Endoprothesen, Cochlea Implantate)
Mindestens 18 Jahre alt	Erkrankungen die zu eingeschränkter Schmerzwahrnehmung führen
Diagnostizierte Tendinopathie	Diagnostizierte Krebserkrankungen
Lokalisierbarer Schmerzpunkt	Schwangerschaft

Anschließend erfolgte eine randomisierte Zuordnung mit Hilfe des Research Randomizer, Version 4.0 (Abb. 3).

Es zeigte sich kein Drop-Out in der Verum-Gruppe, jedoch bei vier Probanden der Placebo-Gruppe. Die verbliebenen 30 Probanden zeigten ein mittleres Alter von  $39.8 \pm 18.4$  Jahren, eine mittlere Körpergröße von  $176.1 \pm 8.6$  cm, ein mittleres Körpergewicht von  $72.5 \pm 9.6$  kg und einen mittleren BMI (Body-Mass-Index) von  $23.3 \pm 2.0$  kg/m<sup>2</sup>. Die Erkrankungen wurden gemäß ICD10 (International Classification of Diseases 10th Revision) verschlüsselt.

## Durchführung

Die Behandlungen und Probengewinnungen erfolgten in den Räumlichkeiten des Instituts für Sport- und Bewegungswissenschaften, Turmweg 2, der Universität Hamburg.

Der Ablauf der Behandlung bestand dabei zunächst aus einer kurzen Untersuchung mit Markierung des Druckpunktes und Ermittlung einer Baseline für die PPT, sowie der ersten Blutentnahme.

Vor Beginn der Behandlungen wurden die Ausschlusskriterien erneut überprüft. Die Probanden wurden dann aufgefordert elektronische Geräte, sowie Schlüssel, Kreditkarten und Uhren in ein dafür vorgesehenes Behältnis außerhalb des Wirkungsbereichs des Magnetfeldgenerators abzulegen. Anschließend wurde der zu behandelnde Muskelansatz freigelegt und das Gelenk in eine Neutralposition gebracht. Zuletzt wurde der Applikator aufgelegt. Vor dem Einschalten des Geräts wurden beiden Gruppen folgende Hinweise gegeben:

1. Das Gerät kann unter Umständen leichte Schmerzen erzeugen.
2. Nach Abschalten des Geräts sollen die Patienten noch einen Augenblick in der Position verweilen und dann nur langsam aufstehen, um Kreislaufproblemen vorzubeugen.

Die Probanden der Verum-Gruppe erhielten dabei eine zehnminütige Behandlung mit 0,59 – 0,78 Tesla bei einer Frequenz von 8 – 22 Herz mit dem emFieldPro® Magnetfeldgenerator.

Den Probanden der Placebogruppe wurde einer der beiden Generatorköpfe auf den zu behandelnden Sehnenansatz gelegt. Anschließend wurde der zweite Generatorkopf mit 1% Leistung gestartet, damit das Gerät Geräusche generiert, die denen der Behandlung ähneln.

Im Anschluss erfolgte direkt die nächste Datenerfassung, dann im Abstand von einer Stunde, einem Tag und sieben Tagen.

Am siebten Tag erfolgte nach Datenerfassung zunächst die Aufklärung über die erfolgte Täuschung. Probanden der Placebogruppe erhielten das Angebot sich behandeln zu lassen. Im Anschluss wurden die Probandengelder in Höhe von 50€, für die vollständige Teilnahme, ausgezahlt.

## **Ergebnisse**

In der Ergebnisanalyse ergab sich durch die Inhomogenität des Patientenkollektivs (insbesondere bei den Diagnosen – siehe Tabelle 1 der Originalarbeit auf Seite 15) eine erschwerte Bestimmung der Baseline. Dennoch konnte für die PPT in der rANOVA ein signifikanter Zeiteffekt zwischen den Beurteilungen vor und nach der Intervention der beiden Gruppen ( $p < .001$ ). Für diesen signifikanten PPT-Interaktionseffekt wurde ein Post-hoc-Mehrfachtestverfahren mit Bonferroni-Korrektur berechnet. Hierbei zeigte sich, dass nur für die Verumgruppe signifikante mittlere Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten gab. Die PPT-Ausgangswerte ( $t_0$ ) waren signifikant niedriger als die PPT nach einer Minute ( $t_1$ :  $p < .001$ ), nach einer Stunde ( $t_2$ :  $p < .001$ ), nach einem Tag ( $t_3$ :  $p = .012$ ) und nach einer Woche ( $t_4$ :  $p < .001$ ). Jedoch ergab sich nur eine kleine Effektstärke ( $\eta^2 = .013$ ).

Für die HSP70-Werte konnten keine signifikanten Veränderungen gezeigt werden.

## **Schlussfolgerung**

Diese Studie konnte einen signifikanten Effekt zwischen der PPT und der Zeit aufzeigen. Ein Nachweis des physiologischen Effekts in vivo ist nicht gelungen.

Die Neuauflage der S2k-Leitlinie für Epikondylitis kann mit dieser Studie um ein erstes positives Votum für die Empfehlung einer PEMF-Therapie erweitert werden. Derzeit befindet sich die Leitlinie jedoch trotz Ablauf der Gültigkeit zum 31.12.2023 noch nicht in der Überarbeitung [24].

## **Folgestudien**

Um die Ergebnisse unserer Studie zu verifizieren und den physiologischen Effekt nachzuweisen, befindet sich eine Folgestudie in der Konzeptionierung. Hierfür ist aktuell eine Pilotstudie geplant, deren Finanzierung gerade durch die Firma Zimmer Medical Systems geprüft wird.

Als Patientenkollektiv ist es geplant zwölf Probanden mit Patellaspitzenyndrom (6 Verum vs. 6 Placebo) einzuschleusen. Es werden sechs Behandlungen mit bis zu 24 Messzeitpunkten durchgeführt (Tab. 5). In dieser Pilotstudie sollen mehrere Verfahren auf ihre Nutzbarkeit geprüft werden.

1. MRT vs. Ultraschall: Vor und nach Abschluss aller Behandlungen soll eine MRT-Diagnostik des Knies erfolgen und vor jeder Behandlung und nach Abschluss aller Behandlungen soll eine Ultraschalluntersuchung erfolgen. Hierbei soll insbesondere die Praktikabilität der Testverfahren und praktische Genauigkeit ermittelt werden [25].
2. MikroRNA: Bei MikroRNA handelt es sich um eine nicht kodierende RNA bestehend aus 20-22 Nukleotiden [26]. Sie sind ein wichtiger Genregulator im Sinne eines Gen-Silencing und beeinflussen ca. 30% unserer Gene [27]. Sie sind entscheidend bei Pathologien im Bereich Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel- und Tumorerkrankungen [27, 28]. Es gibt Belege, dass eine Magnetfeldstimulation in vitro eine Induktion der MikroRNA-Produktion erzeugt [29–31]. Da Mikro-RNA ein im Blut nachweisbarer Marker ist und bereits bei Entzündungsreaktionen etabliert wurde, wird gezielt mittels Sequenzierung-Analyse (vier Messzeitpunkte) nach, für in Bindegewebe bekannten, Mikro-RNAs gesucht [32–35]. Sollten sich hier Veränderungen zeigen, soll eine PCR-Analyse zur Quantifizierung der Veränderungen durchgeführt werden.
3. PPT und VISA (Victorian Institute of Sport Assessment)-P-Score: Wie bereits in der Vorstudie wird die PPT als Messparameter herangezogen. Zusätzlich erfolgt eine Befragung mittels VISA-P-Score, ein für Kniesehnenbeschwerde etablierter Fragebogen, mit hohem internen Konsistenzkoeffizienten (0,74) [36] und hoher Re-Test-Wahrscheinlichkeit [37].

Tabelle 5: Zeitplan; \*Zeit nach Behandlung; \*1 Erst nach Sequenz-Analyse; \*2 MRT

Treatment day	Time schedule		Measurements				
	Data collection points		PPT/ VISA-P-Score	PCR * <sup>1</sup>	Sequencing analysis	Ultrasound	MRI
	T0 1	Before treatment	X	X	X	X	X
	T0 2	1min*	X	-	-	-	

Visit 1 – Day 1	T0 3	1h*	X	X	X	-	
	T0 4	1d*	X	X	X	-	
Visit 2 – Day 3	T0 5	Before treatment	X	X	-	X	
	T0 6	1min*	X	-	-	-	
	T0 7	1h*	X	X	-	-	
	T0 8	1d*	X	X	-	-	
Visit 3 – Day 7	T0 9	Before treatment	X	X	-	X	
	T1 0	1min*	X	-	-	-	
	T1 1	1h*	X	X	-	-	
	T1 2	1d*	X	X	-	-	
Visit 4 – Day 10	T1 3	Before treatment	X	X	-	X	
	T1 4	1min*	X	-	-	-	
	T1 5	1h*	X	X	-	-	
	T1 6	1d*	X	X	-	-	
	T1 7	Before treatment	X	X	-	X	

Visit 5 – Day 14	T1 8	1min*	X	-	-	-	
	T1 9	1h*	X	X	-	-	
	T2 0	1d*	X	X	-	-	
Visit 6 – Day 17	T2 1	Before treatment	X	X	-	X	
	T2 2	1min*	X	-	-	-	
	T2 3	1h*	X	X	-	-	
	T2 4	1d*	X	X	X	X	X
Control -Day 31	C	14 days after last treatment	X			X	X
Total – 12 days	24 data collection points	24 measurements	18 measurements	4 measurements	4 measurements	2 measurements	

#### Originalien

Orthopädie  
<https://doi.org/10.1007/s00132-024-04541-3>  
Angenommen: 10. Juli 2024

© The Author(s) 2024



## Die Wirkung von elektromagnetischen Feldern auf Tendinopathien

Studie zur Effektanalyse einer singulären Anwendung von hochenergetischen gepulsten elektromagnetischen Feldern

Patrick Wilms<sup>1</sup> · Jan Schröder<sup>1</sup> · Lorenz Scheit<sup>2</sup> · Rüdiger Reer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Bewegungswissenschaft, Sport- und Bewegungsmedizin, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup>Abteilung I – Innere Medizin, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Hamburg, Deutschland

#### Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Tendinopathien sind Erkrankungen, die häufig eine langfristige Behandlung mit Analgetika, Physiotherapie, Orthesen und Schonung erfordern. Ziel dieser Studie war es, die Wirkung einer einmaligen Anwendung von hochenergetischem PEMF (pulsed electromagnetic field) auf das Schmerzempfinden und unspezifische Entzündungsparameter zu untersuchen.

**Methode:** 34 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einer Verumgruppe (10 min PEMF; 0,78 T) oder einer Placebogruppe (10 min Scheinbehandlung) zugeteilt. Vor und bis zu einer Woche nach der patientenverblindeten Behandlung (t1–t5) wurde der lokale Schmerzzustand (Algometrie) als Druckschmerzschwelle (PPT, pain pressure threshold) ermittelt. Gleichzeitig wurden Hitzeschockprotein 70 (HSP70) Blutkonzentrationen analysiert. Das zweifaktorielle Datenmodell wurde varianzanalytisch ausgewertet (2-way ANOVA). Die Studie wurde als „clinical trial“ registriert (DRKS00031321).

**Ergebnisse:** Nach Randomisierung und Drop-out (Verum  $n = 17$ , Placebo  $n = 13$ ) ergaben Baseline-Analysen keine signifikanten Gruppenunterschiede für PPT ( $p = 0,096$ ) oder HSP70 ( $p = 0,524$ ), oder in Stichprobenmerkmalen ( $p > 0,05$ ). Für die PEMF Gruppe zeigte sich ein signifikant stärkerer Anstieg ( $p = 0,045$ ,  $\eta^2 = 0,013$ ) der Druckschmerzschwelle (PPT: +83 bis + 139%) als für die Placebo Gruppe (PPT: +10 bis + 36%). Für HSP70 zeigten sich keine assoziierten Effekte.

**Schlussfolgerungen:** Eine einmalige Anwendung von hochenergetischem PEMF führte zu einer sofortigen Placebo-Effekt bereinigten Schmerzlinderung über eine Woche bei Tendinopathie-Patienten, aber der vermutete zugrunde liegende HSP70-assoziierte Entzündungsweg konnte nicht bestätigt werden.

#### Schlüsselwörter

Magnetfeldtherapie · Tendinopathie · Schmerz · Druckschmerzschwelle · HSP70

#### Zusatzmaterial online

Zusätzliche Informationen sind in der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00132-024-04541-3>) enthalten.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tendinopathien sind Erkrankungen, die häufig eine langfristige Behandlung mit Schmerzmitteln, Physiotherapie, Orthesen und Schonung erfordern [1]. Die Ursache ist meist eine übermäßige mechanische Belastung. Dies führt zu einer Entzündung des Sehnenansatzes mit Veränderungen der Kollagenstruktur, der Vaskularisierung und der Freiset-

zung von Entzündungsmarkern [1]. Da Tendinopathien dazu neigen, rezidivierend aufzutreten, sind sie für die Patienten belastend. Zu den gerätegestützten Therapiemöglichkeiten gehören heute Elektrotherapie, Schockwellen und die niederenergetische gepulste elektromagnetische Feldtherapie (PEMF).

## Graphic abstract



Die Anwendung der Behandlung mit niederenergetischer PEMF wird derzeit aufgrund der unzureichenden und widersprüchlichen Studienlage nicht empfohlen. Eine Neubewertung auf der Basis neuer Studienergebnisse ist jedoch für die nächste Auflage der deutschen S2k-Leitlinie für Epicondylitis geplant [2]. Die Stärke der in früheren Studien angelegten Magnetfelder reichte von 0,1 mT bis 30 mT [3]. Studien mit hochenergetischen PEMF-Anwendungen liegen noch nicht vor. Auch konnte bisher kein verlässlicher Nachweis der biochemischen Prozesse der PEMF beschrieben werden [4]. Entzündungsparameter wie c-reaktives Protein (CRP), die im klinischen Alltag häufig und kostengünstig eingesetzt werden, haben in Studien bisher keine Effekte gezeigt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die HSP70-Konzentration durch PEMF in vitro beeinflussbar ist [5].

Ziel der Studie war es, die Wirkung von hochenergetischen Magnetfeldern auf die Schmerzwahrnehmung bei lokalen Ent-

zündungsprozessen zu untersuchen, die mit Hilfe der Schmerzdruckschwelle (PPT) quantifiziert wird. Zusätzlich untersuchten wir, ob eine Induktion der HSP70-Synthese als Wirkhinweis auf zellbiologischer DNA-Ebene stattfand.

### Methoden

Diese monozentrische klinische Studie wurde in dem Institut für Sportmedizin der Universität Hamburg durchgeführt. Sie wurde als einfach verblindete, randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) konzipiert, die aus einer Verum- und einer Placebogruppe (Sham, Scheinbehandlung) mit Patienten mit Tendinopathien in verschiedenen anatomischen Regionen bestand. Die Probanden wurden über Aushänge in Hamburger Kliniken und über das Internet rekrutiert. Für beide Gruppen waren fünf Messzeitpunkte für den primären Endpunkt vorgesehen. Die Teilnehmer waren für die Art der Intervention (Verum vs. Sham) verblindet und aufgrund der

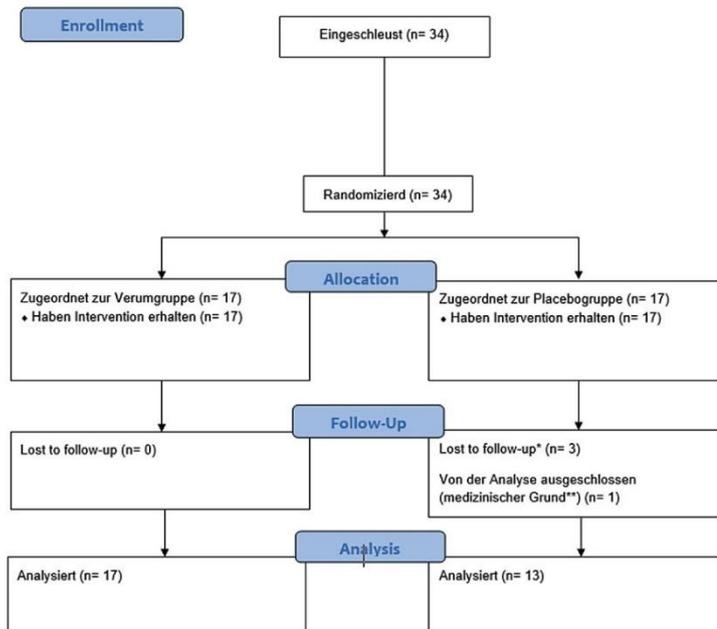
Pseudonymisierung war die statistische Analyse ebenfalls verblindet. Während der 7-tägigen Studie durften keine Schmerzmittel eingenommen werden. Ein Ethikvotum liegt vor (Universität Hamburg, Fakultät für Psychologie und Bewegungswissenschaft – Lokale Ethikkommission, AZ 2022\_057) und die Studie wurde beim DRKS (Deutsches Register für Klinische Studien, DRKS00031321) registriert. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki für die Forschung mit menschlichen Freiwilligen durchgeführt.

### Stichprobe

A priori wurde eine Power-Analyse zur Stichprobengrößenschätzung für ein Datenmodell mit 2 Gruppen und 5 Messzeitpunkten durchgeführt (G\*Power, V.3.1.9.4, Franz Faul, Universität Kiel, Deutschland). Bei einer angestrebten mittleren Effektstärke ( $f = 0,25$ ) und einer Power ( $1-\beta$ ) von 90% bei einem Signifikanzniveau ( $\alpha$ ) von 5% ergab sich eine notwendige Stichprobengröße von 26 Teilnehmern, d.h. 13 Patienten pro Gruppe. In Erwartung eines Drop-outs von mehr als 25% wurden 34 Probanden rekrutiert und nach dem Zufallsprinzip entweder der Verum- oder der Placebogruppe zugewiesen (Research Randomizer, 4.0) (Abb. 1). Die Patientenrekrutierung erfolgte im Zeitraum vom 01.12.2022 bis 18.03.2023.

Für eine Inklusion war die schriftliche Einwilligung, ein Mindestalter von 18 Jahren und die juristische Geschäftsfähigkeit erforderlich. Es musste eine Tendinopathie mit einem genau lokalisierbaren Schmerzpunkt vorliegen. Einschränkungen der Schmerzwahrnehmung, Implantate, Krebs oder Schwangerschaft galten als Ausschlusskriterien.

In der Verum-Gruppe gab es keine Ausfälle ( $n = 17$ ); in der Placebo-Gruppe schieden jedoch vier Personen aus oder mussten ausgeschlossen werden ( $n = 13$ ) (Abb. 1). Die Daten von 30 Teilnehmern konnten der statistischen Analyse zugeführt werden (Alter  $39,8 \pm 18,4$  Jahre, Körpergröße  $176,1 \pm 8,6$  cm, Körpermaße  $72,5 \pm 9,6$  kg, BMI (Body-Mass-Index)  $23,3 \pm 2,0$  kg/m<sup>2</sup>). Die individuellen Erkrankungen wurden nach ICD 10 (International Classification of Diseases 10th Revision) kodiert (Tab. 1).



\* Gemäß Votum der Ethikkommission war ein Rücktritt ohne Angabe von Gründen möglich  
 \*\* Patient mit Polyneuropathie, festgestellt erst nach Abschluss der Behandlung

Abb. 1 ▲ Consort 2010 Flow-Diagramm



Abb. 2 ◀ Algometer: a Wagner FDX 100 Algometer; b Algometer in Benutzung

### Datenerhebung

Der primäre Endpunkt (out-come) war das subjektive Schmerzempfinden, das über die Druckschmerzschwelle (pain pressure threshold, PPT) operationalisiert wurde. Die PPT wurde mit einem Algometer (FDX 100, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA) erfasst (Abb. 2). Diese Methode erwies sich als zuverlässig (Intraklassenkorrelationskoeffizient 0,54–0,95) und wurde bereits in verschie-

denen Studien zur Schmerzbeurteilung eingesetzt [6, 7]. Dabei wird der lokalisierte Schmerzpunkt markiert und nach Auflegen einer Druckplatte wird der Anpressdruck kontinuierlich erhöht, bis der Patient Schmerzen angibt. Das Ergebnis wird in Newton  $\frac{kg \times m}{s^2}$  ausgegeben, dokumentiert und der statistischen Analyse zugeführt.

HSP70 wurde als sekundärer Endpunkt bestimmt. HSP70 (66–78 kDa) spielt eine wichtige Rolle bei der Proteinfaltung

und dem Proteintransport. Auf diese Weise unterdrückt HSP70 Entzündungsreaktionen, wirkt zellstabilisierend, verringert die Apoptoserate und Degeneration [8]. Für die Analyse verwendeten wir den ELISA-Assay HSP2MAG-63K Kit von Merck Millipore nach dem Protokoll des Herstellers (Merck KGaA 2020). Dazu war es notwendig, das Blut zu zentrifugieren und das Serum abzupipettieren. Das Serum wurde dann bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert. Die Proben wurden als Gesamtpaket am Ende der Studie gemeinsam analysiert. Die Analyse erfolgte mit einem Luminex 200 (Merck Millipore).

### Behandlungsintervention

Hochenergetische PEMF wurde mit dem Magnetfeldgenerator emFieldPro® (Zimmer Medical Systems, Neu-Ulm, Deutschland) appliziert (Abb. 3). Der emFieldPro® verfügt über zwei Applikatorköpfe mit unterschiedlichen Durchmessern und erzeugt Magnetfelder mit einer Stärke von bis zu drei Tesla (3 T). Während der Anwendung durchläuft das Gerät verschiedene vorprogrammierte Frequenz- und Intensitätsmuster. Wir wählten ein Programm, das ein Intensitätsniveau von 26 % der maximalen Leistung erzeugt (emFieldPro-Software, Programm Nr. 5). Höhere Energielevel als 26 % wurden in früheren Untersuchungen nicht von allen Probanden toleriert, da sie Schmerzen und starke Muskelzuckungen verursachten. Das hier gewählte Programm erzeugte wiederholt (alle 50,5 Sek.) das in Abb. 3 dargestellte Pulswellenmuster, das eine Leistung von 0,59–0,78 T mit Frequenzen von 8–22 Hz erreichte.

### Experimentelles Protokoll

Nach Überprüfung der Ausschlusskriterien wurde am ersten Tag eine medizinische Untersuchung durchgeführt. Anschließend wurden die anthropometrischen Daten (Tab. 1) erfasst, gefolgt von der ersten PPT-Erhebung und einer Blutentnahme zur Bestimmung der Baseline-Werte des HSP70 (Messzeitpunkt t1). Vor der Anwendung des EmFieldPro®-Magnetfeldgenerators wurden die Probanden beider Gruppen gebeten, elektronische Geräte in einen dafür vorgesehenen Behäl-

Tab. 1 Stichprobe				
	Verum	± SD	Placebo	± SD
Alter (Jahren)	41,5	18,5	37,7	19,4
Größe (cm)	175,7	8,9	176,6	8,8
Gewicht (kg)	71,9	9,4	73,3	10,5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,2	2,2	23,4	2,0
Anzahl (%)	17	(56,7)	13	(43,3)
Frauen (%)	8 von 17	(47,1)	6 von 13	(46,2)
ICD 10 Code				
M62.65 (%)	–	–	1	(7,7)
M67.12 (%)	–	–	1	(7,7)
M67.17 (%)	1	(5,9)	–	–
M70.1 (%)	1	(5,9)	–	–
M72.4 (%)	1	(5,9)	–	–
M75.1 (%)	–	–	1	(7,7)
M76.5 (%)	4	(23,5)	5	(38,5)
M76.6 (%)	3	(17,6)	2	(15,4)
M76.8 (%)	2	(11,8)	1	(7,7)
M77.0 (%)	2	(11,8)	1	(7,7)
M77.1 (%)	2	(11,8)	–	–
M77.9 (%)	1	(5,9)	–	–

Diagnosen: **M62.65** Muskelzerrung; **M67.12** Kontraktur Oberarme; **M67.17** Kontraktur Knöchel/Fuß; **M70.1** Bursitis Hand; **M72.4** Plantar fasciitis rechts; **M75.1** Supraspinatussehnenyndrom; **M76.5** Patellarspitzenyndrom; **M76.6** Achillodynie; **M76.8** Tendonitis quadriceps; **M77.0** Epicondylitis med.; **M77.1** Epicondylitis lat.; **M77.9** Ansatzendinopathie M. sartorius

ter zu legen, und es wurde über mögliches Kribbeln, Muskelzucken oder leichtes Unbehagen aufgeklärt. Die zu behandelnden Regionen wurden entkleidet. Das jeweilige Körperteil wurde in eine neutrale Gelenkposition gebracht. Schließlich wurde der Kopf des Geräts zehn Minuten lang mit Hautkontakt auf die zu behandelnde Stelle aufgesetzt. Die Verumgruppe erhielt eine einzige Sitzung mit magnetischen Impulsen, die vom aktivierten Kopf des Geräts abgegeben wurden, während die Placebogruppe eine Scheinbehandlung (Sham) erhielt, die aus der Applikation eines inaktiven Kopfes bestand, die jedoch durch den räumlich entfernten und aktivierten Applikatorkopf mit den typischen PEMF-Geräuschen begleitet wurde. Nach der 10-minütigen Anwendung wurden die Probanden gebeten, langsam aufzustehen und sich anzuziehen. Anschließend wurden 4 Nachuntersuchungstermine (t2–t5) durchgeführt (■ Abb. 4). Am Ende des letzten Termins erfolgte die persönliche Benachrichtigung der Teilnehmer über die Gruppenzuordnung und die Auszahlung der Aufwandsentschädigung. Probanden, die ursprünglich der Placebogruppe zuge-

ordnet waren, erhielten die Möglichkeit für eine unmittelbar durchzuführende reale Anwendung.

#### Statistische Methoden

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD), bei Illustrationen mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 %CI) beschrieben. Im Falle kategorialer Daten (z.B. Geschlecht oder spezifische Diagnose) wurden absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten beschrieben und Unterschiede in den Stichprobenmerkmalen mittels  $\chi^2$ -basierter Statistiken analysiert, einschließlich Cramer's V (Kontingenzkoeffizient) als Maß für die Effektstärke. Wenn die Normalverteilung nicht bestätigt werden konnte (z.B. für das Alter), wurden die intervallskalierte Daten mit Hilfe nichtparametrischer Verfahren (Mann/Whitney U-Test) analysiert. Da eine Normalverteilung für Größe, Gewicht, BMI und die abhängigen Variablen (PPT und HSP70) angenommen werden durfte, wurden diese Baseline-Datensätze mit dem Student's t-Test auf Gruppenunterschiede geprüft.

Die abhängigen Variablen zur Beschreibung der Interventionseffekte wurden mit einer 2-faktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (2-way rANOVA, allgemeines lineares Modell: 2 Gruppen  $\times$  5 Zeitpunkte) analysiert. Bei signifikanten Effekten wurden post-hoc die Bonferroni-Prozedur adjustierten multiplen Mittelwertsunterschiede geprüft. Die Anwendungsvoraussetzungen (Normalverteilung, Varianzhomogenität) durften nach Prüfung (Shapiro-Wilk-Test, Levene-Test) angenommen werden. Bei Verletzung der Sphäritätsannahme (Mauchly-Test) wurden die p-Werte nach der Greenhouse-Geisser-Korrektur angepasst. Signifikanz wurde bei  $p \leq 0,05$  angenommen. Ein partielles  $\eta^2$  ( $\eta^2_p$ ) von 0,01, 0,06 oder 0,14 deutete auf geringe, moderate, bzw. starke Effekte hin. Die Berechnungen und grafischen Darstellungen wurden mit JASP (V.0.15, JASP Team, Universität Amsterdam, Niederlande) durchgeführt.

#### Ergebnisse

In Folge von Randomisierung und Drop-out ergaben sich zur Baseline-Testung keine signifikanten Stichprobenunterschiede ( $p > 0,05$ ) in der Geschlechterverteilung (Verum 47,1 % Frauen vs. Placebo 46,2 %,  $\chi^2 = 0,002$ ,  $p = 0,961$ ,  $V = 0,009$ ) und in anthropometrischen Daten (mittlerer Altersunterschied 3,8 Jahre,  $U = 89,500$ ,  $p = 0,389$ ; mittlerer Größenunterschied 0,91 cm,  $t = 0,278$ ,  $p = 0,783$ ; mittlerer Gewichtsunterschied 1,425 kg,  $t = 0,390$ ,  $p = 0,700$ ; mittlerer BMI-Unterschied 0,005 kg/m<sup>2</sup>,  $t = 0,006$ ,  $p = 0,995$ ) (■ Tab. 1). Das galt auch für die Häufigkeitsverteilung der Schmerzsyndrome, insbesondere des Patellaspitzenyndroms (M76.5) als möglichem Confounder ( $\chi^2 = 1,697$ ,  $p = 0,193$ ). Gruppenunterschiede zur Baseline Testung oder im Vergleich zu anderen Diagnosen waren nicht signifikant ( $t = 0,864$ ,  $p = 0,395$ ), obwohl oberflächlich ein Gruppenmittelwertunterschied von 5,39 N vorlag (M76.5-Fälle 32,01  $\pm$  18,97 N vs. Nicht-M76.5-Fälle 26,63  $\pm$  14,53 N).

Trotz deskriptiv beobachtbarer Unterschiede – insbesondere bei PPT – unterschieden sich die Baselinewerte zwischen Verum- und Placebogruppe für PPT ( $t = 1,724$ ,  $p = 0,096$ ) und HSP70 ( $t = 0,646$ ,  $p = 0,524$ ) nicht signifikant.

	Gruppe	t1	t2	t3	t4	t5	Gruppe	Zeit	Gruppe × Zeit
		base ± SD (95 % CI)	1 min ± SD (95 % CI)	1 h ± SD (95 % CI)	1 Tag ± SD (95 % CI)	1 Woche ± SD (95 % CI)			
PPT (N)	Placebo	34,0 ± 17,5 (24,3–43,7)	42,1 ± 23,6 (29,0–55,2)	43,0 ± 28,7 (27,0–58,9)	37,5 ± 19 (27,0–48,0)	44,3 ± 24,6 (30,7–58,0)	0,791	< 0,001	0,045
	Verum	24,2 ± 13,8 (17,5–30,9)	45,8 ± 19,3 (36,4–55,1)	45,6 ± 21,6 (35,1–56,0)	35,7 ± 17,2 (27,4–44,0)	40,2 ± 21,9 (29,6–50,8)			
HSP70 (ng/ml)	Placebo	17,8 ± 8,3 (13,2–22,5)	–	14,4 ± 5,1 (11,6–17,2)	23,3 ± 34,1 (4,4–42,2)	10,8 ± 2,9 (9,2–12,4)	0,504	0,204	0,386
	Verum	16,1 ± 5,9 (13,2–19,1)	–	16,4 ± 10,8 (10,9–21,8)	14,7 ± 12,4 (8,5–20,8)	11,7 ± 8,0 (7,8–15,7)			

Die 2-way rANOVA ergab keine signifikanten Gruppeneffekte (between subjects), d.h. der Faktor Gruppe (Verum vs. Placebo) unter Einbeziehung aller Messzeitpunkte (t1–t5) unterschied sich weder für PPT ( $p = 0,791$ ) noch für HSP70 ( $p = 0,504$ ) signifikant (■ Tab. 2).

Für die PPT ergab die rANOVA jedoch einen signifikanten Zeiteffekt zwischen den Bewertungen vor (t1) und nach der Intervention (t2–t5) ( $p < 0,001$ ), während das nicht für HSP70 galt ( $p = 0,204$ ) (■ Tab. 2).

Die Veränderungen der PPT nach der Intervention waren für die Verumgruppe signifikant größer als für die Placebogruppe ( $p = 0,045$ ), auch wenn dieser Unterschied lediglich eine moderate Effektstärke aufwies ( $\eta^2 p = 0,013$ ). Post-hoc Analysen separat für die Verumgruppe ergaben, dass die Baseline PPT Werte (t1) signifikant kleiner waren als 1 min (t2:  $p < 0,001$ ), als 1 h (t3:  $p < 0,001$ ), als 1 Tag (t4:  $p = 0,012$ ) und als 1 Woche (t5:  $p < 0,001$ ) nach der Intervention. Dieser Interaktionseffekt war für HSP70 nicht signifikant ( $p = 0,386$ ) (■ Tab. 2).

Der gruppenspezifische Unterschied in den postinterventionellen PPT Anstiegen kann durch die relativen Veränderungen (%) zu den Zeitpunkten t2–t5 illustriert werden (■ Abb. 5). Unmittelbar nach der Intervention (t2) erhöhte sich die PPT in der Verumgruppe um 139,3%, in der Placebogruppe lediglich um 18,8%. Diese Unterschiede konnten auch für die nachfolgenden Zeitpunkte bestätigt werden (t3: Verum 135,6% vs. Placebo 19,1%; t4: Verum 83,3% vs. Placebo 10,3%; t5: Verum 107,3% vs. Placebo 35,7%) (■ Abb. 5).

## Diskussion

Ziel dieser klinischen Studie war es, die Wirkung einer einzigen zehnmütigen Sitzung mit hochenergetischem PEMF auf die Schmerzwahrnehmung und HSP70-Veränderungen bei Patienten mit Tendinopathien zu untersuchen. Ohne dass Baseline-Werte zwischen PEMF und Placebogruppe signifikant unterschiedlich waren, fanden wir als Hauptergebnis einen signifikanten Interaktionseffekt für die Schmerzwahrnehmung, der auf eine sofortige und für eine Woche nachhaltige Schmerzlinderung in der Verumgruppe hinwies (83 bis 139%), während der Placeboeffekt deutlich geringer war (10 bis 36%). Veränderungen im HSP70 konnten nicht nachgewiesen werden.

Nach Wissen der Autoren ist dieses der erste verblindete RCT mit hochenergetischen PEMF-Anwendungen bei Tendinopathien, in der die Auswirkungen auf Schmerzwahrnehmung und Veränderungen von HSP70 untersucht wurden.

Obwohl keine signifikanten Baseline Gruppenunterschiede beobachtet wurden, soll die Stichprobenheterogenität problematisiert werden. Eine mögliche Ursache für interindividuelle Variationen in der PPT vor der Intervention liegt in der Lokalisation der Druckschmerzwahrnehmung, die z.B. an Knochenpunkten mit nur dünnen Weichteilschichten verstärkt ist. Eine Studie von Melia et al. konnte zeigen, dass diese Spitzendrücke für die Schmerzwahrnehmung relevant sind [9]. Ein Einfluss von Alter, Geschlecht oder anthropometrischen Merkmalen sollte die Ergebnisse jedoch nicht beeinflusst haben [9].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015, in der die Wirkung von physiotherapeutischen Übungen untersucht wurde, ergab eine Schmerzreduktion von 50–66% (Placebo 24,5%) nach einem Behandlungszyklus von mehreren Sitzungen [10]. Bei unserer Intervention – singuläre 10-minütige PEMF-Sitzung – erhöhte sich die Druckschmerzschwelle unmittelbar (t2) um 138,3% und war nach einer Woche (t5) immer noch um 107,3% über dem Baseline Niveau. Der Placeboeffekt ergab eine Reduktion der Schmerzwahrnehmung um 18,8% (t2), bzw. 35,7% (t5). Die Placeboeffekte dieser physikalischen Therapieintervention lagen damit im Rahmen früherer klinischer Studien [10, 11].

Die unmittelbaren Effekte müssen exponiert diskutiert werden, da das PEMF-Magnetfeld einen spürbaren elektrischen Induktionsstrom erzeugt, welcher als potenzielle Nebenwirkung einen „elektrotherapeutischen“ Ansatz hätte. Somit sollten elektrotherapeutische Mechanismen als zusätzliche Quelle zur Erklärung der klinischen schmerzlindernden Wirkung in Betracht gezogen werden [12]. In einer Übersichtsarbeit wurden jedoch keine länger anhaltenden signifikanten schmerzlindernden Effekte für Elektrostimulationstherapieansätze berichtet [13].

Dies lässt den Schluss zu, dass die Schmerzlinderung eine Woche nach der hochenergetischen PEMF-Anwendung (107,3% Schmerzreduktion) in der vorliegenden Untersuchung wahrscheinlich nicht auf die Induktionsstromwirkung zurückzuführen ist.

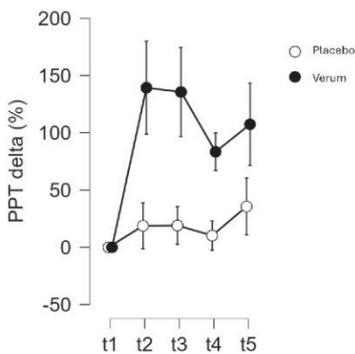
Es bleibt spekulativ, ob dieser schmerzreduzierenden Effekte bei regelmäßiger Wiederholung der Behandlung stärker ausgefallen wäre. Summationseffekte wurden für mehrere andere therapeutische Anwendungen berichtet. Für TENS-Geräte wurde eine Behandlungsdauer von



**Abb. 3** ▲ emFieldPro®: a Programm Nr. 5 (Zimmer Medical System); b emFieldPro® Magnet-Field-Generator mit zwei Applikatoren; c emFieldPro® in Benutzung; d Display Einstellungen emFieldPro®

Messpunkte Parameter	t1 (Baseline) Vor Behandlung	t2 (1min) Unmittelbar nach Behandlung	t3 (1 hour) Eine Stunde nach Behandlung	t4 (1 day) Ein Tag nach Behandlung	t5 (1 week) Sieben Tage nach Behandlung
PPT	X	➔ X	➔ X	➔ X	➔ X
HSP 70	X	➔ X		➔ X	➔ X

**Abb. 4** ▲ Studiendesign



**Abb. 5** ▲ Relative Veränderungen (%) der Druckschmerzschwelle (PPT) von der Baseline (t1) im Verlauf (t2 post-1 min, t3 post-1 h, t4 post-1 day, t5 post-1 week)

4–90 Tagen mit ein bis vier Anwendungen pro Tag untersucht [12]. Bei der Ultraschalltherapie wurden drei bis 15 Anwendungen über vier bis 21 Tage beobachtet [14]. Bei der extrakorporalen Stoßwellentherapie wurden eine bis fünf Anwendungen analysiert [15]. In Studien über niederenergetischen PEMF wurden Behandlungen mit drei (15–20 min pro Behandlung) oder mehr Sitzungen durchgeführt [16, 17]. Im Gegensatz dazu konnten wir mit einer einzigen 10-minütigen Behandlung eine sofortige Schmerzreduktion für bis zu einer Woche zeigen.

Neben den klinischen Auswirkungen auf die Schmerzlinderung wurden verschiedene Signalkaskaden für die Wirkung von Magnetfeldern auf Zellen untersucht. So konnte gezeigt werden, dass die Anwendung eines Magnetfeldes in Zellkulturen eine erhöhte Bindung von

Ca<sup>2+</sup> an Calmodulin (CaM) bewirkt. Dies führte zu einer Vielzahl von nachgeschalteten Signalwegen, die mit Stoffwechsel, Entzündung, Apoptose, Gefäßtonus und anderen Bereichen zusammenhängen [18, 19]. Eine weitere Wirkung von Magnetfeldern bezieht sich auf die erhöhte Expression von Adenosinrezeptoren (Typ A2A und A3Ars) auf der Zellmembran [20]. Beide Signalkaskaden können jedoch nur in vitro oder durch die Untersuchung von Gewebeproben nachgewiesen werden.

Um die biologischen Vorgänge nach einer Gewebestimulation mit hochenergetischen PEMF besser zu verstehen, wurde HSP70 als unspezifischen Entzündungsparameter bestimmt werden. Die Stimulation von HSP70 durch Magnetfelder wurde in vitro beschrieben [5]. HSP70 wird bereits als Marker für Entzündungsprozesse in-vivo verwendet (z.B. bei akuten For-

men der Multiplen Sklerose) [21]. HSP70 wurde für lokale Entzündungsreaktionen bisher jedoch nicht als Entzündungsindikator verwendet. In der vorliegenden Studie beobachteten wir einen Rückgang von HSP70 um durchschnittlich  $-11,5\%$  in unserer Verumgruppe und einen Rückgang von durchschnittlich  $-9\%$  in der Placebogruppe, wobei weder ein signifikanter Zeiteffekt noch eine signifikante Interaktion nachgewiesen werden konnte (Tab. 2). Daher müssen wir schlussfolgern, dass die hochenergetische PEMF-Anwendung den HSP70-Stoffwechsel in unseren Studien-Setting nicht beeinflusst. Eine hypothetische Vermittlerrolle von HSP70 im Umfeld von Schmerzlinderung und Entzündungsprozessen konnte somit nicht bestätigt werden.

Unsere Studie hat Stärken und Schwächen. Stärken sind sicherlich das verblindete und randomisiert-kontrollierte Studiendesign mit einer eleganten Sham-(Placebo)Behandlung, die Originalität der Forschungsthematik und die apparative Umsetzung der subjektiven Schmerzempfindlichkeitsdiagnostik für lokale Tenderpoints. Die Algometrie ist für genau lokalisierte Tendinopathien wesentlich sensitiver ist als herkömmliche Schmerzskalen.

Die heterogene Stichprobe mit unterschiedlichen Diagnosen bei den inkludierten Schmerzpatienten impliziert jedoch Verzerrungsrisiken. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass verschiedene Tendinopathien auch mit unterschiedlichen Heilungs- oder Schmerzlinderungsmustern assoziiert sind. Dieser Bias könnte unsere Ergebnisse beeinträchtigt haben.

## Ausblick

Zum Nachweis möglicher biologischen Mechanismen sind weitere Arbeiten notwendig. Daneben sollten kumulierte Stimuli (über mehrere Tage) in der zukünftigen Arbeiten evaluiert werden.

### Fazit für die Praxis

- Interaktionseffekt-Analysen ergaben eine signifikante Schmerzreduktion in der Verumgruppe.
- Veränderungen des HSP70-Spiegels konnten nicht beobachtet werden.
- Hochenergetische PEMF-Anwendungen sind wahrscheinlich für eine wirksame Behandlung von Tendinopathien geeignet

## The effect of electromagnetic fields on tendinopathies. Study on the effect analysis of a singular application of high-energy pulsed electromagnetic fields

**Objective:** Tendinopathies are diseases that often entail long-term treatment consisting of analgesics, physiotherapy, orthotics, and sparing. The aim of this study was to investigate the effect of a single application of a high-energy PEMF (pulsed electromagnetic field) on pain perception and blood born inflammation parameters.

**Methods:** 34 patients were randomly assigned to a verum group (10 min PEMF, 0,78 T) or a placebo group (10 min sham condition). Prior to and up to one week after the patient blinded treatment (t1–t5), local pain state was assessed by means of algometry as pain pressure threshold (PPT). Accordingly, heat-shock protein 70 (HSP70) levels were analysed. Statistical analyses included 2-way ANOVA ( $2 \times 5$ ). The clinical trial was registered (DRKS00031321).

**Results:** After randomization and drop-out (verum  $n = 17$ , placebo  $n = 13$ ) baseline-analyses did not reveal significant between-group differences for PPT ( $p = 0,096$ ), for HSP70 ( $p = 0,524$ ), or any other sample characteristics ( $p > 0,05$ ). Pain reduction during one week of observation showed to be significantly higher ( $p = 0,045$ ,  $\eta^2 = 0,013$ ) for the PEMF group (PPT:  $+83$  bis  $+139\%$ ) compared to the placebo group (PPT:  $+10$  bis  $+36\%$ ). There were no HSP70 associated effects.

**Conclusions:** A single bout of high energy PEMF led to an immediate pain relief in tendinopathy patients lasting at least for one week, but the hypothesized underlying HSP70 associated inflammatory pathway could not be confirmed.

### Keywords

Magnetic field therapy · Tendinopathy · Pain · Pain pressure threshold · HSP70

### Korrespondenzadresse



**Patrick Wilms**

Institut für Bewegungswissenschaft, Sport- und Bewegungsmedizin, Universität Hamburg  
Turmweg 2, 20148 Hamburg, Deutschland  
patrick.wilms@uni-hamburg.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. Wilms, J. Schröder, L. Scheit und R. Reer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K et al (2021) Tendinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 7:1. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00234-1>
2. Tischer T (2019) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie S2k – Epicondylarpathia radialis humeri

3. Pasek J, Pasek T, Sieroń-Stoltny K et al (2016) Electromagnetic fields in medicine—The state of art. *Electromagn Biol Med* 35:170–175. <https://doi.org/10.3109/15368378.2015.1048549>
4. Lee S-K, Park S, Gimm Y-M et al (2014) Extremely low frequency magnetic fields induce spermatogenic germ cell apoptosis: possible mechanism. *Biomed Res Int* 2014:567183. <https://doi.org/10.1155/2014/567183>
5. Rodríguez de la Fuente AO, Alcocer-González JM, Heredia-Rojas AJ et al (2009) Effect of 60 Hz electromagnetic fields on the activity of hsp70 promoter: An in vitro study. *Cell Biol Int* 33:419–423. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2008.09.014>
6. Schneebeil A, Falla D, Clijns R et al (2020) Myotonometry for the evaluation of Achilles tendon mechanical properties: a reliability and construct validity study. *BMJ Open Sport Exerc Med* 6:e726. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000726>
7. Gervasi M, Barbieri E, Capparucci I et al (2021) Treatment of Achilles Tendinopathy in Recreational Runners with Peritendinous Hyaluronic Acid Injections: A Viscoelastometric, Functional, and Biochemical Pilot Study. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm10071397>
8. Gaynora JS, Hagberg S, Gurfel BT Veterinary applications of pulsed electromagnetic field therapy <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.05.005>
9. Melia M, Geissler B, König J et al (2019) Pressure pain thresholds: Subject factors and the meaning of peak pressures. *Eur J Pain* 23:167–182. <https://doi.org/10.1002/ejp.1298>
10. Weber C, Thai V, Neuheuser K et al (2015) Efficacy of physical therapy for the treatment of lateral epicondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 16:223. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0665-4>
11. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC (2010) Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD3974. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003974.pub3>
12. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE (2017) Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD11976. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011976.pub2>
13. Rushton DN (2002) Electrical stimulation in the treatment of pain. *Disabil Rehabil* 24:407–415. <https://doi.org/10.1080/09638280110108832>
14. Yalvaç B, Mesci N, Geler Külcü D et al (2018) Comparison of ultrasound and extracorporeal shock wave therapy in lateral epicondylitis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 52:357–362. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2018.06.004>
15. van Leeuwen MT, Zwerver J, van den Akker-Scheek I (2009) Extracorporeal shockwave therapy for patellar tendinopathy: a review of the literature. *Br J Sports Med* 43:163–168. <https://doi.org/10.1136/bjsem.2008.050740>
16. Giovale M, Novelli L, Persico L et al (2022) Low-energy Pulsed Electromagnetic Field Therapy Reduces Pain in Fibromyalgia: A Randomized Single-blind Controlled Pilot Study. *Rheumatol Immunol Res* 3:77–83. <https://doi.org/10.2478/ri-2022-0013>
17. Elshawi AM, Hamada HA, Mosaad D et al (2019) Effect of pulsed electromagnetic field on nonspecific low back pain patients: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther* 23:244–249. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.08.004>
18. Brighton CT, Wang W, Seldes R et al (2001) Signal transduction in electrically stimulated bone cells. *J Bone Joint Surg Am* 83:1514–1523. <https://doi.org/10.2106/0004623-200110000-00009>
19. Pilla A, Fitzsimmons R, Muehsam D et al (2011) Electromagnetic fields as first messenger in biological signaling: Application to calmodulin-dependent signaling in tissue repair. *Biochim Biophys Acta* 1810:1236–1245. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.10.001>
20. Varani K, Vincenzi F, Ravani A et al (2017) Adenosine Receptors as a Biological Pathway for the Anti-Inflammatory and Beneficial Effects of Low Frequency Low Energy Pulsed Electromagnetic Fields. *Mediators Inflamm* 2017:2740963. <https://doi.org/10.1155/2017/2740963>
21. Cwiklinska H, Mycko MP, Szymanska B et al (2010) Aberrant stress-induced Hsp70 expression in immune cells in multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 88:3102–3110. <https://doi.org/10.1002/jnr.22476>

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

**Date:** 03 Jul 2024  
**To:** "Patrick Wilms" patrick.wilms@uni-hamburg.de  
**cc:** sabine.ehlenbeck@springer.com  
**From:** "Rüdiger von Eisenhart-Rothe" eisenhart@tum.de  
**Subject:** Your Submission DEOR-D-24-00040

Sehr geehrte/r Frau/Herr Mr Wilms,

ich freue mich, Ihnen mitteilen zu können, dass Ihr Manuskript "Die Wirkung von elektromagnetischen Feldern auf Tendinopathien

-

Studie zur Effektanalyse einer singulären Anwendung von hochenergetischen gepulsten elektromagnetischen Feldern" zur Veröffentlichung in Die Orthopädie angenommen wurde.

Bitte korrigieren Sie noch die kleinen Anmerkungen des Reviewers.

Die Redaktion wird Sie ggf. noch einmal kontaktieren, um weitere Fragen zum Manuskript und zu Abdruckgenehmigungen zu klären.

Sie erhalten vor Drucklegung noch einmal einen Proof zur finalen Korrektur und Freigabe Ihres Beitrags.

Herzlichen Dank für die Einreichung Ihrer Arbeit!

Mit freundlichen Grüßen,

Rüdiger von Eisenhart-Rothe, M.D.  
Editor in Chief  
Die Orthopädie

Reviewer #1: Zielsetzung des Artikels:

Darstellung der Wirkung einer einmaligen Anwendung von hochenergetisch gepulsten Magnetfeldern auf das Schmerzempfinden und unspezifische Entzündungsparameter bei Tendinopathien

Methode:

34 Patienten, Aufteilung in Verum-Gruppe (10 Minuten PEMF) oder Placebo Gruppe (10 Minuten Scheinbehandlung). Messzeitpunkte vor dem Eingriff und bis zu einer Woche nach den Eingriffen. Wurden der lokale Schmerzzustand als Druckschmerzschwelle sowie das Hitzeschocprotein 70 im Blut.

Ergebnisse:

In der Baseline bei beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Signifikant stärkere Anstieg der Druckschmerzschwelle bei der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Kein Effekt bezüglich des Hitzeschocproteins. Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass der vermutete zugrunde liegende Entzündungsweg über HSP70 nicht bestätigt werden konnte, jedoch eine einmalige Anwendung von PEMF zu einer Schmerzlinderung führte - placebobereinigt.

Beurteilung:

Der methodische Aufbau und die Durchführung der Studie ist wissenschaftlich korrekt und nachvollziehbar. Die Diskussion ist umfangreich, dem Thema angemessen, strukturiert und nachvollziehbar.

Fazit:

Sehr guter Beitrag

Minimale grammatikalische Korrekturen erforderlich:

Zeile 28: HSP70-Synthese

Zeile 180: Baseline-Werte

Zeile 205: Satzbau: "erzeugt" verschieben nach "Induktionsstrom"

Zeile 248: Sham- (Placebo-) Behandlung

-----  
Dear Mr Wilms,

We are pleased to inform you that your manuscript, "Die Wirkung von elektromagnetischen Feldern auf Tendinopathien

-

Studie zur Effektanalyse einer singulären Anwendung von hochenergetischen gepulsten elektromagnetischen Feldern", has been accepted for publication in Die Orthopädie.

Please remember to quote the manuscript number, DEOR-D-24-00040, whenever inquiring about your manuscript.

With kind regards,

Rüdiger von Eisenhart-Rothe, M.D.  
Editor in Chief

Die Orthopädie

COMMENTS TO THE AUTHOR:

Reviewer #1: Zielsetzung des Artikels:

Darstellung der Wirkung einer einmaligen Anwendung von hochenergetisch gepulsten Magnetfeldern auf das Schmerzempfinden und unspezifische Entzündungsparameter bei Tendinopathien

Methode:

34 Patienten, Aufteilung in Verum-Gruppe (10 Minuten PEMF) oder Placebo Gruppe (10 Minuten Scheinbehandlung). Messzeitpunkte vor dem Eingriff und bis zu einer Woche nach den Eingriffen. Wurden der lokale Schmerzzustand als Druckschmerzschwelle sowie das Hitzeschocprotein 70 im Blut.

Ergebnisse:

In der Baseline bei beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Signifikant stärkere Anstieg der Druckschmerzschwelle bei der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Kein Effekt bezüglich des Hitzeschocproteins. Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass der vermutete zugrunde liegende Entzündungsweg über HSP70 nicht bestätigt werden konnte, jedoch eine einmalige Anwendung von PEMF zu einer Schmerzänderung führte - placebobereinigt.

Beurteilung:

Der methodische Aufbau und die Durchführung der Studie ist wissenschaftlich korrekt und nachvollziehbar. Die Diskussion ist umfangreich, dem Thema angemessen, strukturiert und nachvollziehbar.

Fazit:

Sehr guter Beitrag

Minimale grammatikalische Korrekturen erforderlich:

Zeile 28: HSP70-Synthese

Zeile 180: Baseline-Werte

Zeile 205: Satzbau: "erzeugt" verschieben nach "Induktionsstrom"

Zeile 248: Sham- (Placebo-) Behandlung

—

\*\*\*\*\*

**Authors may need to take specific actions to achieve compliance with funder and institutional open access mandates.** If your research is supported by a funder that requires immediate open access (e.g. according to Plan S principles) then you should select the gold OA route, and we will direct you to the compliant route where possible. For authors selecting the subscription publication route our standard licensing terms will need to be accepted, including our self-archiving policies. Those standard licensing terms will supersede any other terms that the author or any third party may assert apply to any version of the manuscript.

[Find out more about compliance](#)

This letter contains confidential information, is for your own use, and should not be forwarded to third parties.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/deor/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

### 3. Zusammenfassung

Zielsetzung: Tendinopathien sind Erkrankungen, die häufig eine langfristige Behandlung mit Analgetika, Physiotherapie, Orthesen und Dehnübungen erfordern. Ziel dieser Studie war es, die Wirkung einer einmaligen Anwendung von hochenergetischem PEMF auf das Schmerzempfinden und spezifische Entzündungsparameter zu untersuchen. Methode: 34 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einer Verumgruppe (10 min PEMF, 0,78T) oder einer Placebogruppe (10 min Scheinbehandlung) zugeteilt. Vor und nach der patientenverblindeten Behandlung wurde der lokale Schmerzzustand mittels Algometrie als Schmerzdruckschwelle (PPT) ermittelt. Außerdem wurden die Spiegel des Hitzeschockproteins 70 (HSP70) analysiert, das einen experimentellen unspezifischen und unselektiven Entzündungsparameter darstellt. Diese Studie wurde beim DRKS angemeldet (DRKS00031321, registriert am 21.02.2023). Ergebnisse: Nach Randomisierung und einem asymmetrischen Drop-out (Verum n=17, Placebo n=13) ergaben Baseline-Analysen keine signifikanten Gruppenunterschiede für PPT ( $p=.096$ ) oder HSP70 ( $p=.524$ ). Ein signifikanter Interaktionseffekt mit dem Anstieg der PPT ( $p=.045$ ,  $\eta^2=.013$ ) konnte nur für die Verumgruppe beobachtet werden. Es gab keine HSP70-assoziierten Effekte. Schlussfolgerungen: Eine einmalige Anwendung von hochenergetischem PEMF führte zu einer sofortigen Schmerzlinderung bei Tendinopathie-Patienten, die mindestens eine Woche lang anhielt, aber der vermutete zugrundeliegende HSP70-assoziierte Entzündungspfad konnte nicht bestätigt werden.

Objective: Tendinopathies are diseases that often entail long-term treatment consisting of analgesics, physiotherapy, orthotics, and sparing. The aim of this study was to investigate the effect of a single application of a high-energy PEMF on pain perception and blood born inflammation parameters. Methods: 34 patients were randomly assigned to a verum group (10 min PEMF, 0,78T) or a placebo group (10 min sham condition). Prior to and after the patient blinded treatment, local pain state was assessed by means of algometry as pain pressure threshold (PPT). Accordingly, heat-shock protein 70 (HSP70) levels were analysed representing an experimental unspecific and unselective inflammation parameter. This study was registered at the DRKS (DRKS00031321, registered 21.02.2023). Results: After randomization and an asymmetric drop-out (verum n=17, placebo n=13) baseline-analyses

did not reveal significant group differences for PPT ( $p=.096$ ) or HSP70 ( $p=.524$ ). A significant interaction effect with increase in PPT ( $p=.045$ ,  $\eta^2=.013$ ) could only be observed for the verum group. There were no HSP70 associated effects. Conclusions: A single bout of high energy PEMF led to an immediate pain relief in tendinopathy patients lasting at least for one week, but the hypothesized underlying HSP70 associated inflammatory pathway could not be confirmed.

#### 4. Literaturverzeichnis (Manteltext)

Literatur, die in der Publikation genutzt wurde, wird hier nur so weit aufgeführt, wie sie im Manteltext erneut angeführt wurde.

## References

1. Cook JL, Rio E, Purdam CR et al. (2016) Revisiting the continuum model of tendon pathology: what is its merit in clinical practice and research? *Br J Sports Med* 50:1187–1191. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095422>
2. Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K et al. (2021) Tendinopathy. *Nature Reviews Disease Primers* 7:1. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00234-1>
3. Yalvaç B, Mesci N, Geler Külcü D et al. (2018) Comparison of ultrasound and extracorporeal shock wave therapy in lateral epicondylitis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 52:357–362. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2018.06.004>
4. Aiyer R, Noori SA, Chang K-V et al. (2020) Therapeutic Ultrasound for Chronic Pain Management in Joints: A Systematic Review. *Pain Med* 21:1437–1448. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz102>
5. van Leeuwen MT, Zwerver J, van den Akker-Scheek I (2009) Extracorporeal shockwave therapy for patellar tendinopathy: a review of the literature. *Br J Sports Med* 43:163–168. <https://doi.org/10.1136/bjsem.2008.050740>
6. Pasek J, Pasek T, Sieroń-Stożny K et al. (2016) Electromagnetic fields in medicine - The state of art. *Electromagn Biol Med* 35:170–175. <https://doi.org/10.3109/15368378.2015.1048549>
7. Gibson W, Wand BM, Meads C et al. (2019) Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD011890. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011890.pub2>
8. Tischer T. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie S2k - Epicondylitis radialis humeri 2019
9. Zimmer Medizin Systeme EmFieldPro Fibel. <https://www.zimmer.de/produkte/physikalische-therapie/hochenergie-induktionstherapie/emfieldpro/>. Accessed 18 Mar 2023
10. Borg G (1998) Borg's Perceived Exertion And Pain Scales
11. Reddy R (2017) Effect of pulsed electromagnetic field therapy on pain, pressure pain threshold, and pain-free grip strength in participants with lateral epicondylitis. *Saudi Journal of Sports Medicine* 17:93–96. [https://doi.org/10.4103/sjsem.sjsem\\_16\\_17](https://doi.org/10.4103/sjsem.sjsem_16_17)
12. Morgan GE, Martin R, Williams L et al. (2018) Objective assessment of stiffness in Achilles tendinopathy: a novel approach using the MyotonPRO. *BMJ Open Sport Exerc Med* 4:e000446. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2018-000446>
13. Schneebeli A, Falla D, Clijsen R et al. (2020) Myotonometry for the evaluation of Achilles tendon mechanical properties: a reliability and construct validity study. *BMJ Open Sport Exerc Med* 6:e000726. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000726>
14. Tavaría M, Gabriele T, Kola Ismail, Anderson RL (1996) A hitchhiker's guide to the human HSP 70 family. *Cell Stress & Chaperones*
15. Gaynora JS, Hagberg S, Gurfein BT Veterinary applications of pulsed electromagnetic field therapy. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.05.005>
16. Liu J, Zhang C, Hu W et al. (2019) Tumor suppressor p53 and metabolism. *J Mol Cell Biol* 11:284–292. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjy070>
17. Fernández-Fernández MR, Valpuesta JM (2018) Hsp70 chaperone: a master player in protein homeostasis. *F1000Res* 7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15528.1>

18. DiCarlo AL, Farrell JM, Litovitz TA (1999) Myocardial protection conferred by electromagnetic fields. *Circulation* 99:813–816. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.813>
19. La Rodríguez-De Fuente AO, Alcocer-González JM, Heredia-Rojas JA et al. (2012) Effect of 60 Hz electromagnetic fields on the activity of hsp70 promoter: an in vivo study. *Cell Biol Int Rep* (2010) 19:e00014. <https://doi.org/10.1042/CBR20110010>
20. Cwiklinska H, Mycko MP, Szymanska B et al. (2010) Aberrant stress-induced Hsp70 expression in immune cells in multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 88:3102–3110. <https://doi.org/10.1002/jnr.22476>
21. Brighton CT, Wang W, Seldes R et al. (2001) Signal transduction in electrically stimulated bone cells. *J Bone Joint Surg Am* 83:1514–1523. <https://doi.org/10.2106/00004623-200110000-00009>
22. Pilla A, Fitzsimmons R, Muehsam D et al. (2011) Electromagnetic fields as first messenger in biological signaling: Application to calmodulin-dependent signaling in tissue repair. *Biochim Biophys Acta* 1810:1236–1245. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.10.001>
23. Varani K, Vincenzi F, Ravani A et al. (2017) Adenosine Receptors as a Biological Pathway for the Anti-Inflammatory and Beneficial Effects of Low Frequency Low Energy Pulsed Electromagnetic Fields. *Mediators of Inflammation* 2017:2740963. <https://doi.org/10.1155/2017/2740963>
24. S2K-Leitlinie Epicondylopathia radialis humeri - neue Register-Nr.: 187-052. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/epicondylopathia-radialis-humeri-neue-register-nr-187-052>. Accessed 12 Sep 2024
25. Warden SJ, Kiss ZS, Malara FA et al. (2007) Comparative accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasonography in confirming clinically diagnosed patellar tendinopathy. *Am J Sports Med* 35:427–436. <https://doi.org/10.1177/0363546506294858>
26. Elisa Izaurralde (2007) MicroRNAs - mächtige Winzlinge, die Gene ausschalten: orschungsbericht 2007 - Max-Planck-Institut für Biologie Tübingen. <https://www.mpg.de/318864/forschungsSchwerpunkt2>. Accessed 16 Mar 2024
27. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP (2005) Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 120:15–20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.035>
28. Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D et al. (2019) Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. *Int J Mol Sci* 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20246249>
29. Capelli E, Torrisi F, Venturini L et al. (2017) Low-Frequency Pulsed Electromagnetic Field Is Able to Modulate miRNAs in an Experimental Cell Model of Alzheimer's Disease. *J Healthc Eng* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2530270>
30. Pasi F, Fassina L, Mognaschi ME et al. Pulsed Electromagnetic Field with Temozolomide Can Elicit an Epigenetic Pro-apoptotic Effect on Glioblastoma T98G Cells. *Anticancer research* 36 11:5821–5826
31. Selvamurugan N, He Z, Rifkin D et al. (2017) Pulsed Electromagnetic Field Regulates MicroRNA 21 Expression to Activate TGF- $\beta$  Signaling in Human Bone Marrow Stromal Cells to Enhance Osteoblast Differentiation. *Stem Cells Int* 2017:2450327. <https://doi.org/10.1155/2017/2450327>
32. Parkes JE, Thoma A, Lightfoot AP et al. (2020) MicroRNA and mRNA profiling in the idiopathic inflammatory myopathies. *BMC Rheumatol* 4:25. <https://doi.org/10.1186/s41927-020-00125-8>
33. Parkes JE, Day PJ, Chinoy H et al. (2015) The role of microRNAs in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 27:608–615. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000225>
34. Qi R, Liu C, Ke J et al. (2016) Abnormal Amygdala Resting-State Functional Connectivity in Irritable Bowel Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 37:1139–1145. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4655>

35. Wilflingseder J, Sunzenauer J, Toronyi E et al. (2014) Molecular pathogenesis of post-transplant acute kidney injury: assessment of whole-genome mRNA and miRNA profiles. *PLoS One* 9:e104164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104164>
36. Hernandez-Sanchez S, Abat F, Hidalgo MD et al. (2017) Confirmatory factor analysis of VISA-P scale and measurement invariance across sexes in athletes with patellar tendinopathy. *J Sport Health Sci* 6:365–371. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.01.020>
37. Zwerver J, Kramer T, van den Akker-Scheek I (2009) Validity and reliability of the Dutch translation of the VISA-P questionnaire for patellar tendinopathy. *BMC Musculoskelet Disord* 10:102. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-102>

## 5. Abkürzungsverzeichnis

PPT.....	Pain Pressure Threshold (Druckschmerzschwelle)
PEMF.....	Pulsed Electromagnetic Field (gepulste elektromagnetische Wellen)
DRKS.....	Deutsches Register klinischer Studie
HSP 70 .....	Heat-Shock-Protein 70 (Hitzeschockprotein 70)
VISA P-Score.....	Victorian Institute of Sport Assessment Schmerz Score
PCR.....	Polymerasekettenreaktion
MRI.....	Magnetresonanztomographie
cLMB.....	chronische lumbale Rückenschmerzen

## 6. Abbildungsverzeichnis

### Abbildungen zur Darstellung der Publikation

Abbildung 1: EmFieldPro Magnetfeldgenerator mit 2 Applikatoren (links); EmFieldPro Bedienelement im Programm 5 (chronischer Schmerz) und einer eingestellten Intensität (26% der Maximalleistung) von 0,78T (rechts). .....	1
Abbildung 2: Schmerzselbsteinschätzung gemäß CR10 nach Borg .....	3

### Abbildungen im publizierten Artikel

Abbildung 1: Consort 2010 Flow-Diagramm.....	13
Abbildung 2: Algometer <b>a</b> Wagner FDX 100 Algometer <b>b</b> Algometer in Benutzung.....	13
Abbildung 3: emFieldPro®: <b>a</b> Programm Nr.5 (Zimmer Medial System); <b>b</b> emFieldPro® Magnet-Field-Generator mit zwei Applikatoren; <b>c</b> emFieldPro® in Benutzung; <b>d</b> Display Einstellungen emFieldPro® .....	16
Abbildung 4: Studiendesign.....	16
Abbildung 5: Relative Veränderungen (%) der Druckschmerzschwelle (PPT) von der Baseline (t1) im Verlauf (t2 post 1min, t3 post – 1h, t4 post – 1d, t5 post – 1 week).....	16

## 7. Tabellenverzeichnis

### Tabellen zur Darstellung der Publikation

Tabelle 1: Probandenkollektiv der Pilotstudie. cLBP (chronic lumbal back pain - chronischer lumbaler Rückenschmerz) .....	2
Tabelle 2: Vergleich der mittleren Zunahme der Druckschmerzschwelle in Newton. *Probandenanzahl zur Berechnung des P-Wertes zu gering. ....	3
Tabelle 3: Vergleich des mittleren Rückgangs der Schmerzpunkte aus der CR10-Scala. *Probandenanzahl zur Berechnung des P-Wertes zu gering. ....	4
Tabelle 4: Ein- und Ausschlußkriterien.....	6
Tabelle 5: Zeitplan; *Zeit nach Behandlung; *1 Erst nach Sequenz-Analyse; *2 MRT.....	9

### Tabellen im publizierten Artikel

Abbildung 1: Stichprobe.....	14
Abbildung2: Deskriptive Statistik ( $M \pm SD$ , 95%CI) und 2-way ANOVA Effekte bei wiederholten Messungen.....	15

## **8. Erklärung des Eigenanteils**

Die Idee und die notwendige Literaturrecherche zur Konzeptionierung der Studie, die Ressourcenakquise, Datenerhebung, das Schreiben inkl. einer erweiterten Literaturrecherche, die Projektadministration sowie die Publikation erfolgte durch mich.

Die Konzeptionierung der Studie erfolgte im Autorenteam auf Grundlage meiner Literaturrecherche.

In Kooperation mit Dr. Jan Schröder erfolgte die methodische und statistische Auswertung, sowie die Grafikerstellung.

Die Akquise der Projektfinanzierung erfolgte durch Dr. Jan Schröder, Prof. Dr. med. Rüdiger Reer und mich in gleichen Anteilen. Die durch die Firma Zimmer Medical Systems geforderten regelmäßigen Verlaufspräsentationen erfolgten durch mich.

Die Umsetzung der durch Dr. med. Lorenz Scheit und Dr. Jan Schröder aufgebraachten Änderungen/Optimierungen im Manuskript erfolgte ebenfalls durch mich.

## 9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

## **10. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die diese Arbeit möglich gemacht haben. An erster Stelle bei Prof. Dr. med. Rüdiger Reer, ohne dessen Unterstützung und hilfreichen Beiträge diese Arbeit nie entstanden wäre. Außerdem bei meinen Mitautoren, Dr. Jan Schröder und Dr. med. Lorenz Scheit, für ihr offenes Ohr und ihre hilfreichen Tipps, Tricks und Vorschläge.

Mein Dank gilt außerdem Dr. Christian Lingenfelder, von der Firma Zimmer Medical Systems, der an mein Forschungsvorhaben geglaubt hat und durch seine Finanzierungszusage erst möglich gemacht hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Irina Kiauka für die Rechtschreib- und Grammatik-Korrekturen im Manuskript, sowie bei Anike Nobis für die Koordination der Termine im Institut.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau Charlotte, meinen Kindern Richard und Konrad, sowie bei meinen Eltern für ihre Unterstützung, den positiven Zuspruch und nicht zuletzt viel Geduld insbesondere in den stressigen Phasen dieser Arbeit bedanken.