

Pilotstudie zur Schmerztherapie und Behandlung von Muskel- und Sehnen-Verletzungen mit LDM[®]-Technologie

Dr.rer.nat.habil. Ilja Kruglikov

Einführung

Schmerzen treten bei verschiedenen Traumas, viralen Infektionen, Stoffwechselerkrankungen, neurotoxischen Syndromen, Gefäßerkrankungen, ischämischen Läsionen, usw. auf und können sich relativ oft zu chronischen Schmerzen entwickeln, die ein großes Problem in der Rehabilitation darstellen. Die Anzahl von Betroffenen ist sehr groß und liegt in Deutschland bei ca. 5 Mio., in UK bei ca. 3,0 Mio., in Frankreich bei ca. 2,5 Mio. und in Spanien bei ca. 2,1 Mio.

Die Pathophysiologie des Schmerzes ist noch nicht ganz klar. Es werden jedoch folgende Typen von peripheren Schmerzen unterschieden:

- nozizeptive (entstehen durch eine Gewebsschädigung und Anregung der umliegenden Schmerzrezeptoren);
- neuropathische (entstehen durch eine direkte Beschädigung von Nerven).

Seit kurzem wird die Schmerzentstehung mit der Aktivität von Matrix Metalloproteinasen (MMPs) in Verbindung gebracht [1,2] und es sieht zurzeit so aus, dass die Grundlagen der Pathophysiologie des Schmerzes neu geschrieben werden müssen.

Sehnen und Muskeln

Bindegewebe mit seinen Kollagenstrukturen und der extrazellulären Matrix (EZM) hält nicht nur verschiedene Gewebstrukturen des Körpers zusammen, sondern spielt auch eine besondere Rolle in der Kraftentwicklung sowie bei der Kraftübertragung in Muskeln, Sehnen und Knochen. Intramuskuläres Bindegewebe macht 1 bis 10% von gesamtem Muskelgewicht aus und variiert erheblich zwischen verschiedenen Muskeltypen [3,4]. Seine Strukturen und Gehalt können durch physikalische Aktivitäten stark beeinflusst werden.

Dynamisches Gleichgewicht zwischen der Kollagensynthese und dem Kollagenabbau (durch MMPs) sichert die Integritätsaufrechterhaltung der Kollagenmatrix. Unter der mechanischen Belastung oder als Reaktion auf eine Verletzung werden in der Regel beide Komponenten des Kollagenturnovers – Kollagensynthese und Kollagenabbau - aktiviert und auf einem höheren Niveau gehalten. Die daraus resultierenden Abweichungen vom Gleichgewicht können je nach Art und Stärke der Belastung bzw. Verletzung qualitativ und quantitativ unterschiedlich groß ausfallen, was letztendlich zu wesentlichen Unterschieden im Krankheitsbild und ihren Verläufen führen kann.

Diese Sichtweise zeigt, dass verschiedene Krankheitsbilder von Muskeln und Sehnen dennoch einige Ähnlichkeiten in ihren pathophysiologischen Grundlagen haben und darum auch durch gleiche Behandlungsmethoden effektiv beeinflusst werden können. Ein gezielter Eingriff in die Aktivierung bzw. Inhibierung von MMPs kann die Krankheitsverläufe stark modifizieren. Solche Eingriffe bilden die Grundlagen für neue Behandlungsmethoden.

MMPs bei Schmerzen

MMPs bilden eine große Familie von zinkabhängigen Endopeptidasen, welche von verschiedenen Zelltypen produziert werden können und sowohl für die physiologische als auch für die pathologische Spaltung von Proteinen in EZM verantwortlich sind. Solche unterschiedlichen Krankheiten wie Arthrose/Arthritis, Akne, Krebs, Ulcus cruris, Psoriasis, Multiple Sklerosis, usw. haben in ihrer Pathophysiologie oft eines gemeinsam – bis zu 1.000fach höhere MMP-Werte, die zu einem unphysiologischen Abbau der EZM führen können.

Dass die Aktivität der MMPs nach einem Trauma lokal deutlich erhöht sein kann, ist schon lange bekannt. Diese Erhöhung ist physiologisch bedingt und sollte dafür sorgen, dass sonst relativ steife Gewebstrukturen schnell „aufgeweicht“ und somit schnell regenerationsbereit gemacht werden. Es war allerdings bisher nicht bekannt, dass die Schmerzreaktion mit solchen Prozessen direkt verbunden sein könnte.

Diese Situation hat sich grundsätzlich geändert nachdem gezeigt wurde, dass einige MMPs (z.B. MMP-9, MT6-MMP) das Myelin Basic Protein (MBP) spalten [5,6] und dadurch die Schmerzschwelle deutlich reduzieren können. Daraus können z.B. Neuropathien mit der typischen mechanischen Allodynie entstehen. Solcher MBP-Abbau kann unter anderem Ursache für Multiple Sklerose sein [6].

Des Weiteren wurde festgestellt, dass verschiedene MMPs eine entscheidende Rolle in verschiedenen Entwicklungsstadien der Neuropathien spielen können. So dominiert MMP-9 in der Frühphase nach einer Nervenverletzung und MMP-2 in der Spätphase der Neuropathie-Entwicklung [1,2]. Diese Ergebnisse sind nicht von rein theoretischem Interesse, sondern führen zu neuen Strategien in der Prävention und Behandlung von Schmerzen durch eine gezielte Unterdrückung der MMP-Aktivität. So können Inhibitoren von MMP-9 in der Frühphase nach Operationen (z.B. Amputationen) eingesetzt werden. Die Inhibitoren von MMP-2 können dagegen bei diabetischen Neuropathien, viralen Infektionen und nach der Chemotherapie verwendet werden.

Kollagenturnover in Muskeln und Sehnen

Muskeln

Die Vorstellungen über die Funktionen des intramuskulären Bindegewebes haben sich in den letzten Jahren stark verändert. Neben den bekannten Funktionen wie

- mechanische Stütze für Gefäße und Nerven, und
- Beteiligung an passiver elastischer Antwort von Muskeln,

haben muskuläre Kollagenstrukturen angeblich auch die Aufgabe mechanische Kräfte, die in einem Muskelteil entwickelt wurden, durch laterale Transmission auf die

benachbarten Muskelfasern zu übertragen [7]. Bei dieser Übertragung spielen die spezifischen Kollagenstrukturen von Endomysium und Perimysium eine wichtige Rolle. Endomysium umhüllt die einzelnen Muskelfasern und sorgt dadurch für eine optimale Muskelkontraktion in jeder Gruppe. Solche Organisation von einzelnen Fasern ist wichtig, damit Sehnen und die Muskeln höhere Belastungen aushalten können und sie sorgt dafür, dass eine Verletzung der Faser nicht sofort auf die anderen Fasern übertragen wird.

Perimysium besteht aus zwei Schichten von wellenförmigen Kollagenfibrillen und fasst Gruppen von Muskelfasern zu Muskelfaserbündeln zusammen. Diese Struktur sorgt für die optimale Kraftübertragung zwischen verschiedenen Muskelfaserbündeln.

Werden durch eine Krankheit bzw. eine Verletzung diese Strukturen modifiziert (z.B. durch eine langfristige Anregung der MMP-Produktion) können Muskelfasern nicht mehr intakt funktionieren und werden im Verlauf der Zeit immer weiter angegriffen.

Die Hauptkollagentypen in intramuskulärem Bindegewebe sind Typ I (30 bis 97% von gesamtem Kollagengehalt) im Endomysium und Perimysium sowie Typ IV in der Basalmembran. Diese Kollagenmoleküle werden von endonucleasen und intramuskulären Fibroblasten produziert. Der Abbau von diesen Kollagenstrukturen wird durch spezifische MMPs geregelt – hauptsächlich durch Kollagenasen (MMP-1 und MMP-8) für Kollagen Typ I und durch Gelatinasen (MMP-2 und MMP-9) für Kollagen Typ IV.

Sehnen

Sehnen bestehen zu 55-70% aus Wasser, von dem ein Großteil in der EZM gebunden ist. Für die Kollagenproduktion in Sehnen sind die Tenozyten (Fibroblasten) verantwortlich. Diese Zellen produzieren hauptsächlich Kollagen Typ I (ca. 60%). In kleineren Mengen sind auch die Kollagentypen III (bis zu 10%), IV (ca. 2%) sowie V und VI vorhanden. Sehnen sind klar kompartimentalisiert; solche Strukturen sorgen dafür, dass kleinere Verletzungen nicht auf die ganze Sehne übertragen werden. Es ist bekannt, dass die Synthesaktivität von Tenozyten durch Verletzungen oder Stress (z.B. bei exzentrischen Übungen) stark beeinflusst werden kann [8].

Bei fast allen Arten von Tendinopathien wurde eine deutliche Steigerung von verschiedenen MMPs (vor allem von MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9 und MMP-13, die auf die Kollagentypen I und IV wirken) festgestellt. So eine Steigerung wird aktuell als ein wichtiger Grundstein der Pathophysiologie von Tendinopathien angesehen [9]. Eine überproportionale und langfristige Steigerung der MMP-Aktivität kann z.B. zu einer Verzögerung des Heilungsprozesses führen. Darum wird bereits seit einigen Jahren immer wieder versucht, die MMP-Inhibitoren bei verschiedenen Tendinopathien einzusetzen [10].

Die Kollagenstrukturen im Muskelgewebe sowie in den Sehnen können durch physikalische Aktivitäten erheblich modifiziert werden. Wichtig ist, dass durch eine Belastung nicht nur die Neukollagenproduktion sondern auch der Kollagenabbau durch Stimulation von spezifischen MMPs angeregt werden kann. Dabei kann es netto zu einem Kollagenaufbau kommen (z.B. bei Kollagen Typ I in Sehnen) oder lediglich zu Steigerung des Kollagenturnovers ohne Veränderung des Kollagengehalts im Gewebe (z.B. bei Kollagen Typ IV) [8].

Eine Immobilisierung führt im Gegensatz zur Belastung sowohl in den Muskeln als auch in den Sehnen zur Reduzierung der Kollagensynthese. Gleichzeitig führt sie

auch zur MMP-Aktivierung, welche für den Kollagenabbau verantwortlich ist.

Ultraschalltherapie

Ultraschall (US)-Therapie ist eine anerkannte Behandlungsmethode bei verschiedenen Muskel- und Sehnenkrankheiten [11]. Standardmäßig werden in der physikalischen Therapie US-Wellen mit Frequenzen von ca. 1 MHz bzw. 3 MHz eingesetzt. Ihre Anwendung wurde noch bis vor kurzem im Wesentlichen durch ihre Eindringtiefe begründet. Die US-Wellen mit einer Frequenz von 1 MHz haben im Körper nämlich eine Halbwertstiefe von ca. 3 cm und wurden dadurch für die Behandlung von tief liegenden Strukturen (z.B. Muskel) eingesetzt. Bei den oberflächlichen Anwendungen (z.B. Narben) wurden dagegen US-Wellen mit einer Frequenz von 3 MHz (Halbwertstiefe von ca. 1 cm) verwendet.

In den letzten Jahren wurde allerdings deutlich klar, dass US-Wellen mit unterschiedlichen Frequenzen nicht nur unterschiedliche Eindringtiefe sondern auch sehr unterschiedliche biophysikalische Wirkungen haben können. Es wurde gezeigt, dass US mit einer Frequenz von 1 MHz selbst bei Intensitäten von bis zu 3 W/cm² kaum histologische oder immun-histochemische Veränderungen im Fettgewebe bzw. in der Kollagenmatrix bewirken kann. Dagegen können Veränderungen in diesen Strukturen nach der Beschallung mit einer Frequenz von 3 MHz sehr deutlich ausfallen [12].

Unterschiedliche Wirkungen gibt es nicht nur auf der histologischen, sondern auch auf der physiologischen Ebene. Dies wurde von Wellcomet vor kurzem anhand der Produktion von Heat Shock Proteinen (HSPs) demonstriert. Diese Proteine spielen eine wichtige Rolle in der Zellphysiologie und werden als Schutzmoleküle bei subletalen Stresseinwirkungen produziert. Es wurde festgestellt, dass die US-Frequenz von 1 MHz keine zusätzliche Produktion von HSPs in Zellen hervorrufen kann. Nach der Beschallung mit einer 3 MHz Frequenz konnte eine HSP-Steigerung von ca. 800% und mit der 10 MHz Frequenz sogar ca. 1.800% registriert werden. Auch zeitlich gesehen, verlief die Entwicklung sehr unterschiedlich: bei 3 MHz war die Wirkung relativ kurzweilig, während man nach der Anwendung von 10 MHz sogar 24 Std. später noch eine Erhöhung von ca. 800% messen konnte (Sontag und Kruglikov, 2009). Diese Ergebnisse können von großer Bedeutung für die Schmerztherapie sein, weil vor kurzem festgestellt wurde, dass eine HSP-Induktion die Myelinisierung bei Neuropathien deutlich verbessern kann [13].

US kann auch eine deutliche Wirkung auf MMPs zeigen. Mit optimalen Behandlungsparametern können die MMP-Aktivitäten um ein Vielfaches reduziert werden, was günstige Umgebungsbedingungen für eine schnelle Abheilung schaffen kann. Diese inhibierende Wirkung kann mehrere Stunden dauern, lässt allerdings mit der Zeit deutlich nach. Diesbezüglich stellt sich die Frage, ob man mit einer Dosisfraktionierung die gewünschten Veränderungen im Bindegewebe auf einem gewissen Niveau langfristig halten kann. Diese Frage wurde vor kurzem von Wellcomet positiv beantwortet [14]. Daraus resultierte eine neue Behandlungsstrategie, die sich bei verschiedenen Krankheitsbildern als sehr vorteilhaft erwiesen hat – die SUPERFRAKTIONIERUNG.

US-Wellen mit höheren Frequenzen besitzen entsprechend kleine Wellenlängen: beispielsweise 0,15 mm bei einer Frequenz von 10 MHz im Vergleich zu 1,5 mm bei einer Frequenz von 1 MHz. Dadurch entstehen in solchen Wellen

höhere Druckgradienten, die das Gewebe fast auf einer zellulären Ebene beeinflussen können (zum Vergleich: Adipozyten können eine Größe von 100-150 µm erreichen, was mit einer Wellenlänge bei 10 MHz vergleichbar ist). Besonders vorteilhaft kann die Anwendung von solchen höheren Frequenzen bei der Behandlung von Muskel- und Sehnenverletzungen sein, weil ihre Strukturen in der Regel auch vergleichbare Maßstäbe haben.

Diese Erkenntnisse öffnen neue Wege für eine differenzierte Anwendung von verschiedenen US-Frequenzen bei unterschiedlichen Muskel- und Sehnen-Erkrankungen. Gleichzeitig rücken spezielle duale Frequenzanwendungen immer mehr in den Mittelpunkt, bei denen ein sinnvoller Mix aus zwei verschiedenen US-Frequenzen in einer neuartigen Ultraschall-Welle appliziert wird. Solche dualen Applikationen werden zurzeit sehr intensiv in der sonodynamischen Therapie untersucht und gelten jetzt schon als vielversprechend bei Krebsbehandlungen [15].

LDM®-Technologie

Eine neue Art solcher dual-frequenten Behandlungen bietet die neue LDM®-Technologie (*Lokale Dynamische Mikromassage*) (Fig. 1). Wenn die US-Frequenz während der Anwendung nicht konstant bleibt, sondern ein ständiger sehr schneller Wechsel zwischen zwei Frequenzen stattfindet, bleiben (bei gleicher US-Intensität) die absoluten erzeugten Druckwerte im Gewebe konstant, während sich die dynamischen Druck-Gradienten entsprechend dem Frequenzwechsel ändern. In gleichem Takt ändern sich auch die Eindringtiefen des Schalls im Gewebe. Werden zwei deutlich unterschiedliche Frequenzen für diese Zwecke benutzt, ergibt sich gleichzeitig eine Mixkombination aus zwei unterschiedlichen physiologischen Wirkungen, die mit einzelnen Frequenzen so nicht erreicht werden kann.

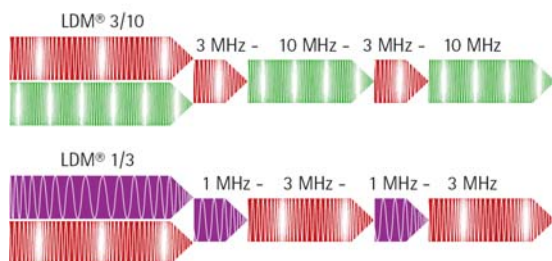


Fig. 1. Frequenzwechsel in der LDM® plus-Technologie.

Die LDM®-Technologie bietet noch einen ganz besonderen Vorteil gegenüber der konventionellen US-Therapie. Weil die US-Frequenzen in einer LDM®-Welle schnell (bis zu 1.000fach pro Sekunde) oszillieren, können sich im Gewebe keine stehenden Wellen bilden, die die Knochenhaut belasten und zu einer Periostentzündung führen können. Dadurch entsteht die einzigartige Möglichkeit, solche Behandlungen semi-statisch durchzuführen – die verletzten Stellen können somit über längere Zeit gezielt statisch behandelt werden.

Wie die zahlreichen *in vitro* Experimente demonstrierten, zeigt so eine duale Anwendung oft eine deutliche synergetische Wirkung: biologische Effekte nach der Applikation von zwei Frequenzen bei der LDM®-Technik sind stärker als die Wirkung, die durch eine einfache Addition von zwei US-Wellen mit gleichen Frequenzen erzielt wird.

Die Anwendung von LDM®-Wellen führt auch zu histologischen Veränderungen im Bindegewebe (Abb. 2), vor allem zu einer deutlichen Auflockerung. So eine „Verflüssigung“ des Bindegewebes ist eine wichtige Vorstufe für eine antiödematöse Wirkung, was auch bei vielen Arten von Muskel- und Sehnen-Verletzungen von besonderer Bedeutung sein kann.

Diese zum Patent angemeldete Technologie wurde bis jetzt in zwei Varianten realisiert: LDM® 1/3 MHz und LDM® 3/10 MHz. Beide LDM®-Methoden zeigen unterschiedliche Wirkungen bei verschiedenen Anwendungen. Es muss auch beachtet werden, dass die US-Wellen mit diesen Frequenzen sehr unterschiedliche Halbwertstiefen (von ca. 3 mm bei 10 MHz bis ca. 3 cm bei 1 MHz) haben. Diese Tatsache macht es möglich diese Frequenzen gezielt zu einer oberflächlichen bzw. einer tiefen Behandlung einzusetzen.

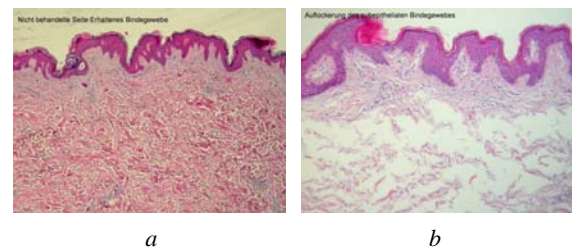


Abb.2. Auflockerung des subepithelialen Bindegewebes nach LDM®-Behandlung: a – Kontrolle, b – nach 1 Behandlung mit LDM®-Therapie (LDM® 1/3 MHz, 10 ms, 1 W/cm²).

Behandlungsprotokoll

Die Behandlungen wurden mit dem Gerät LDM®-MED und dem der Fa. Wellcomet GmbH (Karlsruhe, Deutschland) durchgeführt. Es wurden 6 Patienten mit Muskelfaserrissen und/ oder starken Muskelzerrungen und 4 Patienten mit Tendinopathien (Achillessehne oder Patella) behandelt.

Alle Patienten waren männliche Leistungssportler (Profi-Fußballspieler) im Alter zwischen 25 und 29 Jahren. Diagnosen wurden durch CT-Aufnahmen bestätigt. Alle Patienten wurden spätestens am 3.Tag nach der Verletzung zum ersten Mal behandelt. Die Patienten mit Muskelfaserrissen hatten nach der Numerischen Rating Skala (NRS) Schmerzen zwischen 4 und 7.

Bei der Parameterauswahl wurden folgende Einstellungen vorgenommen:

Muskelfaserrisse:

- LDM® 3/10 MHz (3 MHz, 3 ms/ 10 MHz, 7 ms), Intensität 0,8-1,0 W/cm², Behandlungsdauer – 10-15 Min. (je nach Behandlungsgebiet).

Tendinopathien:

- 10 MHz, pulsierend 1:2, Intensität 0,5 W/cm², 5 Min. pro Stelle,
- LDM® 3/10 MHz, (3 MHz, 3 ms/ 10 MHz, 7 ms), Intensität 0,3-0,5 W/cm², 5-10 Min. pro Stelle

Während der Behandlung wurde die betroffene Stelle lokal behandelt. Die Behandlungen wurden täglich durchgeführt. Die gesamte Anzahl von Sitzungen lag zwischen 6 und 10. Alle Behandlungen wurden semi-statisch ausgeführt; die verletzten Stellen wurden alle 30 Sekunden zwischen 10 und 15 Sekunden statisch behandelt.

Ergebnisse

Die LDM®-Technologie hat eine rein lokale Wirkung, d.h. die verletzten Stellen müssen direkt behandelt werden. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. In zwei Fällen von angeblich chronischen Tendinopathien und bei einem Muskelfaserriss (Oberschenkel) führte die erste Sitzung zu einer kurzfristigen Steigerung der Schmerzstärke (2-3 Punkte nach NRS) 2-4 Stunden nach der Behandlung. Dem folgte spätestens nach 24 Std. eine Schmerzreduzierung auf Stufe 1-2.

Alle Patienten wurden spätestens nach 5 Behandlungen schmerzfrei und konnten spätestens nach 10 Behandlungen in das gewohnte Training einsteigen. Somit wurde die normale Abheilung bei solchen Verletzungen um ca. 2 bis 3 Wochen beschleunigt.

In zwei Fällen (Muskelfaserrisse am Oberschenkel) wurde die Superfraktionierung angewendet – die Patienten wurden 3mal täglich 3 Tage lang behandelt. In beiden Fällen waren Patienten am 3. Tag schmerzfrei und konnten schon nach 1 Woche ins Training einsteigen.

Zusammenfassung

LDM® und die 10 MHz Technologie bieten als effektive Behandlungsmethode eine hervorragende Alternative bei Muskel- und Sehnenverletzungen und können die Abheilungszeit signifikant reduzieren und den Krankheitsverlauf deutlich mildern. Durch eine starke Produktion von HSPs, kann diese Methode höchstwahrscheinlich auch zur Prophylaxe von solchen Verletzungen eingesetzt werden. Empfehlenswert wäre der Einsatz von LDM® und der 10 MHz Frequenz beispielsweise bei Sportlern mit chronischen Muskel- oder Sehnenverletzungen oder als unterstützende Integration bei physiotherapeutischen Anwendungen. Die durch die Anwendung produzierten HSPs sollten die anfälligen Stellen vor weiteren Verletzungen schützen.

Die Behandlungen sind schmerzfrei und nebenwirkungsarm. Durch schnelle positive Behandlungsergebnisse wurden LDM® und 10 MHz Behandlungen von behandelten Personen gut angenommen. Der Behandlungsrhythmus spielt bei solchen Behandlungen eine sehr wichtige Rolle und muss mindestens zu Beginn der Behandlungsserie in einer sehr konzentrierten Abfolge erfolgen. Als besonders interessant hat sich die neue Superfraktionierungs-Methode erwiesen. Um die Ergebnisse statistisch beurteilen zu können, werden kontrollierte Studien mit einer größeren Anzahl von Probanden durchgeführt.

Literatur

- [1] Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, Park JY, Zhuang ZY, Tan PH, Gao YJ, Roy K, Corfas G, Lo EH, Ji RR. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nature Med.* 2008; 14: 331-336.
- [2] Ji RR, Xu ZZ, Wang X, Lo EH. MMP regulation of neuropathic pain. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30: 336-340.
- [3] Foidart M, Foidart JM, Engel WK. Collagen localization in normal and fibrotic human skeletal muscle. *Arch Neurol.* 1981; 38: 152-157.
- [4] Järvinen TAH, Jozsa L, Kannus P, Järvinen TLN, Järvinen M. Organization and distribution of intramuscular connective tissue in normal and immobilized skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil.* 2002; 23: 245-254.
- [5] Kobayashi H, Chattopadhyay S, Kato K, Dolkas J, Kikuchi SI, Myers RR, Shubayev VI. MMPs initiate Schwann cell-mediated MBP degradation and mechanical nociception after nerve damage. *Mol Cell Neurosci.* 2008; 39: 619-627.
- [6] Shiryaev SA, Savinov AY, Ciplak P, Ratnikov BI, Motamedchaboki K, Smith JW, Strongin AY. Matrix metalloproteinase proteolysis of the myelin basic protein isoforms is a source of immunogenic peptides in autoimmune multiple sclerosis. *PLoS One.* 2009; 4: e4952.
- [7] Aumailley M, Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J Mol Med.* 1998;76:253-265.
- [8] Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol Rev.* 2003; 84: 649-698.
- [9] Fu SC, Chan BP, Wang W, Pau HM, Chan KM, Rolf CG. Increased expression of matrix metalloproteinase 1 (MMP1) in 11 patients with patellar tendinosis. *Acta Orthop Scand.* 2002; 73: 658-662.
- [10] Orchard J, Massey A, Brown R, Cardon-Dunbar A, Hofmann J. Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1625-1632.
- [11] Knoch HG, Knauth K. Therapie mit Ultraschall. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1991.
- [12] Ferraro GA, De Francesco F, Nicoletti G, Rossano F, D'Andrea F. Histologic effects of external ultrasound-assisted lipectomy on adipose tissue. *Aesth Plast Surg.* 2008;32:111-115.
- [13] Rangaraju S, Madorsky I, Pileggi JG, Kamal A, Notterpek L. Pharmacological induction of heat shock response improves myelination in a neuropathic model. *Neurobiol Dis.* 2008; 32: 105-115.
- [14] Sontag W, Kruglikov I. Expression of heat shock proteins after ultrasound exposure in HL-60 cells. *Ultrasound Med Biol.* 2009; 35: 1032-1041.
- [15] Barati AH, Mokhtari-Dizaji M, Mozdarani H, Bathaie SZ, Hassan ZM. Treatment of murine tumors using dual-frequency ultrasound in an experimental in vivo model. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35:756-763.



WELLCOMET GmbH

Greschbachstr. 2 - 4 • D-76229 Karlsruhe
 Telefon +49 (0) 721 / 68 07 78-0 • Telefax +49 (0) 721 / 68 07 78-50
 Email: info@wellcomet.de • www.wellcomet.de