

Crystal Plaster Doppelblind Test

Eng. Hans Hede, CEO Crystal Plaster Ltd., FIN-66600 Vörå, FINLAND
Telefon: +358 (0) 407 157 864, vrd@netikka.fi

Prof. Bo Nordell, Div. Architecture and Water, Luleå University of Technology
SE-97187 Luleå, SWEDEN, Telefon: +46 920 491 646, +46 725 390 736
bon@ltu.se <http://www.ltu.se/staff/b/bon>

Dieser Bericht ist eine Übersetzung und Auswertung der Testergebnisse (Podomedi) aus dem Englischen von einem Bericht mit dem Titel "Crystal Plaster Double-Blind Test" von Hans Hede und Bo Nordell. Es fasst die im Jahr 2006 auf dem Crystal Plaster ausgeführten Arbeiten in Vasa, Finnland.

Zusammenfassung

Es wurden 93 Patienten mit chronischen Schmerzen an der Wirbelsäule rekrutiert, um den Schmerz lindernden Effekt von „Crystal Plaster“ zu verifizieren. „Crystal Plaster“ ist ein Pflaster aus gebräuchlichen Materialien, welches auf der Hautseite zentral ein punktförmiges Kissen aus Klebstoff mit Einbettung feiner Quarzkristalle trägt.

Angaben der Probanden zum Schmerzempfinden wurden als Werte auf einer elfteiligen Visual Analogue Scale (VAS) erfasst. Es wurde durchgehend zwischen Schmerz in Ruhe und bei Bewegung unterschieden, da diese nicht miteinander korrelierten. Auch die Wirkung der Pflaster auf Patienten mit Arthrose und solche mit anderen Formen der rheumatischen Erkrankung wurde getrennt analysiert.

- Nach einem Tag Pflaster-Anwendung werden von den Probanden im Mittel etwa 70% der eingangs der Studie angegebenen Schmerzintensität, sowohl für den Ruhe- wie für den Bewegungsschmerz angegeben. Nach drei Monaten Anwendung liegen die VAS Werte einheitlich bei ca. 50% und nach insgesamt sechs Monaten bei Werten nahe 40% der anfänglichen Intensität.
- Die Anzahl der Patienten, die eine deutliche Abnahme des Schmerzes angeben, liegt nach eintägiger Anwendung bei etwa 30%. Mit der Dauer der Anwendung nimmt dieser Anteil auf über 55% mit nur geringen Unterschieden beim Ruhe- und beim Bewegungsschmerz zu.
- Nur einzelne Probanden gaben während der Pflaster Anwendung eine unerhebliche Zunahme der Schmerzen mit einer Stufe höheren VAS-Werten zu Protokoll.
- Nebenwirkungen durch Anbringen und Tragen der „Crystal Plaster“ hatten wegen der Geringfügigkeit keinen Einfluss auf die mehrmonatige Anwendung.
- Einen spezifischen Effekt der Kristall-tragenden Pflastern („Crystal Plaster“) im Vergleich zum Pflaster mit Glassphären im Klebstoffkissen (Pure Plaster) erkennt man bei differenzierter Betrachtung: Das „Crystal Plaster“ hat gegenüber dem Kontroll-Pflaster bei nicht-degenerativen Formen mit chronischen Schmerzen an der Wirbelsäule einen signifikant stärkeren Effekt. Zudem ist beim „Crystal Plaster“ eine einheitliche Wirkung auf den Ruhe- und Bewegungsschmerzen der jeweiligen Patienten festzustellen bei eintägiger Anwendung.

Zur Langzeitanwendung des „Crystal Plaster“ wurden keine Vergleichsdaten erhoben, aber die Dauer der Wirkung über 6 Monate, noch das Ausmaß der Linderung um 60% des anfänglichen Schmerzes, sowie der deutlichen Wirkung bei 55% der Anwender können nicht als reiner Effekts eines Placebos gewertet werden.

Als Erklärung für einen Teil des Schmerz lindernden Effekts des „Crystal Plaster“ wird die generelle Rolle von Pflastern als sehr starke Mediatoren von selbstheilenden Mechanismen erörtert: Dieser sog. „Placebo-Effekt“ ist bei jeder Behandlung beteiligt. Als eine physiologische Erklärung wird die „Gate Control Theory“ zur Kontrolle peripherer Schmerzen diskutiert.

Zum ausgeprägten Effekt des „Crystal Plaster“ könnte auch die Gestaltung in Verbindung mit der gezielten Platzierung an den neuralgischen Stellen, die durch erfahrene Osteopathen angeleitet wird, beitragen.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
1. Einleitung und Intention.....	5
2. Methoden.....	6
2.1. Crystal Plaster.....	6
2.2. Versuchsaufbaue (siehe Anhang 6.1).....	6
2.3. Patienten.....	6
2.4. Testdurchführung (siehe Anhang 6.2).....	7
2.5. Testparameter (siehe Anhang 6.3).....	7
2.6. Statistische Methoden	8
3. Ergebnisse.....	8
3.1. Wirkungen der Pflaster	8
3.1.1. Effekte, Nebeneffekte und Compliance	8
3.1.2. Relationen von Wirkung und Anzahl der Pflaster.....	9
3.2. Kurzzeitige Effekte	10
3.2.1. Wirkung der Kristalle: Vergleich von Pflastern ohne und mit Kristall-Polster..	10
3.2.1.1. Auswirkungen auf die VAS-Angaben	10
3.2.1.2. Effekte bei den individuellen VAS-Änderungen.....	10
3.2.1.3. Reaktionsmuster der Patienten.....	11
3.2.2. Wirkung bei unterschiedlichen Formen rheumatischer Erkrankung.....	12
3.2.2.1. VAS Änderungen bei unterschiedlichen Formen	12
3.3. Langzeiteffekte des Crystal Plaster	16
3.3.1. Genereller Effekt der „Crystal Plaster“ Anwendung	16
3.3.2. Effekt der „Crystal Plaster“ Anwendung bei den Patienten.....	17
3.3.3. Kinetik der Langzeiteffekte.....	20

4.	Diskussion	23
4.1.	Versuchsbedingte Herausforderungen der Studie	23
4.2.	Schmerz lindernde Effekte der Pflaster	24
4.3.	Spezifische Effekte des Crystal Plaster	24
4.4.	Wirkungen des Pflasters bei verschiedenen Formen der rheumatischen Erkrankung	25
4.5.	Effekt der Quarzkristalle	25
5.	Literatur:	26
6.	Anhänge: Angaben zum Test als Kopien aus dem Englischen Original	28
6.1.	Tape Specification by the producer	28
6.2.	Test Setup	28
6.3.	Test procedure	28
6.4.	Test parameters	30

1. Einleitung und Intention

Bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wird wegen der Häufigkeit, der Vielfältigkeit und wegen der damit verbundenen chronischen Schmerzen, einen Mobilitätsverlust einschließt, ständig nach neuen Ansätzen der Behandlung gesucht.

Eine Betrachtung der Behandlung von rheumatischen Schmerzen in verschiedenen Kulturkreisen ergab, dass häufig Methoden angewendet werden, bei denen biogene Kristalle beteiligt sind. Dies führte zu der Idee, feine Quarz-Kristalle auf einem festen Träger zu fixieren. Diese „Crystal Plaster“ genannten Pflaster machen es einfach, die Kristalle konzentriert und gezielt auf der Haut über den schmerzhaften Stellen am Bewegungsapparat und der Wirbelsäule aufzukleben.

Vorversuche, bei denen die „Crystal Plaster“ mit der Kristall-Einbettung an den neuralgischen Punkten des Skeletts eingesetzt wurden, hatten eine deutliche Schmerzlinderung bei den Patienten gezeigt.

Es gibt detaillierte Vorstellungen zum Wirkmechanismus der piezoelektrischen Kristalle: Die Kristalle erzeugen bei Bewegungen der Haut elektrische Felder, die die freien Enden der neuralen Schmerzfasern (Nozirezeptoren) dämpfen oder deren Reizung behindern. Das Modell basiert auf der „Gate Control Theory“ nach der eine Stimulierung der peripheren Mechanorezeptoren an A β -Fasern die Schmerzempfindung auf der Ebene des Rückenmarks modulieren können (Melzack und Wall 1965).

Die vorliegenden Untersuchungen an Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sollten in einer doppel-blind, Placebo-kontrollierten Studie die spezielle Wirkung des „Crystal Plaster“ überprüfen und deren Langzeitwirkung erfassen.

Offene Versuche mit „Crystal Plasters“ im Jahr 2003 mit 34 Patienten in Schweden hatten ergeben, dass die Wirkung sich in einem Tag manifestiert. Daher umfasst die Phase der doppel-blind Studie 24 Stunden mit 93 Probanden.

Um aber darüber hinaus den anhaltenden Schmerz lindernden Effekt des „Crystal Plaster“ zu erfassen, wurden die Probanden für weitere drei bzw. sechs Monate telefonisch betreut.

Die Versuche wurden 2006/2007 durchgeführt. Die deutliche Schmerz lindernden Wirkung der Pflaster war offensichtlich, lediglich ein Hinweis auf einen spezifischen Effekt der Pflaster mit Quarz-Kristallen fehlte. In den darauf folgenden Jahren etablierte sich eine Anerkennung des Placebo-Effekts und dessen Bewertung als fundamentales Element fast aller Heilungsvorgänge (Brody und Brody 2002, Pacheco-Lopez et al. 2006, Zhang et al. 2008).

Im Licht dieser für den Praktiker nicht neuen, aber von den Wissenschaftlern bisher unterschätzten Erkenntnisse, wird jetzt eine detaillierte Auswertung der umfangreichen Daten aus den Studien zum Schmerz lindernden Effekt des „Crystal Plaster“ vorgelegt.

2. Methoden

2.1. Crystal Plaster

Das „Crystal Plaster“ besteht aus einem 50 x 25 mm großen Stück Flies, zentral hat es eine Applikation von 10 mm Durchmesser aus Klebstoff. Die Komponenten sind für Pflaster gebräuchlich und dermatologisch bewährt ist und wie Zertifikate ausweisen (s. Anhang **6.0 Tape Specification**). Dieser zentrale Punkt enthält im Klebstoff eingebettet die feinen Quarz-Kristalle. Das Placebo „Pure Plaster“ ist identisch aufgebaut, die Applikation enthält aber keine Kristalle, sondern Glassphären gleicher Größe (Hersteller 3M). Daher sind die beiden Pflaster weder makroskopisch noch mikroskopisch zu unterscheiden. Die Glassphären haben aber wegen der amorphen Struktur im Gegensatz zu den Kristallen keinerlei piezoelektrische Eigenschaften.

2.2. Versuchsaufbaue (siehe Anhang 6.1)

Die Planung der Untersuchungen zum „Crystal Plaster“ umfasste folgende vier Tests:

- **Test 1:** Eine Anwendung für eine Stunde, um zu sehen, ob die Patienten einen Unterschied zwischen dem Pflaster mit Glassphären und denen mit Kristallen feststellen.
- **Test 2:** Eine Anwendung für 24 Stunden, um zu sehen, ob die Patienten einen Unterschied zwischen dem Pflaster mit Glassphären und denen mit Kristallen feststellen.
- **Test 3:** Eine Untersuchung nach drei Monaten, um die Zufriedenheit der Anwender mit dem „Crystal Plaster“, dem Pflaster mit Kristallen zu bestimmen.
- **Test 4:** Eine Untersuchung nach sechs Monaten, um die Zufriedenheit der Anwender mit dem „Crystal Plaster“, dem Pflaster mit Kristallen zu bestimmen.

2.3. Patienten

Im Jahr 2006 wurden in Finnland (Vaasa SAS Region) durch Aufrufe in Zeitungsartikeln Personen mit rheumatischen Erkrankungen rekrutiert. Probanden mussten mindestens seit drei Monaten schmerzhaft Beschwerden an verschiedenen Stellen der Wirbelsäule haben. Etwa 10% der Freiwilligen erfüllten bestimmte Anforderungen nicht und wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Auswahl der Probanden für diese Studie entspricht in der Altersstruktur mit einem Mittelwert von etwa 55 dem typischen Alter für Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Tabelle 1 rechts), sie umfasst jedoch fast doppelt so viele Frauen wie Männer (Mitte der Tabelle 1).

Wegen der vielfältigen Ausprägung von rheumatischen Erkrankungen spricht man von einem Formenkreis. Dieser Umstand wurde berücksichtigt und detaillierte Angaben zum Krankheitsbild erhoben (Tabelle 1 links). Um jeweils eine statistisch relevante Anzahl zu haben (s. 2.6), wurden die Patienten mit degenerativer Arthrose (40%) kollektiv allen anderen Formen rheumatischen Erkrankungen, wie Spondylose, Arthritis, Myositis, Tendinitis oder Tendosynovitis, gegenüber gestellt.

Tabelle 1: Demographie und Krankheitsbilder (rechts) der Probanden in dieser Studie

Alter		Geschlecht			Form der rheumatischen Erkrankung		
Jahre	Anzahl		Anzahl	Anteil		Anzahl	Anteil
<40	11	Männlich	33	35,5%	Arthrose	37	40%
40 - 45	7	Weiblich	60	64,5%	Spondylose	15	16%
46 - 50	9				Arthritis	17	19%
51 - 55	19				Myositis, Tendinitis, Tenosynovitis	23	25%
56 - 60	19						
61 - 65	13						
66 - 70	11						
71 - 75	3						
>76	1						
Mittelwert:	54,5	Anzahl	93		Anzahl	92	

Die Frage nach bereits laufenden Maßnahmen gegen die chronischen Schmerzen ergab zur Einnahme von Schmerzmitteln: 19% Paracetamol, 71% NSAID, 10% andere Medikamente.

Dagegen erhielten 95% der Patienten keine spezifische Behandlung gegen Rheuma. Der hohe Grad an Behandlung mit Medikamenten unterstreicht die Schwere und Dauer der Erkrankungen.

2.4. Testdurchführung (siehe Anhang 6.2)

Details zur medizinischen Bewertung der Probanden, der Aufteilung in zwei Gruppen und deren zufällige Zuteilung von Pflastern mit und ohne Kristalle durch einen Arzt finden sich im Anhang 6.2 (Test Procedure).

2.5. Testparameter (siehe Anhang 6.3)

Die Tabelle der Angaben, die im Rahmen dieser Studie erhoben wurden, steht im Anhang 6.3 Test Parameter.

Die Erfassung des Schmerzempfindens der Patienten ist der zentrale Parameter dieser Studie. Um das Schmerzempfinden der Patienten in Ruhe und bei Bewegung zu erfassen, wurden diese jeweils gebeten, dem Schmerz einen Bereich auf einer elfteiligen Visual Analogue Scale (VAS) mit der Einteilung 0 (kein) bis 10 (infernisch) zu zuordnen.

VAS ist eine etablierte, wissenschaftlich anerkannte Methode der Schmerzerfassung, die in allen Vergleichen ähnliche Ergebnisse liefert wie aufwändige Widerstands- und Druckmessungen an der Haut. Sie gilt als beste Annäherung an das Schmerzempfinden der Patienten, das sich jeder apparativen Messung entzieht (Anderson et al. 1994, Jeon et al. 2014).

Um trotz der impliziten Ungenauigkeit von 20% Variabilität bei den VAS Angaben belastbare Aussagen zu gewinnen, sollte die Anzahl der Probanden pro Gruppe mindestens 20 sein (Affaitati et al. 2013). Diese Vorgabe erfüllen alle Gruppen die für diese Studie zusammen genommen wurden mit einer Ausnahme: Die Gruppe der

Arthrose-Patienten, die für einen Tag das „Crystal Plaster“ einsetzen, umfasst 14 Patienten.

2.6. Statistische Methoden

Angewendet wurde der Chi²-Test um für zwei Testgruppen oder Zeitpunkte die Verteilung von VAS-Angaben der Patienten zum Schmerzempfindens auf die vorgegebenen Klassen zu vergleichen: Der errechnete Wert gibt die relative Übereinstimmung (als Prozent angegeben) dieser beiden Verteilungen an.

Um dies Verfahren anwenden zu können, müssen die Stichproben gleichen Umfang haben und 4/5 der Daten einen Wert größer als fünf aufweisen. Um dies zu gewährleisten, wurden die elf Klassen der numerischen Erfassung des Schmerzempfindens (VAS) durch Zusammenfassung auf sechs reduziert. Dadurch wird der Subjektivität und Variabilität dieser Angaben Rechnung getragen.

3. Ergebnisse

3.1. Wirkungen der Pflaster

3.1.1. Effekte, Nebeneffekte und Compliance

Die zentrale Fragestellung dieser Untersuchung war die Wirkung der Pflaster auf das Schmerzempfinden der Probanden. Zugleich wurden diese auch zu unerwünschten Nebenwirkungen der Pflaster, d.h. Rötung der Haut oder allergische Reaktionen befragt (s. Anhang 6.3).

Wie **Tabelle 2** ausweist, berichtete ein mit der Anwendungsdauer zunehmender Anteil von Patienten von der geringeren Schmerzen gegenüber der Situation vor Anwendungsbeginn: Nach sechs Monaten Anwendung berichteten dies ca. 90% der Patienten.

Auch die Fälle von Nebenwirkungen nahmen mit der Anwendungsdauer zu. Da lediglich Hautreizungen direkt unter den Pflastern auftraten, wurde dies nicht als Grund für einen Abbruch der Anwendung genannt. Nach drei Monaten haben nachweislich noch 90% der Patienten die Pflaster benutzt, nach sechs Monaten 67%. Die abnehmende Anzahl der verfügbaren Daten ist durch fehlende Erreichbarkeit, Mangel an Pflastern und Beenden der Anwendung bedingt.

Tabelle 2: Subjektive Eindrücke der Probanden zur Schmerzlinderung und den Nebenwirkungen durch die Anwendung der Pflaster

Einsatz der Pflaster

Dauer	Patienten	Schmerzlinderung	Nebeneffekte
1 Stunde	93	44%	2%
1 Tag	93	61%	8%
3 Monate	83	89%	14%
6 Monate	83	93%	6%

Bei den rekrutierten Patienten war keine Zusammenhang zwischen dem Ruhe- und Bewegungsschmerz zu erkennen, wie **Abbildung 1** ausweist.

Es wurden einige Probanden in die Studie aufgenommen, die zwar Bewegungsschmerzen, aber keinen Ruheschmerz angaben. Dagegen gab nur ein Patient an, heftige Ruhe-, aber keinen Bewegungsschmerz zu haben.

Angesichts dieser Ausgangslage wurden alle Pflaster-Effekte getrennt nach den beiden Kategorien Ruhe- bzw. Bewegungsschmerz ausgewertet.

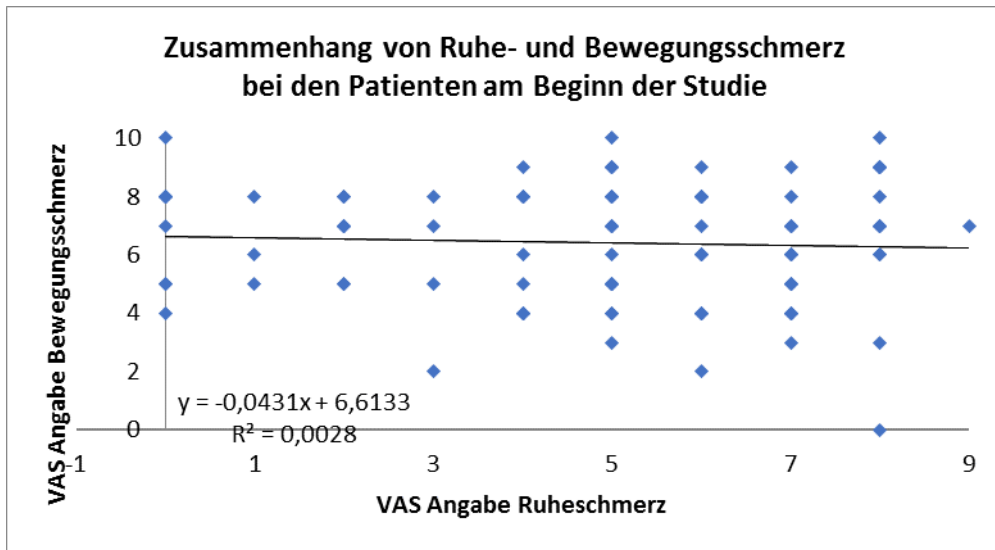


Abbildung 1: Darstellung der VAS Angabe zum Bewegungsschmerz (y-Wert) in Relation zum VAS bei Ruhe (x-Wert) des jeweiligen Patienten bei Studienbeginn.

3.1.2. Relationen von Wirkung und Anzahl der Pflaster

In **Abbildung 2** ist der Dosis-abhängige Effekt der Pflaster auf das Schmerzempfinden dargestellt. In zufälliger Zuteilung wurden verschiedenen Probanden drei und mehr (bis acht) Pflaster an den neuralgischen Punkten aufgeklebt. Mit Ausnahme einzelner Personen gaben alle Patienten nach 24 Stunden Anwendung einen geringeren VAS Wert als vorher an. Auf der Basis der Veränderung der VAS-Angaben ist keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Pflaster und Schmerz lindernden Effekt erkennbar (Korrelation $R^2 < 0,01$). Das gilt gleichermaßen für den Ruhe- wie für den Bewegungsschmerz (**Abb. 2A und 2B**).

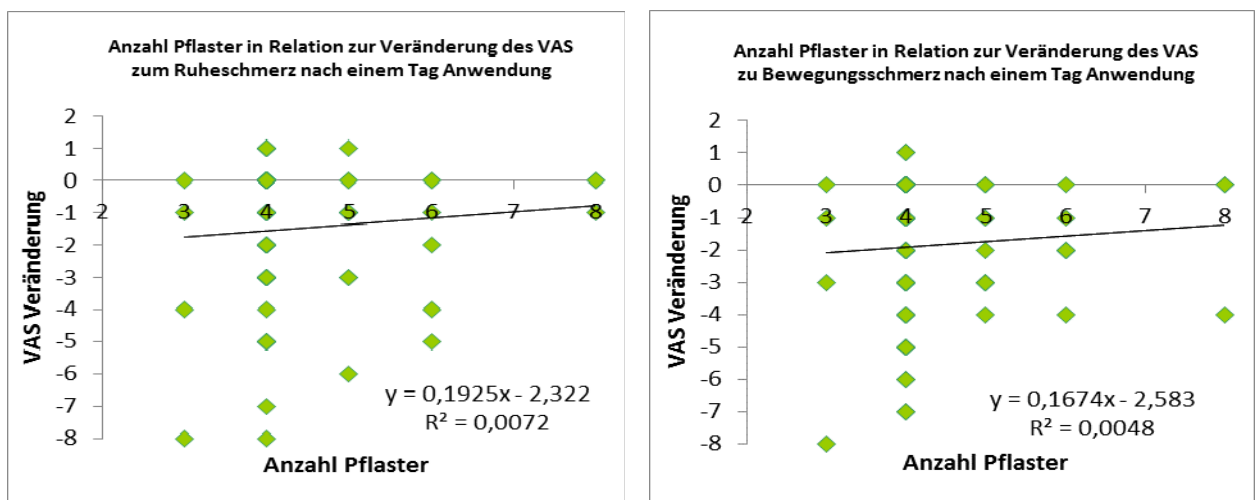


Abbildung 2: Einfluss der **Anzahl der angebrachten Pflaster** (x-Achse) auf das Schmerzempfinden, gemessen als Veränderung der VAS-Angabe (y-Achse) nach 24 Stunden beim Ruheschmerz (Abb. 2 A) und beim Bewegungsschmerz (Abb. 2 B).

Es wurde die praktischen Erfahrungen bestätigt, dass drei oder vier platziert angebrachte Pflaster die optimale Applikationsform sind.

3.2. Kurzzeitige Effekte

3.2.1. Wirkung der Kristalle: Vergleich von Pflastern ohne und mit Kristall-Polster

3.2.1.1. Auswirkungen auf die VAS-Angaben

Der Vergleich der Wirkung von Pflastern mit Kristallen und mit Glassphären auf das Schmerzempfinden (erfasst als VAS) umfasst ein und 24 Stunden Anwendung (siehe Test 1 und Test 2 in Anhang 6.1 und 6.2).

Die Gruppen wiesen ähnliche Schmerzzustände auf: Pure Plaster 5,1 als VAS Mittelwert und 6,7 für Ruhe- bzw. Bewegungsschmerz, „Crystal Plaster“ entsprechend 4,8 und 6,2. Doch hinsichtlich der Verteilung der VAS-Angaben ist Ausgangslage dieser Vergleichsstudie bezüglich der Schmerzen bei den Patienten für den Ruheschmerz mit 4% Übereinstimmung an der Grenze zum signifikanten Unterschied, beim Bewegungsschmerz dagegen eine sehr hohe Ähnlichkeit (92%) der Schmerzverteilung gegeben.

Mit der Anwendung der unterschiedlichen Pflaster verringern sich die angegebenen Schmerzempfindungen, wie die VAS-Mittelwerte anzeigen (s. auch Tabelle 4). Gleichzeitig reduziert sich die Abweichung der Gruppen mit Pure und „Crystal Plaster“ beim Ruheschmerz und beim Bewegungsschmerz bleibt die Vergleichbarkeit dieser Gruppen sehr hoch, wie die fast identischen VAS-Mittelwerte ausweisen: Nach einer Stunde Pure Plaster ist der Wert 4,4 bzw. 5,3 und nach einem Tag 3,5 bzw. 4,6, beim „Crystal Plaster“ sind die entsprechenden Werte 4,7 bzw. 5,2 und 3,4 und 4,6.

Auf Basis der Verteilung der VAS-Angaben ist ein unterschiedlicher Effekt der Pflaster mit Glassphären oder mit Quarzkristallen statistisch nicht nachweisbar. Daher wurden die detaillierten Angaben bezüglich des einzelnen Patienten, sowie der Art und Lokalisation der Erkrankung ausgewertet.

Beim Vergleich der Kinetik des Effekts der Pflaster auf den Ruhe- und Bewegungsschmerz ist dagegen ein Unterschied nach einer und nach 24 Stunden in **Tabelle 4** erkennbar: In Ruhe stellt sich der hoch signifikante Effekt nach 24 Stunden (s. Chi^2 -Wert $<1\%$ bei t gegen t_0) Anwendung. Beim Bewegungsschmerz ergibt die Verschiebung der angegebenen VAS-Werte bereits nach einer Stunde einen hoch signifikanten Effekt der Schmerzlinderung, der sich in nicht signifikanter Weise fortsetzt (s. Chi^2 -Wert $<1\%$ von t gegen t-1).

3.2.1.2. Effekte bei den individuellen VAS-Änderungen

Um die Pflasterwirkung individuell für jeden Patienten und dessen Ausgangslage zu erfassen, sind in **Abbildung 3** die Effekte nach 24 Stunden von Pflastern mit Kristallen und denen mit Glassphären getrennt nach Ruhe- und Bewegungsschmerz aufgetragen.

Eine Linderung der Schmerzen ist die einheitliche Reaktion auf die Anwendung der Pure Plaster und des „Crystal Plaster“ sowohl für den Ruhe- als auch den Bewegungsschmerz.

Es gibt zwar zahlreiche Probanden, die angeben keinen Effekt zu spüren, aber nur

wenige berichten nach den 24 Stunden Anwendung ein um eine Stufe, also minimal, erhöhtes Schmerzempfinden.

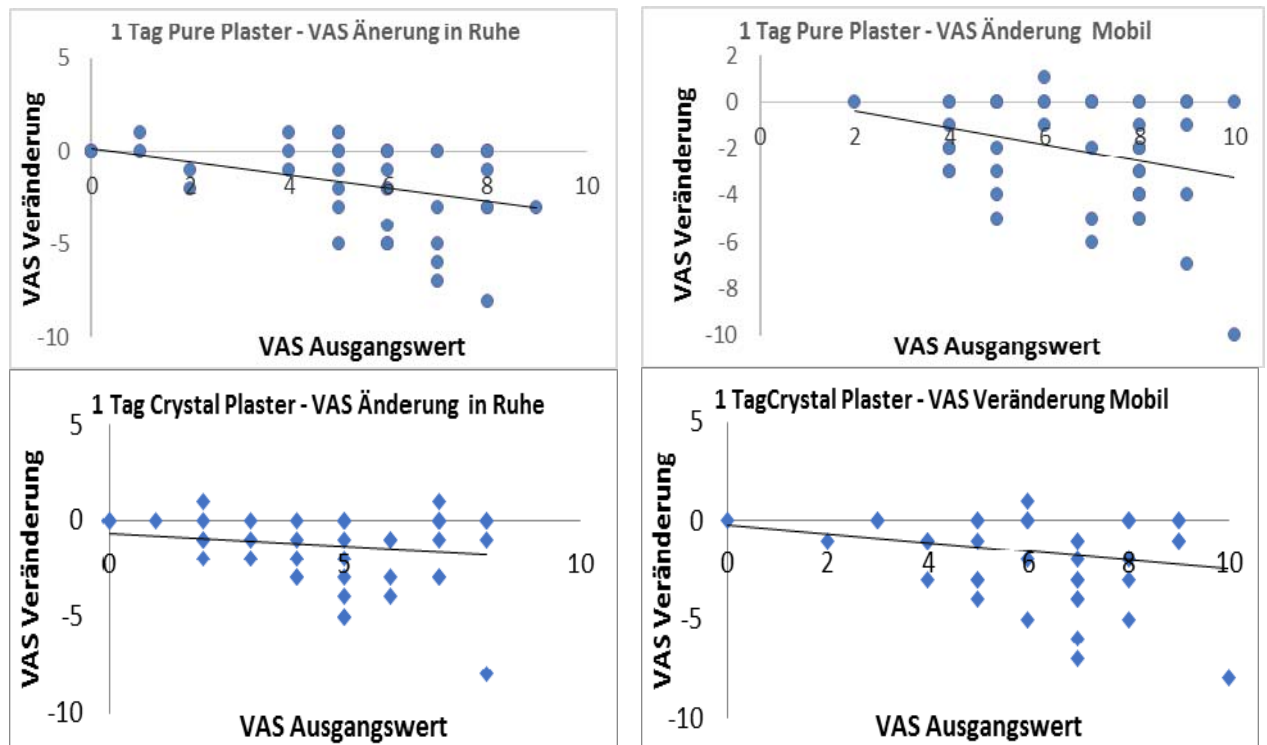


Abbildung 3: Änderung VAS nach 24 Stunden Anwendung (Test 2) in Relation zur VAS-Angabe zu Testbeginn. Wirkung von Pure und „Crystal Plaster“ auf Ruhe- und Bewegungsschmerz

Alle Trendlinien weisen eine negative Steigung auf, da bei starken Schmerzen auch deutliche Effekte beobachtet werden können.

Auffällig ist, dass die die Linien für die Pure Pflaster oberhalb des Nullpunkts die y-Achse schneiden und daher „steiler“ ausfallen, die flacheren Linien für die „Crystal Plaster“ aber unterhalb von Null verlaufen. Dies bedeutet, die „Crystal Plaster“ entwickeln auch bei geringen Schmerzen eine fühlbare Wirkung.

3.2.1.3. Reaktionsmuster der Patienten

Um die kombinierte Reaktion einzelner Patienten auf die Pflaster-Anwendung zu veranschaulichen, sind in **Abbildung 4** gegen die ermittelten VAS Differenzen beim Ruheschmerz die entsprechenden Werte beim Bewegungsschmerz aufgetragen. Die Trendlinien, die aus den Wertepaaren der jeweils 46 Probanden einer Gruppe ermittelt wurden, weisen auf Unterschiede in den Reaktionsmustern bei den beiden Arten von Pflaster in der eintägigen Anwendung hin:

- Das Pure Plaster scheint bei den Patienten einen deutlicheren Effekt auf den Bewegungsschmerz im Vergleich zum Ruheschmerz zu haben.
- Beim „Crystal Plaster“ ist der Effekt bei dem betreffenden Patienten ähnlich, wie die Neigung der Trendlinie von 0,75 anzeigt. Das vergleichsweise hohe Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,42$ deutet an, dass dieser Effekt mit guter Annäherung bei vielen Patienten gilt.

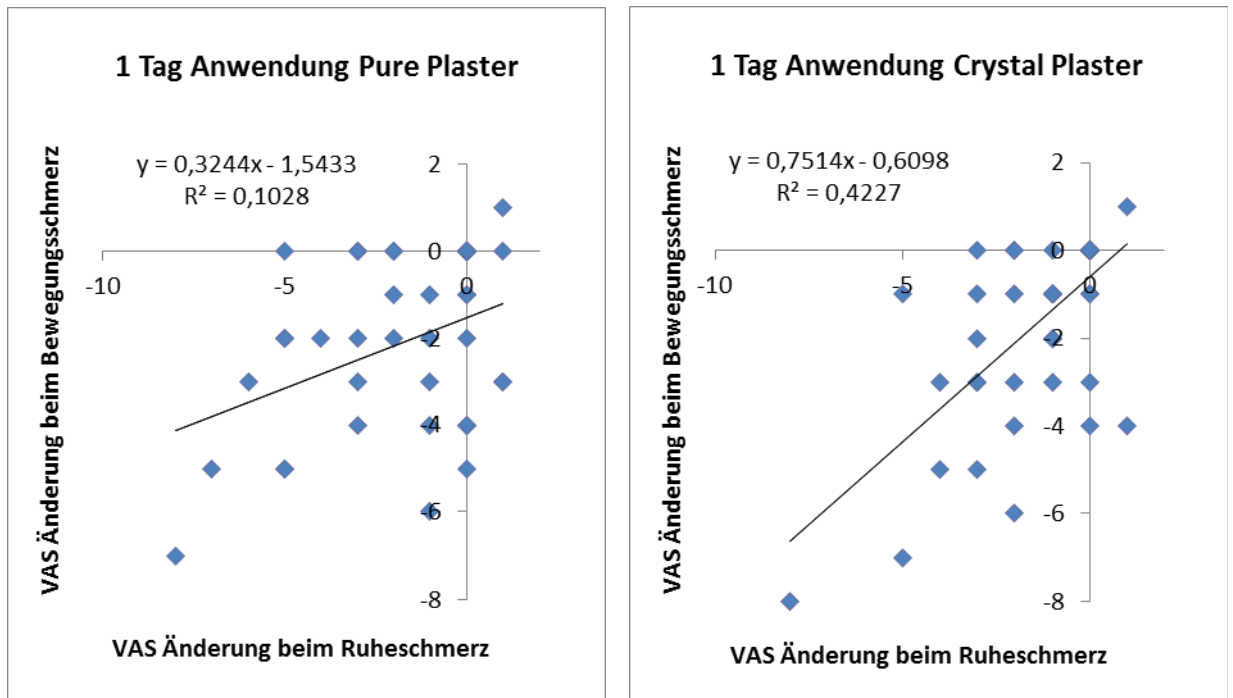


Abbildung 4: Darstellung des kombinierten Effekts der Pflaster nach einem Tag Anwendung. Die VAS-Änderungen beim Ruheschmerz in Relation zu den entsprechenden Änderungen beim Bewegungsschmerz. Die linke Graphik zeigt alle Patienten mit Pure Plaster, die rechte die Patienten mit „Crystal Plaster“.

3.2.2. Wirkung bei unterschiedlichen Formen rheumatischer Erkrankung

Wie in Tabelle 1 rechts aufgeführt, wurden Angaben zum genauen Krankheitsbild und der Lokalisation der Schmerzen erfragt (Anhang 6.3 Test Parameter).

Da für Vergleiche Fallzahlen von fünf und mehr angezeigt sind, wurde die Arthrose als degenerative Erkrankung den anderen Formen, wie Spondylitis, Arthritis oder Myositis in **Tabelle 4** gegenübergestellt.

Zusätzlich wurde die Wirkung der Pflaster auf die VAS-Änderungen auf drei Klassen reduziert: 1. Klasse: ohne Effekt (VAS-Differenz 0), 2. Klasse: moderater (Differenz -1 oder -2) und 3. Klasse: deutlicher Effekt (Differenz -3 und mehr).

3.2.2.1. VAS Änderungen bei unterschiedlichen Formen

Während für das Pure Plaster gleichgroße Gruppen von 23 Probanden mit Arthrose (A) und andere Formen (aF) erhielt, war die Verteilung in der Gruppe mit „Crystal Plaster“ 14 Patienten mit Arthrose (A) und 33 in der anderen Gruppe. Für einen Vergleich wurden alle Gruppen auf 23 Teilnehmer normiert.

Die Zusammenfassungen im rechten Teil der **Tabelle 3** zeigen, dass bei den Krankheits-Gruppen die Effekte der jeweiligen Pflaster auf den Ruhe- und Bewegungsschmerz sehr ähnlich sind. Eine Ausnahme ist nur die Anwendung von Pure Plaster bei Patienten mit Arthrose. Der Effekt ist verglichen mit den anderen Patienten (A vs. aF) und dem Ruheschmerz (Mobil vs. Ruhe) signifikant, während er in allen Vergleichen anderer Gruppen bei 50% und mehr Übereinstimmung liegt.

Am Ende der **Tabelle 3** ergibt der Vergleich von Crystal und Pure Plaster für entsprechend normierte Gruppen, dass die Effekte der „Crystal Plaster“ auf Patienten mit Arthrose in 24 Stunden Anwendung nicht von denen des Pure Plaster verschieden sind.

Dagegen ist für Patienten mit anderen Formen der Erkrankungen der Wirbelsäule beim „Crystal Plaster“ ein signifikant größerer Effekt bei der Linderung der Bewegungsschmerzen in diesem Zeitraum gegenüber dem Kristallfreien Pure Plaster festzustellen. Beim Ruheschmerz liegt die Wahrscheinlichkeit einer unterschiedlichen Wirkung bei 93%.

Tabelle 3: Der Schmerzlindernde Effekt, erfasst nach 24 Stunden Pflaster-Anwendung ohne (Teil A) und mit Kristallen (Teil B), verteilt nach Art und Lokalisation der Beschwerden, getrennt nach Ruhe- und Bewegungsschmerz (Mobil) und klassifiziert nach ohne (VAS-Differenz 0), moderater (-1 oder -2) und deutlicher Effekt (-3 und mehr).

Teil A: Pure Plasters	VAS	Nacken	Schulter	Brust	Hüfte	obere Lende	untere Lende	Ruhe	Mobil	
Arthrose	>= 0					6 4	6 1	12	5	
	>= -2					4 4	1 4	5	8	
	< -2		1 1			3 5	2 4	6	10	
Chi²-Test A vs aF								62%	<1%	
Mobil vs Ruhe										1%
Andere Formen	>= 0	1 1	4 4	1 1	1 3	1 1	3 3	11	13	
	>= -2	1 1			2	1	1	4	2	
	< -2	2 2	4 4			1 2	1	8	8	
Anzahl								46	46	
Mobil vs Ruhe										51%

Teil B: Crystal Plaster	VAS	Nacken	Schulter	Brust	Hüfte	obere Lende	untere Lende	Ruhe	Mobil												
Arthrose	>= 0					3 2	2 2	5	4												
	>= -2					3 2	1 2	4	4												
	< -2					2 4	3 2	5	6												
Chi²-Test A vs aF								20%	8%												
Mobil vs Ruhe										82%											
Andere Formen	>= 0	1 1	6 8		5 3		4 4	16	16												
	>= -2		4 4		2 2		5 3	11	9												
	< -2		2		2 4	2 2	2	6	8												
Anzahl								5	5	21	21	1	1	12	12	26	26	28	28	47	47
Mobil vs Ruhe																				60%	
Chi²-Test Arthrose								29%	69%												
Crystal vs Pure andere								7%	1%												

Klassen wurden auf gleiche Anzahl 23 Probanden normiert

Aus den dargestellten Unterschieden ergab sich die Frage, ob die Patienten mit bestimmten Formen der Erkrankung auch spezielle Reaktionsmuster auf die Pflaster-Anwendung zeigen. Dazu wurden analog zu 3.2.1.3 in **Abbildung 5** für die vier Kombinationen aus Pure und „Crystal Plaster“ sowie aus Arthrose und andere Formen gegen die VAS Veränderungen des Ruheschmerzes die des Bewegungsschmerzes abgetragen.

Beim „Crystal Plaster“ verteilt sich der stringente Effekt auf Ruhe- und Bewegungsschmerz gleichmäßig auf Arthrose und die anderen Formen der Erkrankung, wie die Trendlinien in den Graphiken der unteren Reihe ausweisen.

Anders reagieren die Patienten auf Pure Plaster. Bei Patienten mit Arthrose scheint die Wirkung überwiegende auf der Linderung des Ruheschmerzes zu beruhen, oder aber es wirkt bei einigen Patienten nur auf den Bewegungsschmerz, aber gar nicht auf den Ruheschmerz ($x = 0$).

Bei den anderen Formen findet man das allgemeine Reaktionsmuster auf Pure Plaster (siehe Abbildung 4A).

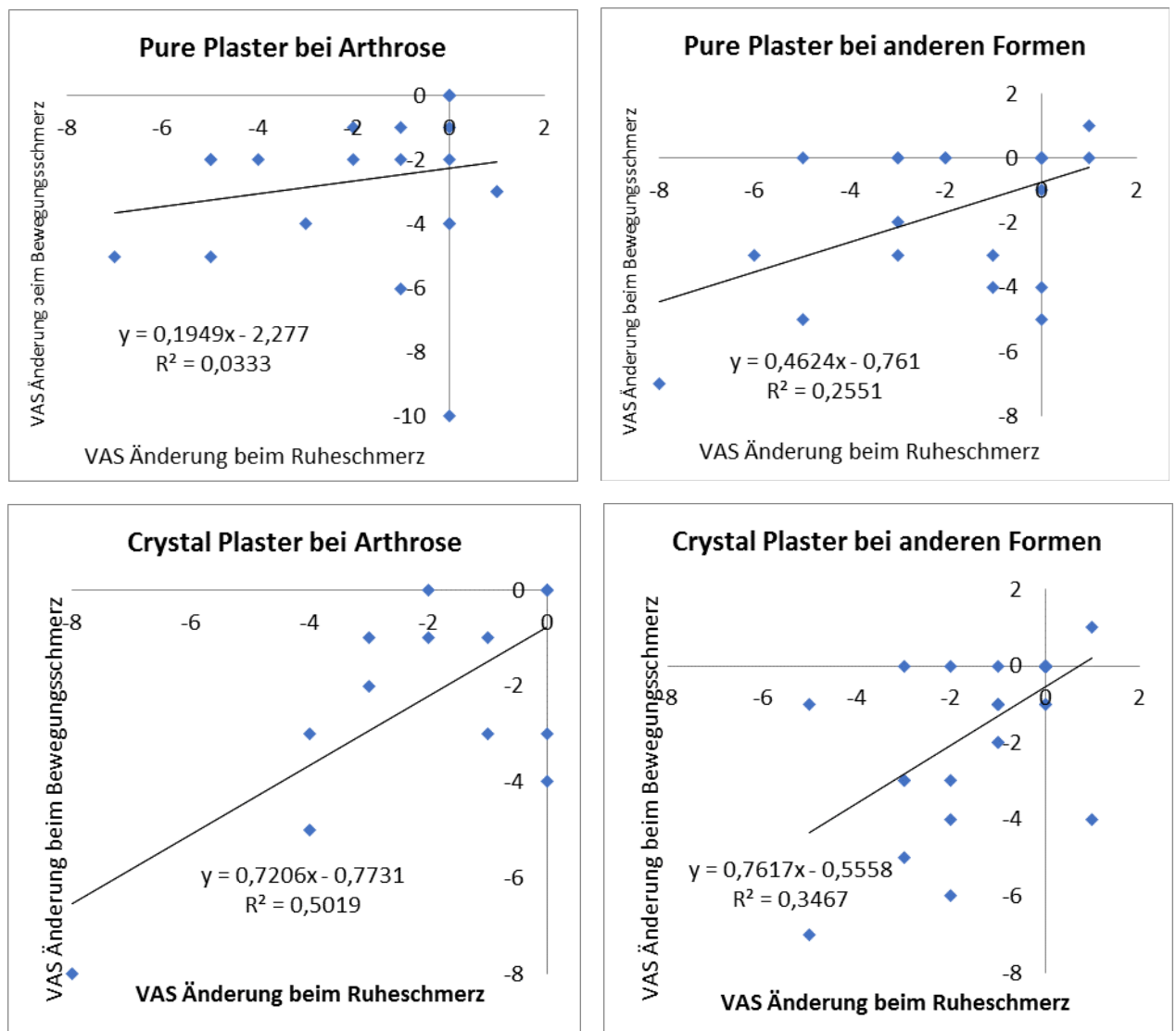


Abbildung 5: Krankheitsbezogene Darstellung des kombinierten Effekts der Pflaster nach einem Tag Anwendung. Die VAS-Änderungen beim Ruheschmerz in Relation zu den entsprechenden Änderungen beim Bewegungsschmerz. Die oberen Graphiken zeigen die Patienten mit Pure Plaster, die unteren die Patienten mit „Crystal Plaster“ und jeweils auf der linken Seite Patienten mit Arthrose und auf der rechten Seite die Patienten mit anderen Formen rheumatischer Erkrankungen.

3.3. Langzeiteffekte des Crystal Plaster

In der Fortsetzung des Vergleichstests über 24 Stunden wurden allen Probanden für drei bzw. sechs Monate mit „Crystal Plaster“ ausgestattet. Die Befragung zum Schmerzempfinden zu diesen Zeitpunkten wurde als VAS Angabe festgehalten.

3.3.1. Genereller Effekt der „Crystal Plaster“ Anwendung

In den **Abbildungen 6 A und 6B** sind die gemittelten VAS Angaben für alle Patienten zu den verfügbaren Zeitpunkten getrennt nach Ruhe- und Bewegungsschmerz dargestellt.

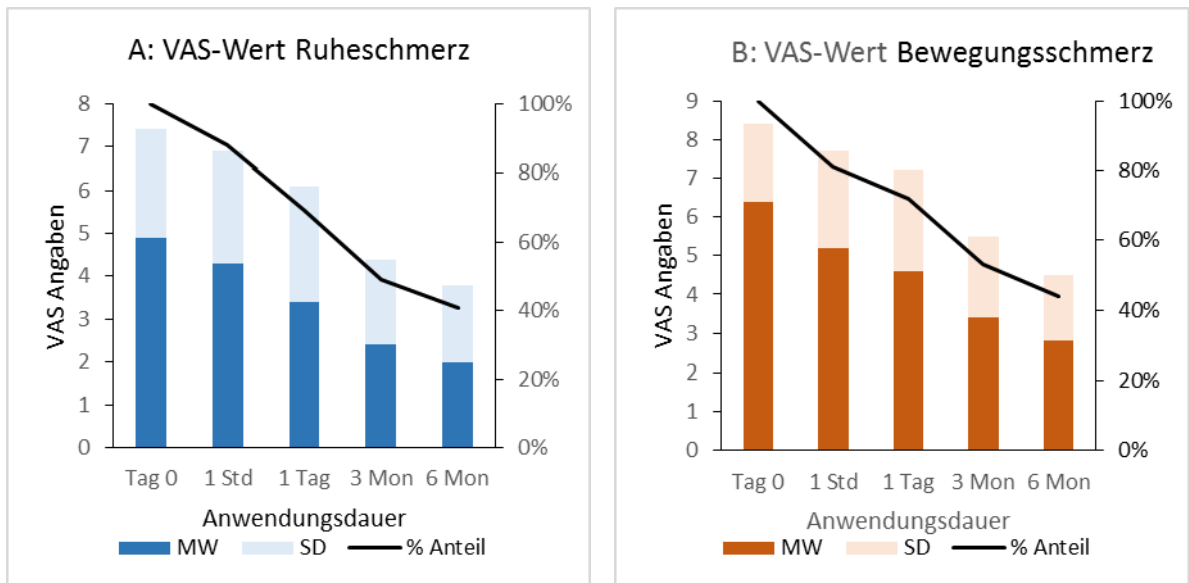


Abbildung 6: Die VAS Angaben aller Probanden zu den gegebenen Zeiträumen der „Crystal Plaster“ Anwendung wurden gemittelt (MW), die Standardabweichung (SD) errechnet und die die Relation der Mittelwerte zum Ausgangswert Tag 0 (% Anteil) a. Links zeigt Teil A die Angaben zum Ruhe- und rechts Teil B die zum Bewegungsschmerz (n= 93 bis 1 Tag, 83 bei 3 Monate und 63 bei 6 Monate).

Eine Abnahme der Schmerzen war für die beiden untersuchten Schmerzformen die einheitliche Wirkung der Pflaster-Anwendungen. Die Mittelwerte der VAS Angaben sind für den Bewegungsschmerz um etwa eine Skaleneinheit höher, die hohen Standardabweichung aber tendenziell geringer als bei den Werten zum Ruheschmerz.

Die ermittelte Abnahme der Schmerzen entwickelt sich aber für beide Kategorien sehr ähnlich:

Nach einem Tag werden VAS Werte angegeben, die 70% der Eingangserhebung betragen, nach drei Monaten sind es 50% und nach weiteren drei Monaten gut 40% der Anfangswerte.

Auf Grund der hohen Anzahl von Probanden, sind diese Änderungen trotz einer Variationsbreite der Angaben von bis zu 88% signifikant mit Wahrscheinlichkeiten von weniger als 1% wie Tabelle 5 zu entnehmen ist.

3.3.2. Effekt der „Crystal Plaster“ Anwendung bei den Patienten

Neben einem generellen Effekt einer Behandlung, ist ein wichtiges Kriterium, wie die individuelle Wirkung bei den verschiedenen Patienten ist. Die Angaben der Probanden wurden wieder getrennt nach Ruhe- und Bewegungsschmerz, sowie separat für Patienten mit Arthrose und solche mit anderen Formen der rheumatischen Erkrankung analysiert.

In **Abbildung 7** ist der Effekt des „Crystal Plaster“ für Probanden zusammen gestellt, die dieses durchgängig Angewendet haben. Die Gruppierung der VAS-Angaben nach kein Effekt (≥ 0), bedingt (-1,-2) und signifikant (< -2) dient der Relativierung der subjektiven Angaben, und die der Ausgangslage, sowie der besseren Übersicht.

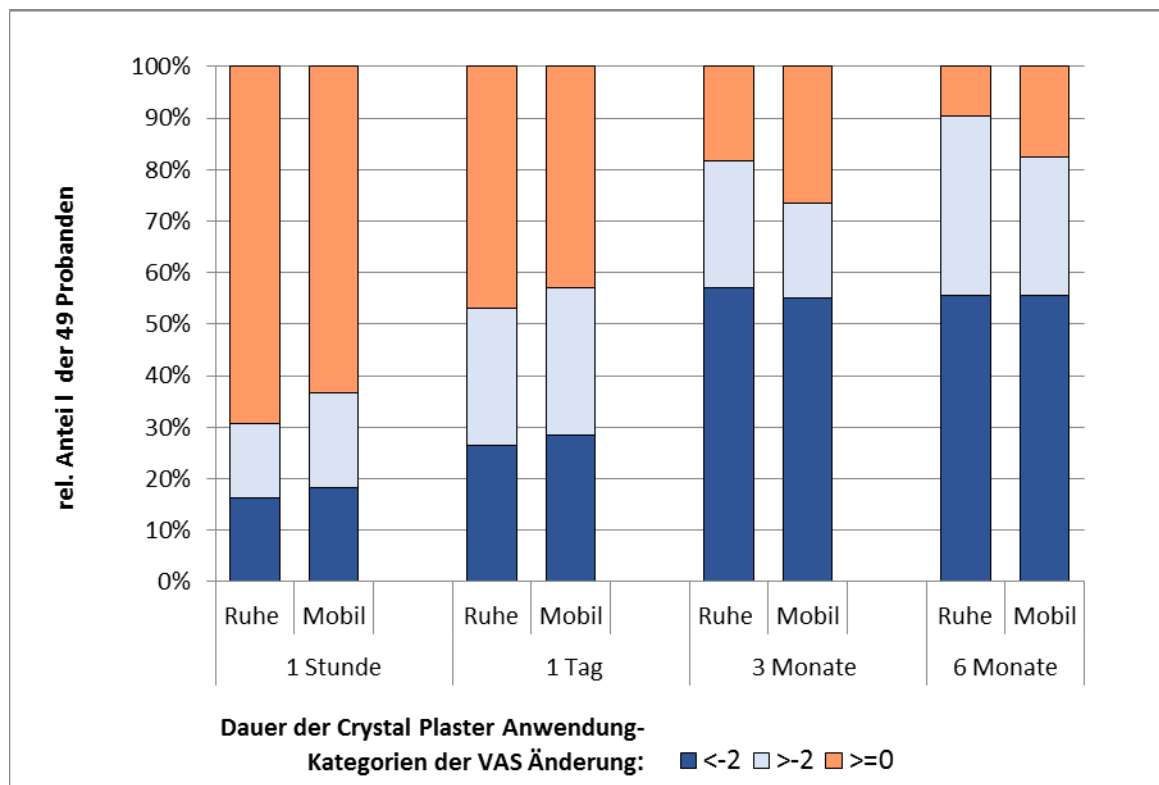


Abbildung 7: Veränderungen in den VAS Angaben nach entsprechender Dauer einer Pflaster-Anwendung. Kategorien: Ohne Effekt (≥ 0), bedingte (-1,-2) und signifikante (< -2) Abnahme des Schmerzempfindens

Die Zunahme des Anteils der Probanden über drei Monate, die eine deutliche Linderung angeben ist klar ersichtlich: Von ca. 15% über 25% auf 55%. In weiteren Drei Monaten nimmt der Anteil derjenigen ab, die keinen Effekt festgestellt haben: Von 70% auf 45%, über 25% zu etwa 15%. Dies gilt in vergleichbarer Weise für den Ruhe- und den Bewegungsschmerz. Andeutungsweise ist der anhaltende Effekt etwas ausgeprägter für den Ruhezustand.

Die **Tabelle 4**, eine Auflistung aller Zeiträume und Bedingungen für die eine Pflaster-Anwendung untersucht wurde, weist aus, dass sich der Schmerz lindernde Effekt mit der Zeit etabliert: Werden nach einem Tag zwischen 75% bzw. 65% der Schmerzintensität angegeben, so sinken die Werte nach drei Monaten relativ

einheitlich auf ca. 50% und sogar auf Werte um 40% nach insgesamt sechs Monaten Anwendung. Eine Ausnahme bildet der Bewegungsschmerz bei Patienten mit anderen Erkrankungsformen, da sind die Angaben zum Schmerz um 10% höher als in den drei anderen Gruppen zu diesem Zeitpunkt.

Tabelle 4: Unterteilung des Schmerz lindernde Effekt der Pflaster nach Art der Beschwerden: Degenerative Arthrose sind anderen Formen der Rheumatischen Erkrankung gegenübergestellt. Erfasst wurden VAS-Angaben nach verschiedenen Zeiträumen der Pflaster-Anwendung und getrennt nach Ruhe- (Teil A) und Bewegungsschmerz (B. Mobil)

Teil A: Ruhe	Kontrolle		1 Stunde		1 Tag		3 Monate		6 Monate	
	Arthrose	andere	Arthrose	andere	Arthrose	andere	Arthrose	andere	Arthrose	andere
VAS										
0	6	3	8	5	10	7	9	8	6	9
1 – 2	5	5	5	9	10	14	11	22	10	17
3 – 4	2	11	6	10	5	11	7	12	5	9
5 – 6	13	19	7	18	5	14	4	7	1	4
7 – 8	11	17	11	14	7	10	1	2	1	1
9 – 10		1								
Anzahl	37	56	37	56	37	56	32	51	23	40
VAS MW	4,7	5,1	4,0	4,4	3,0	3,7	2,3	2,5	1,9	2,1
Relation zu to			86%	87%	64%	73%	48%	50%	41%	40%
Chi²-Test										
Arthrose gegen andere Formen		4%		<1%		<1%		15%		57%
t gegen t-1			2%	27%	10%	22%	11%	<1%	32%	64%
t gegen to					<1%	<1%	<1%	<1%	<1%	<1%

Teil B: Mobil	Kontrolle		1 Stunde		1 Tag		3 Monate		6 Monate	
	Arthrose	andere	Arthrose	andere	Arthrose	andere	Arthrose	andere	Arthrose	andere
VAS										
0	1		3	1	3	1	2	5	2	3
1 – 2		2	3	7	7	11	11	11	10	15
3 – 4	4	11	9	13	10	13	11	20	9	16
5 – 6	8	17	8	19	7	18	6	10	2	3
7 – 8	17	20	9	12	8	9	2	3		3
9 – 10	7	6	5	4	2	4		2		
Anzahl	37	56	37	56	37	56	32	51	23	40
VAS MW	6,9	6,1	5,2	5,2	4,5	4,7	3,2	3,6	2,5	2,9
Relation zu to			76%	86%	65%	76%	47%	59%	36%	48%
Chi²-Test										
Mobil gegen Ruhe	4%	0%	31%	43%	4%	19%	5%	1%	<1%	<1%
Arthrose gegen andere Formen		12%		<1%		<1%		18%		29%
t gegen t-1			<1%	<1%	19%	69%	9%	<1%	7%	5%
t gegen to					<1%	<1%	<1%	<1%	<1%	<1%

* Chi²-Test mit Werten, die auf die Probandenzahlen 56 normiert wurden.
t gegen t-1: Vergleich einer Verteilung gegen die des vorherigen Zeitpunkts
t gegen to: Vergleich einer Verteilung gegen die der Ausgangsangaben.

Die graphische Darstellung des drei monatigen Effekte des „Crystal Plasters“ in **Abbildung 7** zeigt die Ähnlichkeit der Wirkung auf den Ruhe- (oben) und den Bewegungsschmerz (unten). Die Steigung der Trendlinien ist fast identisch, die Achsenabschnitte werden hierbei mit ca. 1 und sogar fast zwei angegeben, d. h. der Effekt wurde erst bei stärkerem Ausgangsschmerz deutlich.

Selbst nach drei Monaten Anwendung gibt es nur wenige Patienten, die eine Zunahme des Schmerzes bei Anwendung des „Crystal Plasters“ melden. Angemerkt wurde bereits, dass einige Patienten dabei sind, die allein wegen des Bewegungsschmerzes rekrutiert wurden.

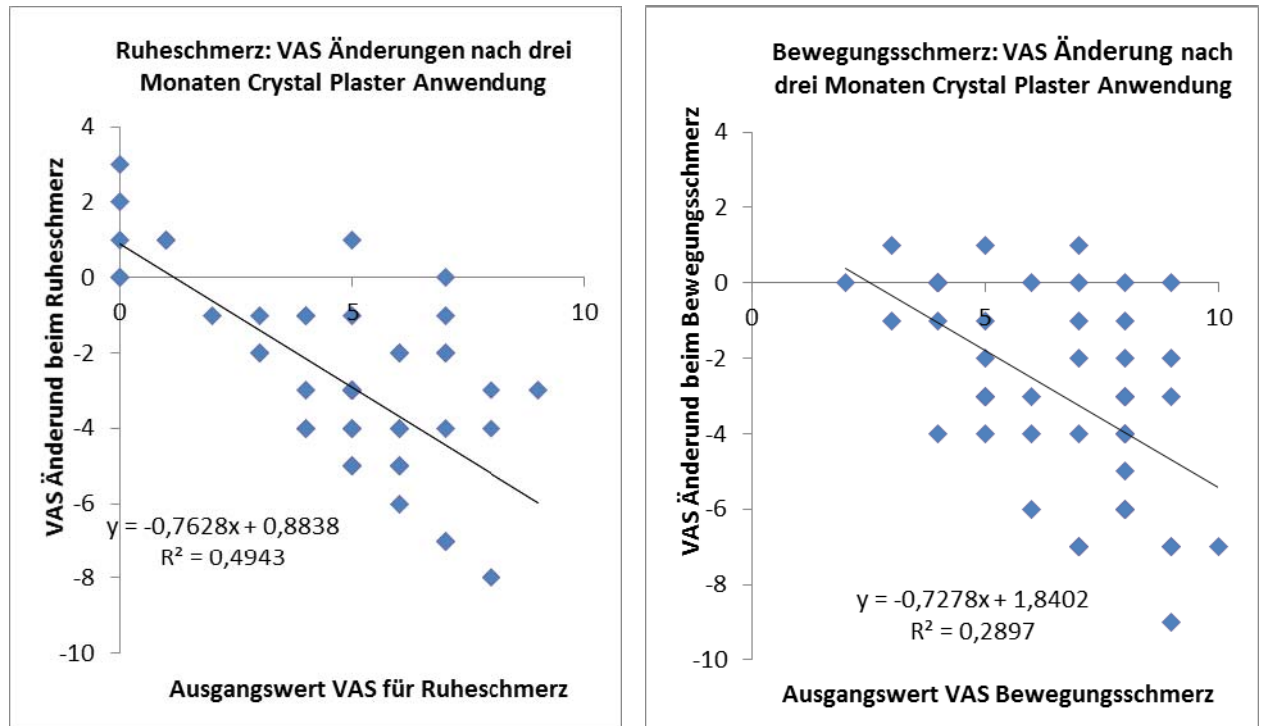


Abbildung 8: Effekte der Pflaster Anwendung für drei Monate, gemessen als Veränderung des Schmerzempfindens (VAS, y-Achse) in der Ruhe (oben) und bei Bewegung (unten) in Relation zur Ausgangslänge (x-Achse).

Dies entspricht auch der Aussage in **Abbildung 6**, dass der Schmerz lindernde Effekt des „Crystal Plaster“ auf den Ruheschmerz kontinuierlich anhält.

3.3.3. Kinetik der Langzeiteffekte

Aus der Abbildung 6 kann man entnehmen, dass signifikante Schmerz lindernden Effekte der Pflaster am ersten Tag auftreten, aber im Bereich eines allgemeinen Placebo-Effektes liegen. In dem sich anschließenden Anwendungszeitraum, entwickelt sich der spezifische Effekt der „Crystal Plaster“, der bei mindestens 55% der Probanden zur deutlichen Linderung nach sechs Monaten führt.

Um das Reaktionsverhalten der Patienten in der „späten“ Phase der Anwendung zu erfassen, wurde in **Abbildung 9** die Veränderung der VAS Angaben in dieser Phase zu denen in dem vorangegangenen Tag in Relation gesetzt, getrennt nach Ruhe- und Bewegungsschmerz.

Man kann bei den Probanden mit **Ruheschmerzen** (obere Graphik) drei Gruppen ausmachen:

- - Am ersten Tag nicht reagierende Patienten, die danach leichte Schmerzen bekommen
- Nicht reagierende Patienten, die im Verlauf der Wochen deutliche Linderung spüren
- Am ersten Tag moderat reagierende Patienten, die danach eine weitere Linderung feststellen.

Beim **Bewegungsschmerz** (untere Graphik) lassen sich zwei Reaktionstypen definieren:

- Am ersten Tag nicht oder wenig reagierende Patienten, die aber langfristig einen Schmerz lindernden Effekt berichten: Punkte unterhalb Null nahe der y-Achse.
- Am ersten Tag deutlich reagierende Patienten, die aber keine weiteren Effekte bemerken oder gar langfristig den lindernden Eindruck der Pflaster-Anwendung nicht bestätigen.

Ein annähernd einheitlicher **Wirkmechanismus** kann nur für Gruppen von Probanden konstatiert werden.

- Patienten mit Ruheschmerz berichten früher oder später eine Linderung der Schmerzen bei Anwendung der Pflaster.
- Beim Bewegungsschmerz ist der Schmerz lindernde Effekt in relativ kurzer Zeit deutlich spürbar, aber er nimmt oft nicht weiter zu, oder der Effekt verschwindet wieder.

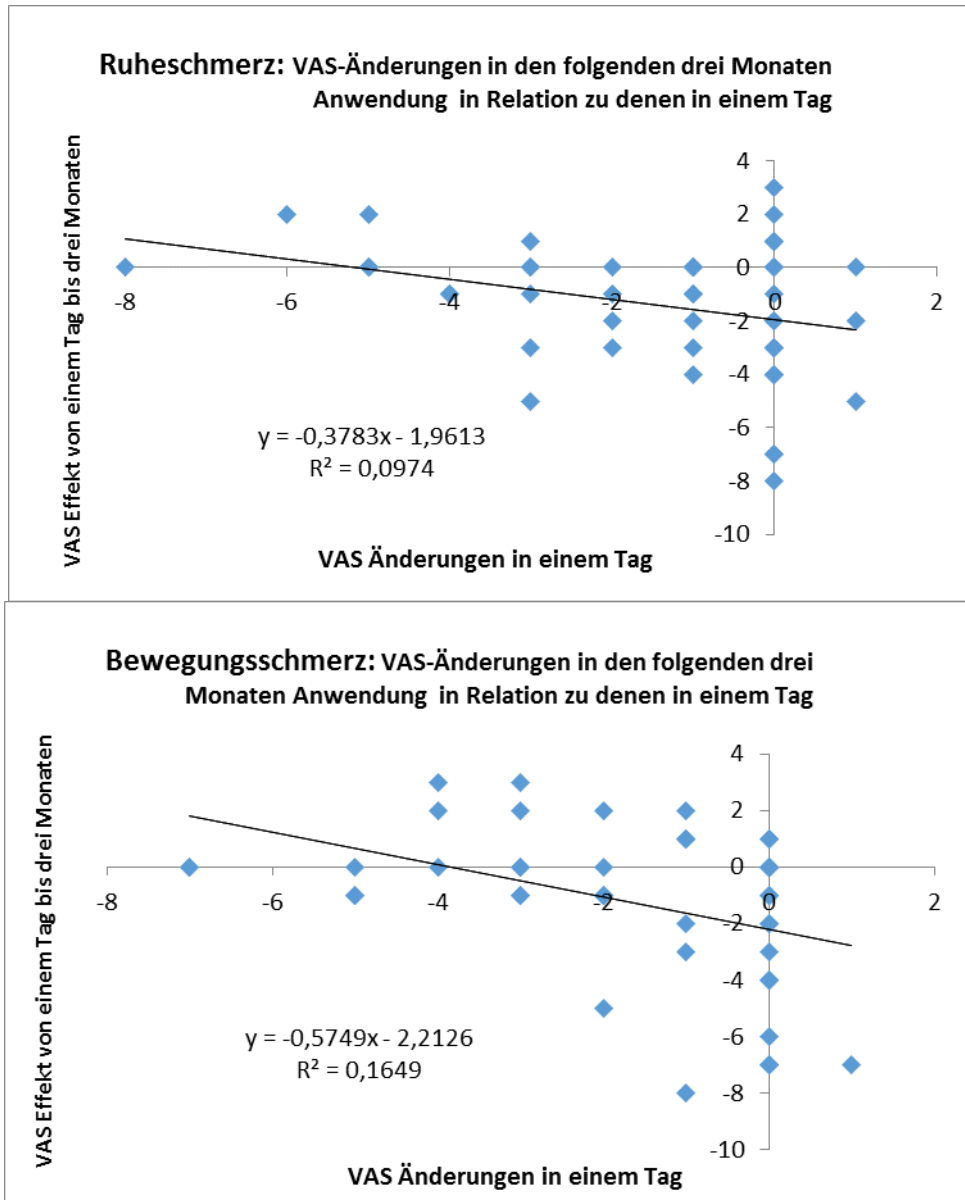


Abbildung 9: Relation des Langzeiteffekts der dreimonatigen Pflaster Anwendung (y-Wert) auf Ruhe- (oben) und Bewegungsschmerz (unten) zu dem kurzzeitigen Effekt, erfasst als Änderung des VAS nach einem Tag Anwendung (x-Wert).

Ob Patienten eine einheitliche Reaktion auf die Pflasteranwendung bezüglich Ruhe- und Bewegungsschmerz in dieser „späteren“ Phase haben, zeigt **Abbildung 10**, wo die beiden entsprechenden VAS Änderungen gegeneinander aufgetragen wurden.

Auffällig ist die Gruppe von Patienten, die von einem Rückkehr der Schmerzen sowohl bei Ruhe, wie auch bei der Bewegung berichten.

Für die anderen Patienten zeigt sich eine stringent Schmerz lindernder Wirkung auf den Ruhe- und den Bewegungsschmerz, die der vom „Crystal Plaster“ bei 24 Stunden Anwendung entspricht.

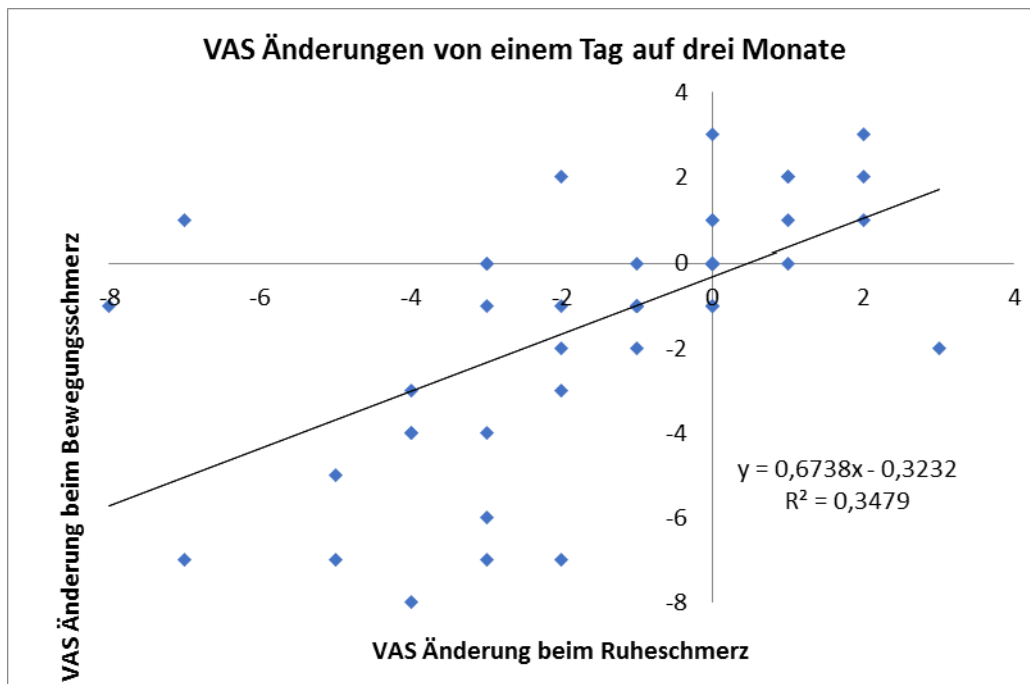


Abbildung 10: Langzeitwirkung des „Crystal Plaster“ als Patienten bezogene Kombination der VAS Änderungen für den Ruhe- (x-Wert) und den Bewegungsschmerz (y-Wert) nach der Zeit der „Crystal Plaster“ Anwendung nach der eintägigen Vergleichsstudie bis zur Befragung nach drei Monaten

4. Diskussion

4.1. Versuchsbedingte Herausforderungen der Studie

In der vorliegenden Studie sollte der lindernde Effekt spezieller Pflaster, der „Crystal Plaster“, auf Schmerzen an verschiedenen Regionen entlang der Wirbelsäule validiert werden. Darüber hinaus sollte durch eine Placebo-kontrollierte doppel-blind Studie untersucht werden, ob ein spezieller Effekt der Kristalle auf dem Pflaster nachweisbar und wie ggf. zu bewerten ist.

Zwei Faktoren mache eine solche Studie sehr aufwendig:

Zum einen ist die quantitative **Erfassung von Schmerz** nur angenähert möglich, da es sich um ein rein subjektives Empfinden handelt. Es gibt viele Versuche objektive Parameter einzuführen, aber die Bewertung der Schmerzen auf der Visual Analogue Scale (VAS) durch die Probanden wird der Problematik am besten gerecht (Zhang et al. 2008).

Die zweite Herausforderung bestand darin, dass die Kristalle, die die Besonderheit dieses Produkts sind, in einem Kissen auf der Hautseite eines ansonsten herkömmlichen Pflasters angebracht sind. Pflaster per se sind ein sehr starker Mediator für den sog. **Placebo-Effekt**, der die Anregung von endogenen Mechanismen der Selbstheilung bedeutet. Bei Untersuchungen zu Schmerzen muss ein Anteil des Placebo-Effekts von 30 bis 35% an der Wirkung einer Behandlung berücksichtigt werden (Rudofky et al. 1989, Bruxelle 1994, Keitel et al. 2001, Mease et al. 2014).

4.2. Schmerz lindernde Effekte der Pflaster

Der Schmerz lindernde Effekt durch die Pflasteranwendung ist in **Abbildung 6** für die erfassten Zeitpunkte als gemittelte VAS Angaben aller verfügbaren Probanden dargestellt, da die Tests 1 und 2 keine signifikanten Unterschied zwischen den verwendeten Pflastern ergaben (**Tabelle 3**). Die Schmerzlinderung bei Ruhe und Bewegung um etwa 30% innerhalb eines Tages geht über eine Varianz bei der Einschätzung hinaus und ähnelt dem anzunehmenden Placebo-Effekt von Pflastern. Eine Linderung von 50% nach drei und 60% nach sechs Monaten ist eine signifikante Wirkung der Pflasteranwendung, die auch in Studien zu anderen Arten der Behandlungen von chronischen Schmerzen nicht übertroffen werden (Kern et al. 2013, Mease et al 2014, Likar et al 2015).

Um zu beleuchten, wie die Reaktion einzelner Patienten zu dem generellen Effekt beiträgt, wird als anderer Parameter für die Wirkung der Pflasteranwendung der Anteil einer Probanden-Gruppe ermittelt, die einen deutlichen Schmerz-lindernden Effekt angeben. Diese Personen werden in den Untersuchungen als „Responder“ bezeichnet. Wie **Abbildung 7** zeigt, nimmt der Anteil mit der Anwendungsdauer des „Crystal Plaster“ auf 55% zu, während lediglich 10% keinen Effekt verspüren. Dieser „Wirkungsgrad“ entspricht dem, der mit vergleichbaren, allerdings medikamentösen Behandlungen erreicht wurde: 61% Responder bei topischer Anwendung von Capsacin (42% beim Placebo, Keitel et al. 2001), 66% bei Lidocain- und 61% bei pregabalin-Pflastern (Baron et al. 2009).

4.3. Spezifische Effekte des Crystal Plaster

Wie erwähnt, zeigte die Auswertung den VAS Angaben in Vergleichsstudie der mit Glassphären dotierten Pure Plaster gegenüber dem „Crystal Plaster“ keine offensichtlichen Unterschiede innerhalb eines Tages.

Eine detaillierte Darstellung der Veränderungen in den VAS Angaben in den **Abbildungen 3 A-3D**, sind für Pure und „Crystal Plaster“ nur wenig unterschiedlich und weisen jeweils fast identische Muster für Ruhe- und Bewegungsschmerz auf. Kombiniert man aber die VAS Veränderungen, wie in **Abbildung 4** geschehen, um die prinzipielle Reaktion einzelner Patienten zu erfassen, so sind doch markante Differenzen zwischen der Wirkung des „Crystal Plaster“ und dem Kontroll-Pflaster erkennbar: Auf das „Crystal Plaster“ reagieren die Patienten annähernd gleichförmig hinsichtlich der Linderung des Ruhe- und Bewegungsschmerzes.

Dagegen ist beim Pure Plaster wenig Zusammenhang zu erkennen und es wird mehr Linderung beim Ruheschmerz berichtet.

Dieser Effekt kann als spezifisch für die Kristalle des „Crystal Plaster“ angesehen werden, denn dieses unterschiedliche Reaktionsmuster basiert auf den Angaben von jeweils 46 Probanden. Zu anderen ist dieser kooperative Effekt des „Crystal Plaster“ bei Ruhe- und Bewegungs-schmerz auch im Zeitraum nach einem Tag bis drei Monate Anwendung von „Crystal Plaster“ zu sehen, wie **Abbildung 10** zeigt.

4.4. Wirkungen des Pflasters bei verschiedenen Formen der rheumatischen Erkrankung

Der **Tabelle 3** kann man entnehmen, dass sich bereits bei nur einem Tag Anwendung Unterschiede bei der Wirkung der Glassphären und Kristall dotierten Pflaster feststellen lassen. Dies wird durch die Trendlinien in den vier Graphen der **Abbildung 5** veranschaulicht, und der kooperative Effekt des „Crystal Plaster“ verglichen mit dem Pure Plaster wird auch in diesem Zusammenhang sichtbar.

Tabelle 3 weist aus, dass viele der nicht-degenerativen Formen der rheumatischen Erkrankung an Schulter und Hüfte, an denen sich wichtige Gelenken befinden, auftreten.

Gerade bei diesen Situationen ist eine spezielle Schmerz lindernde Wirkung des „Crystal Plaster“ festzustellen. Dies passt zu den Erfahrungen von Behandlern, dass die Anwendung von „Crystal Plaster“ an Knie und Ellbogen, und darüber hinaus an jeder Form von Gelenken in vielen Fällen deutliche Linderung bewirkt.

4.5. Effekt der Quarzkristalle

Die Quarzkristalle auf den „Crystal Plaster“ können ihre piezoelektrischen Eigenschaften am effektivsten an Hautstellen in der Nähe von Gelenken zeigen. Dort ist wenig Binde- und Muskelgewebe unter der Haut, so dass Bewegungen zu Dehnungen und Streckungen der aufgeklebten Pflaster führen. Allein die geringe Größe von 50 x 25 mm (im Vergleich zu anderen Pflastern für ähnliche Behandlungen), ergänzt durch das zentrale Klebstoffkissen (zur Aufnahme der Kristalle), führt zu einem lokal begrenzten Reiz, der für die angestrebte Wirkung effektiv ist. Die **Abbildung 2** belegt, dass nicht viele Pflaster, sondern einige an relevanten, Schmerz-nahen Punkten für die Linderung der Schmerzempfindung sorgen.

Die Dehnungen der aufgeklebten Pflaster führen auch zu Deformationen der Kristalle, worauf diese mit einem geänderten elektrischen Feld reagieren.

Auf diese Weise kann auch ein einmal aufgeklebtes Pflaster über mehrere Tage immer wieder Reiz an der „Oberfläche“ setzen, die entsprechend der Gate Control Theory zu einer Unterdrückung peripherer Schmerzen führt (Melzack und Wall 1965, Peláez und Taniguchi 2016). Dies ist auch eine denkbare Erklärung, warum eine lange und wiederholte Anwendung der „Crystal Plaster“ bei vielen Patienten anhaltende Wirkung zeigt.

5. Literatur:

Affaitati G, Fabrizio A, Frangione V, Lanzarotti A, Lopopolo M, Tafuri E, Lapenna D, Giamberardino MA, Costantini R. (2015) Effects of topical diclofenac plus heparin (DHEP+H plaster) on somatic pain sensitivity in healthy subjects with a latent algogenic condition of the lower limb. *Pain Pract.* 2015 Jan; 15(1): 58-67.

Anderson KO, Bradley LA, Turner RA, Agudelo CA, Pisko EJ. (1994) Pain behavior of rheumatoid arthritis patients enrolled in experimental drug trials. *Arthritis Care Res.* 1994 Jun;7(2):64-8.

Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin.* 2009 25(7):1663-76.

Brody, Howard and Daralyn Brody (2002). *Der Placebo-Effekt. Die Selbstheilungskräfte unseres Körpers.* Deutscher Taschenbuch Verlag, München. ISBN 3-423-24296-5.

Bruxelle J (1994). [Placebo effect in the treatment of pain]. *Rev Prat* 1994 Sep 15, 44(14): 1919-23.

Jeon SG, Choi EJ, Lee PB, Lee YJ, Kim MS, Seo JH, Nahm FS (2014) Do severity score and skin temperature asymmetry correlate with the subjective pain score in the patients with complex regional pain syndrome? *Korean J Pain.* 2014 Oct;27(4):339-44.

Keitel W, Frerick H, Kuhn U, Schmidt U, Kuhlmann M, Bredehorst A (2001). Capsicum pain plaster in chronic non-specific low back pain. *Arzneimittelforschung.* 2001 Nov, 51(11): 896-903.

Kern KU, Nalamachu S, Basseur L, Zakrzewska JM (2013) Can treatment success with 5% lidocaine medicated plaster be predicted in cancer pain with neuropathic components or trigeminal neuropathic pain? *J Pain Res.* 2013 Apr 5;6:261-80.

Likar R, Demschar S, Kager I, Neuwersch S, Pipam W, Sittl R (2015) Treatment of localized neuropathic pain of different etiologies with the 5% lidocaine medicated plaster - a case series. *Int J Gen Med.* 2014 Dec 19;8:9-14

Mease PJ, Clauw DJ, Trugman JM, Palmer RH, Wang Y (2014) Efficacy of long-term milnacipran treatment in patients meeting different thresholds of clinically relevant pain relief: subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study. *J Pain Res.* 2014 Nov 21; 7: 679-87.

Melzack R, Wall PD (1965). Pain Mechanisms: A new theory. *Science* 1965 Nov 19; 150(3699): 971-9.

Pacheco-Lopez G, Engler H, Niemi MB, Schedlowski M (2006). Expectations and associations that heal: Immunomodulatory placebo effects and its neurobiology. *Brain Behav immun.* 2006 Sep 20(5): 430-446.

Peláez FJR, Taniguchi S (2016) The Gate Theory of Pain Revisited: Modeling Different Pain Conditions with a Parsimonious Neurocomputational Model. *Neural Plast.* 2016; 2016: 4131395

Rudofsky G, Haussler KF, Künkel HP, Schneider-May H, Spengel F, Symann O, Werner HJ (1989) Intravenous treatment of chronic peripheral occlusive arterial

disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial of pentoxifylline. *Angiology*. 1989 Jul;40(7):639-49.

Zhang W, Robertson J, Jones AC, Dieppe PA, Doherty M (2008): The placebo effect and its determinants in osteoarthritis – meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Ann Rheum Dis* 2008 doi:10.1136

6. Anhänge: Angaben zum Test als Kopien aus dem Englischen Original

6.1. Tape Specification by the producer

First of all I can assure you that the tape is very much suitable for as tape to be applied to skin. The tape you get from us, is the very same as our own Scanpor Surgical Tape. The only difference is that you get it in large rolls, while our Scanpor rolls are small. We sell that tape all over the world because of its combination of sticking properties and sensibility.

Thus we sell the tape to the US, where it is a component in the Allergy test device Finn Chambers on Scanpor (enclosure). Being an allergy test device it is essential that the tape itself does not cause allergy.

Regarding the specific questions:

Skin Irritation & allergy: True allergy and skin irritation are 2 different things: Allergy can occur, but then the patient has a general allergy to all such tapes (3m Micropore, Leukopore Beierdsorf etc). True allergy is actually very seldom. Skin Irritation can for instant be a reaction when peeling off the tape.

Best regards

Helge Muggerud

hmuggerud@norgesplaster.no

Norgesplaster AS

P.O.Box 85, N-4702 Vennessla, Norway

Tel: + 47 38 15 22 00 Fax: +47 38 15 22 22 homepage: www.norgesplaster.no

6.2. Test Setup

From the beginning it was planned that the tests would include the following:

- **Test 1:** A one hour test to see if the patient could notice a difference between Placebo and the real Crystal Plaster.
- **Test 2:** A 24 hour test to see if the patient could notice a difference between Placebo and the real Crystal Plaster.
- **Test 3:** A three months test to determine the customer satisfaction after 3 months with the real Crystal Plaster.
- **Test 4:** A six months test to see the customer satisfaction after 6 months with the real Crystal Plaster.

6.3. Test procedure

- Test 1 and 2 were conducted at SAS Radisson Vasa. The patients were divided into two groups, with one group were tested in the morning and the second group in the afternoon. The test personnel consisted of two testers from „Crystal Plaster“ Ltd and doctor Michael Eklund, chief physician in physical therapy at the Malmska Hospital in Pietarsaari, Finland.
- The tests began by informing the test persons about the test procedure.
- The doctor filled-in the form containing V1 through V10, see Test Parameters.

- Tester No 1 chose to give each patient patches from one of the two different patch boxes. The patches were labelled 1 or 2. Tester No 1 did not know which of the patches were genuine or placebo. Tester No 1 filled V11 through V13.

- After some time Tester No 2 interviewed the patients and filled in V14 through V17.
- The following day the patient and Tester No 2 met again at the Radisson SAS Vaasa. The tester filled in V18 through V21 in the form.
- Test 3 took place three months later. Tester No 2 and No 3 (from Valioravinto) were then interviewing all the test persons over telephone and thereafter filled in V22 through V26.
- Test 4 took place after the CP had been used for 6 months. Tester No 2 and No 3 filled in V27 through V32 after interviewing all the test persons over telephone.

Some data are missing, for various reasons; in the documentation of variables V22 to V32 e.g. the patient stopped using the patches because they did not work; and in some other cases the test persons ran out of patches before the completion of the test.

6.4. Test parameters

Test 1-3 - documentation of all participants	
V1	Patient number (consecutive numbers regardless of gender)
V2	Age
V3	Sex (Male = 1, Female = 2)
V4	Disease group (Arthros = 1, spondylosis = 2, Arthrit = 3 Myositis, Tendinid, Tenosynovitis = 4)
V5	Location of (main) dysfunction (Neck Vertebrae Column = 1, Shoulder = 2, Dorsal Column= 3, Lumbar Spine = 4, Large Joints = 5, Small Joints = 6)
V6	Current (main) pain medication. Paracetamol = 1, NSAIDs = 2, Euforic pain medication/opiate=3, Antidepressant = 4, Medical specified against neurogenic pain = 5, combinations of the above = 6
V7	Rheumatoid medication (Yes = 1, No = 2)
V8	Pain assessment (VAS) at rest when applying the patch. (0 = pain, 10 = infernal pain)
V9	Pain assessment (VAS) in motion when applying the patch. (0 = pain, 10 = infernal pain)
V10	Pain medication the day of the patch was applied (1 = Yes, 2 = No)
V11	Patch type applied 1 or 2 (to be completed by the test personnel during application)
V12	Patch placement. Neck Vertebrae Column = 1, Shoulder = 2, Dorsal Column = 3, Lumbar Spine=4, Large Joints= 5, Small Joints=6)
V13	Number of patches on patient
V14	Pain assessment (VAS) at rest for one hour. (0 = pain, 10 = infernal pain)
V15	Pain assessment (VAS) in motion after an hour. (0 = pain, 10 = infernal pain)
V16	Pain relief after 1 hour. Yes = 1, No = 2
V17	Side effects after 1 hour. Yes = 1, No = 2
V18	Pain assessment (VAS) at rest after 24 hours. (0 = pain, 10 = infernal pain)
V19	Pain assessment (VAS) in motion after 24 hours. (0 = pain, 10 = infernal pain)
V20	Pain relief after 24 hours. Yes = 1, No = 2
V21	Side effects after 24 hours. Yes = 1, No = 2
Documented after 3 months of use.	
V22	Patch use. Regularly = 1, Sometimes = 2, Stopped due to no effect = 3
V23	Pain assessment (VAS) at rest during the last 2 weeks (0 = pain, 10 = infernal pain)
V24	Pain assessment (VAS) in motion during the last 2 weeks (0 = pain, 10 = infernal pain)
V25	Pain relief after 3 months. Yes = 1, No = 2
V26	Side effects after 3 months. Yes = 1, No = 2
Test 4: Documented for each participant after 6 month of use	
V27	Pain assessment(VAS) at rest during the last 2 weeks (0 = pain, 10 = infernal pain)
V28	Pain assessment(VAS) in motion during the last 2 weeks (0 = pain, 10 = infernal pain)
V29	Patch use. Regularly = 1, Sometimes = 2, Stopped due to no effect = 3
V30	Pain relief. Yes = 1, No = 2
V31	Side effects, Yes = 1, No = 2
V32	Patient has stopped using the patch. Yes = 1 No = 2
Test 5: The testing was limited to one question.	
	Which patch is the best? Patch 1 = 1, Patch 2 = 2, No difference = 3