

DMSO in der Handtherapie

DMSO and hand therapy

von Priv.-Doz. Dr. med. J. Carls, Medizinische Hochschule Hannover

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Jörg Carls

Anna-von-Borries-Str. 1-7

D-30625 Hannover

Fon: (+49)(0)511-5354-117

Mail to: carls@annastift.de

Schlüsselworte: DMSO, Entzündung, Toxizität, Narbe, Kollagen, chronische Polyarthritits

Key-words: Dimethyl sulfoxide, methyl sulfoxide, sulfinylbismethane, Rimso, Kemsol, aprotic solvent, analgetic, anti-inflammatory, cryoprotective, toxicity, medical application, interstitial cystitis, scleroderma, scar, collagen, swelling, trauma, pain, rheumatoid disease, reactive oxygen species, hydroxyl radical, scavenger, Jacobs, toxicity

Considerable evidence implicates reactive oxygen species (ROS) as mediators of inflammation and tissue destruction in inflammatory disorders, such as rheumatoid arthritis (RA) and adjuvant arthritis (AA). Histological studies in AA have demonstrated a pronounced mononuclear inflammatory cell infiltrate in particular tissues. In the synovial fluid of patients with RA and rats with AA the most prominent inflammatory cell is the neutrophil. The products of these cells have direct access to the synovium and articular cartilage and may be important mediators of injury to these components of the joint.

In vitro studies have demonstrated that activated neutrophils produce a number of ROS including hydrogen peroxide (H_2O_2) and superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$). Both $O_2^{\cdot-}$ and H_2O_2 can react with a number of biological substrates; however, the ability of neutrophils to use ($O_2^{\cdot-}$ and H_2O_2 directly to mediate extracellular effects is limited in part by the poor reactivity of these radicals in aqueous solutions. Under physiological conditions, $O_2^{\cdot-}$ rapidly dissimulates to produce (O_2 and H_2O_2). Although H_2O_2 is also a reactive oxidant, neutrophils consume most of this metabolite to produce other radicals. In the Haber-Weiss reaction, a more injurious radical, the hydroxyl radical ($OH\cdot$) is produced from $O_2^{\cdot-}$ and H_2O_2 using a metal ion, such as iron, as catalyst. In the presence of the enzyme myeloperoxidase (MPO), H_2O_2 is used to oxidize Cl^- ions into hypochlorous acid (HOCl), another powerful oxidant. Hypochlorous acid can inactivate antiproteinases allowing for uncontrolled proteinase activity.

Hydroxyl radical production by neutrophils is evidenced in a number of studies using various detection systems including the decomposition of DMSO to methane, spin resonance/spin trapping system and by hydroxylation of salicylic acid. These detection systems are indirect measures of $OH\cdot$ concentration and rely on oxidation of indicator compounds to more stable products. Evidence for an important role of $OH\cdot$ in neutrophil mediated tissue injury has been demonstrated in models of mucosal injury in rat stomach, pulmonary and renal injury in rats, and acute glomerulonephritis in rabbits. These studies involved the use of various ROS scavengers including dimethylthiourea (DMTU), desferrioxamine (DFX), and superoxide dismutase (SOD). In the current study the effect of treatment with highly diffusible ROS scavengers, DMSO AA was investigated.

DMSO (Dimethylsulfoxid), ein Nebenprodukt der Holz- und Papierindustrie, wird seit 1953 als ein kommerzielles Lösungsmittel angewandt.

CH₃-SO-CH₃ Dimethylsulfoxid

Es ist ein der am meisten untersuchten und trotzdem noch wenig verstandenen pharmazeutischen Produkte unserer Zeit.

Weltweit sind ca. 11.000 wissenschaftliche Artikel über medizinische Anwendungen und mehr als 40.000 Artikel über die chemischen Eigenschaften publiziert worden. In 125 Ländern wie USA, Kanada, Großbritannien, Deutschland, Japan u.a. werden durch Ärzte Indikationen für die Anwendung z.B. gegen Schmerzen, Entzündungen, Sklerodermie und Arthritiden sowie weiteren Erkrankungen beschrieben.

Die Geschichte der medizinischen Anwendung begann 1961, als Dr. Jacob, Leiter eines Organ-Transplantationsprogrammes in den Vereinigten Staaten wurde.

Während er die Möglichkeiten als Aufbewahrungsmedium für Organe studierte, entdeckte er, dass die Flüssigkeit die Haut rasch und tiefreichend durchdringen kann ohne sie zu schädigen.

Des weiteren kann DMSO andere Medikamente durch Membranen transportieren. In welchem Umfang diese Medikamente transportiert werden, hängt von deren Molekulargewicht, Molekülform und Ladung ab.

Später fanden sich weitere pharmakologische Eigenschaften von DMSO:

- Durchdringen biologischer Membranen
- Transport anderer Moleküle durch biologische Membranen
- Beeinflussung des Bindegewebes
- Entzündungshemmung
- Nervenblockade (Analgesie)
- Wachstumshemmung für Bakterien (Bakteriostatikum)
- entwässernde Wirkung (Diuretikum)
- Verstärkung oder auch Abschwächung bestimmter Arzneien
- Cholinesterase-Hemmung

- Unspezifische Förderung der Resistenz gegen Infektionen
- Blutgefäßerweiterung (Vasodilatation)
- Muskelentspannung (Muskelrelaxation)
- Förderung der Zelldifferenzierung und –Funktion
- Hemmung der „Verklumpung“ der Blutplättchen (Thrombozytenaggregationshemmer)
- In Experimenten belegte Beeinflussung des Cholesterol-Spiegels im Blut
- Schützende Eigenschaften für biologische Gewebe bei Bestrahlung oder Frost
- Gewebeschutz bei Durchblutungsstörungen

(Quelle: St. W. Jacob et al., Oregon Health Science University, Portland, Oregon 97201)

In den Vereinigten Staaten ist es vielleicht das am meisten genutzte topische Schmerzmittel in einer 70 %igen Lösung (in Deutschland nur als 15%iges Gel in der Apotheke erhältlich: Dolobene®). Laborstudien zeigten, dass DMSO den Schmerz durch die Nervenblockade schmerzleitender, peripherer C-Fasern unterdrückt. Die Beschwerden verschwinden nahezu augenblicklich für bis zu 6 Stunden. Eine Anzahl von Sportlern und auch Olympioniken benutzen aus diesem Grund DMSO.

Patienten mit chronischen Schmerzen müssen das Mittel gelegentlich bis zu 6 Wochen anwenden bevor eine Änderung auftritt. Viele berichten, dass sie eine Schmerzreduktion erfahren haben, die durch kein anderes Medikament erreicht werden konnte.

DMSO und Entzündung

DMSO unterdrückt Entzündungen durch verschiedene Mechanismen: Es wirkt als Antioxidans, als sog. Radikalfänger im Bereich der Entzündung. Weiterhin stabilisiert DMSO Zellmembranen und verlangsamt bzw. stoppt Sickerverlust verletzter Zellen.

Nach Aspirin war DMSO das erste nichtsteroidale Antiphlogistikum, das sogar intravenös verabreicht werden kann, d.h. wurde, bis andere Medikamente zur Verfügung standen, deren Abbauprodukte nicht nach Knoblauch riechen.

P. Gorog et al. demonstrierten bereits 1968, dass bei an induzierter chronischer Polyarthritiden leidenden Ratten ein entzündungshemmender Effekt auftrat. Äußerlich auf die Gelenke aufgetragenes DMSO zeigte eine potente Entzündungshemmung in diesem Modell. Diese Autoren haben später einen ähnlichen Effekt mit 70 %igem DMSO bei Kontaktdermatitis, allergischen Ekzemen und induzierten Kalzifikationen der Haut von Ratten beschrieben. All diese experimentellen Entzündungen konnten signifikant unterdrückt werden.

Lysosomen können gegen eine Vielzahl schädlicher Agenzien durch die Gabe von Kortison stabilisiert werden. Durch gleichzeitige Gabe von DMSO kann die Kortisondosis um den Faktor 10–1000 reduziert werden. Möglicherweise fördert DMSO die Penetration des Kortisons durch Zellmembranen und Zellorganellen.

DMSO und Schmerz

In Experimenten konnte W.M. Sams jr. 1968 nachweisen, dass die Nervenleitgeschwindigkeit des Ischiasserv um 40 % abnimmt, wenn man den Nerven einer 6 %igen DMSO-Lösung direkt aussetzt. Dieser Effekt war nach einer Stunde vollkommen reversibel, wenn man den Nerv in einer gepufferten, wässrigen Lösung wusch.

C.N. Shealy (1966) konnte nach gleichem Prinzip die Aktivität der marklosen, schmerzleitenden C-Fasern von Nozisenoren (dumpfer, langsamer Schmerz) innerhalb von einer Minute zum Erliegen bringen. Hierzu wurden die Fasern einer 5–10 %igen DMSO-Lösung ausgesetzt. Auch dieser Effekt war durch einfaches Spülen mit „Wasser“ (genauer: gepufferte, physiologische Salzlösung) schnell rückgängig zu machen.

H.J. Haigler verglich 1983 die Wirksamkeit („Stärke“) der Schmerzstillung von DMSO mit der von Morphin. Die Wirkstärke war der von Morphin sehr ähnlich. DMSO zeigte hingegen eine längere Wirkungsdauer: DMSO 6 Std.; Morphin 2 Std.

DMSO und Gefäßerweiterung (Vasodilatation)

J.E. Adamson et al. (1966) applizierten DMSO auf gestielte Gewebelappen auf Rücken von Ratten. Diese Gewebelappen dienen in der Wiederherstellungschirurgie dem Verschluss großer Wunden. Sie sind gelegentlich von einer

Durchblutungsstörung bedroht, da die Lappen kurz nach der Operation nur durch einen kleinen gefäßführenden Stiel mit Blut versorgt werden. In der Handchirurgie kennt man durchblutungsgefährdete Lappen ebenfalls, am häufigsten wohl als nicht gestielte, Lappenspitzen bei ausgedehnten (Rezidiv-)Operationen des M. Dupuytren. Adamson et al. fanden tatsächlich eine bessere Überlebensrate der Lappen, die mit DMSO behandelt waren. A.M. Kligman (1965) konnte nachweisen, dass DMSO potent Histamin freisetzen kann und so zu einer Vasodilatation führt.

Dies ist der Grund, warum insbesondere Menschen mit einer allergischen Disposition DMSO nicht großflächig und hochkonzentriert (>15 %ig) anwenden sollten.

Im Eigenversuch wurde die dünne palmarseitige Unterarmhaut großflächig mit 99,8 %igem DMSO bestrichen. Nach wenigen Minuten konnte man eine Urtikaria (Nesselsucht) beobachten. Das gleiche Phänomen würde auftreten, wenn man frische Brennnesselblätter über die Haut streichen würde. Im Gegensatz zu Brennnessel-induzierter Urtikaria klang die durch DMSO induzierte nach Abspülen mit klarem Wasser innerhalb einer halben Stunde wieder ab. Zurück blieb ein angenehmes Wärmegefühl sowohl im Unterarm als auch in der Hand.

Bei entsprechend disponierten Menschen kann die großflächige Anwendung hochprozentiger Zubereitungen im Gesicht, Hals und auf Schleimhäuten gefährlich werden.

DMSO und Bakterien

H. Basch et al. beschrieben von 1953–1968 einen markanten hemmenden Effekt auf eine Vielzahl von Bakterien und Pilzen in Konzentrationen von 30 %–50 %.

In 80 %iger Konzentration werden einige Viren inaktiviert: RNA-Viren: Influenza A, Influenza A2, Newcastle disease virus, Semliki Forest virus sowie DNA-Viren.

Daneben ist aufgefallen, dass DMSO die Resistenz der Bakterien gegen Antibiotika für den Menschen positiv beeinflussen kann. Pottz et al. haben 1966 nachgewiesen, dass die Sensibilität von Tuberkel um den Faktor 200 gesteigert werden kann, indem die Keime mit 0,5 %–5 % DMSO vorbehandelt waren.

Kamiya et al. entdeckten 1966, dass die Resistenz von Pseudomonas gegenüber Colistin aufgehoben werden konnte, sodass die Stämme wieder sensibel wurden. Ebenso fanden sie, dass gramnegative Keime wie E. coli nach Einwirkung von DMSO im Nährmedium durch Penicillin G am Wachstum gehindert wurden.

Ghajar et al. fanden 1968 einen bakteriostatischen Effekt auf Staphylococcus aureus, als sie die Permeabilität der Keime für DMSO untersuchten. Sie konnten schließlich nachweisen, dass das Agens die Sauerstoffaufnahme förderte aber den Glycin-Transport behinderte, wenn das Nährmedium DMSO enthielt. Der genaue Mechanismus der Bakteriostase blieb hingegen unklar

Gillchriest et al. schlugen 1939 eine durch DMSO verursachte Änderung der Konformation (dreidimensionale Struktur) der RNA zum bakteriostatischen Effekt führte.

DMSO Effekte auf Kollagen und Narben

1965 untersuchten J.H. Mayer et al. die Wirkungen von DMSO, DMSO mit Cortisonacetat, Cortisonacetat allein und Salzlösungen bezüglich der Verwachsungen im Bauchraum von Ratten, die durch ausgedehnte Dünndarmoperationen entstehen können.

Die Tiere der vollkommen unbehandelten Kontrollgruppe zeigten zu 100 % Verwachsungen (Briden) innerhalb von 5 Wochen. In den anderen Gruppen traten Verklebungen in folgender Häufigkeit auf:

DMSO allein:	20 %
DMSO-Kortison:	80 %
Kortison allein:	100%
Physiol. Salzlösung:	100%

In Hautbiopsien von Patienten, die an Sklerodermie leiden und mit DMSO topisch behandelt waren, fanden sich zum Teil gelöstes Kollagen und intakte elastische Fasern [A.L. Scherbel 1967].

1967 untersuchte M.F. Engle den Effekt von DMSO auf Narbenkeloide. Proben aus Keloiden vor und nach Behandlung mit DMSO wiesen deutliche Unterschiede auf.

Nach der Behandlung der Keloide zeigte die pathologisch-anatomische Begutachtung eine histologische Veränderung in Richtung eines „normalen“ Narbengewebes auf.

DMSO und das vegetative Nervensystem

Nach Studien von Sams et al. (1966) wurde die Erregungsschwelle des N. vagus (Parasympathikus) um 50 % gesenkt, wenn dieser Nerv mit 6 %iger DMSO-Lösung behandelt wurde.

Wirkungen des Parasympthikus:

- Gefäße: alle etwas erweitert
- Bronchialmuskulatur: Kontraktion
- Bronchialdrüsen: Sekretion
- Magen-Darm-Motilität: Zunahme
- Sekretion: Zunahme
- Exokrine Drüsen: Profuse Sekretion

In-vitro-Experimente wiesen eine Abnahme der bovinen Erythrocyten-Cholinesterase um 16–18 % nach.

DMSO und Prostanoid (Eicosanoide)

1975 wiesen T.R. LeHannet al. nach, dass DMSO die Syntheserate von Prostaglandin E1 (PGE1) erhöht.

PGE1

- Ist ein moderater Vasodilatator, der fast alle Gefäße mit Ausnahme der großen Venen dilatiert. Es ist als Medikament gegen arterielle Verschlusskrankheiten unter dem Namen Prostavasin® auf dem Markt
- Kann Thrombozytenaggregation durch cAMP-Konzentrationserhöhung in Blutplättchen vermindern
- Hemmt die Kalzium-induzierte Freisetzung von Noradrenalin in Nervenenden, ein Effekt, der eine Vasokonstriktion antagonisiert
- Erweitert die Bronchien

DMSO wirkt weiterhin auf:

- Prostaglandin I₂ (indirekt) mit cAMP-Konzentrationserhöhung in Blutplättchen
- Plättchenfaktor G₂ (PGF₂) durch Blockade der entsprechenden Rezeptoren
- Plättchenfaktor E₂ (PGE₂) durch Drosselung der Synthese
- Mögliche Hemmung der Thromboxan A₂ (TXA₂) Synthese

Die letzten drei verursachen unbeeinflusst eine Plättchenaggregation; PGF₂ induziert wie auch Thromboxan bekanntermaßen eine Vasokonstriktion

Toxikologie des DMSO

Vom 21. November 1967 bis 20. Februar 1968 wurde unter der Leitung von Richard Charles Lebo, M.D. im „State Prison Hospital“, Vacaville, Kalifornien eine Langzeitstudie bezüglich der Toxizität von DMSO durchgeführt.

Den Probanden wurde 80 % DMSO-Gel dermal verabreicht in einer täglichen Dosis von 1 g/kg KM. Diese Menge entspricht einer 3–30fachen üblichen Dosis.

Gruppe A mit 78 Probanden erhielt DMSO. Gruppe B, die Kontrollgruppe, mit 33 Probanden wurde nicht behandelt.

Von 78 Probanden der Gruppe A brachen 13 (17%) wegen unerwünschter lokaler Hautreaktionen ab.

Das Gel wurde in mehreren Schichten solange einmassiert, bis sämtliches DMSO absorbiert war. Dies dauerte gelegentlich bis zu 2 Stunden.

Nach 14 Tagen wurden alle Probanden der Gruppen A und B nach der Voruntersuchung ophthalmologisch, pneumologisch, neurologisch und laborchemisch untersucht.

Ergebnisse:

1 Proband zeigte nach einer Woche erhöhte SGOT Werte (von 17 auf 53 angestiegen)

1 weiterer Proband wies ebenfalls erhöhte Leberenzymwerte auf: SGPT (von 14 auf 350 angestiegen)

Bei 10 Probanden erhöhte sich die Zahl der Eosinophilen (möglicherweise auf die Histaminfreisetzung in der Haut zurückzuführen)

Die augenärztliche Untersuchung wies keine pathologischen Befunde auf mit Ausnahme von Konjunktividen, der Probanden, die sich das Gel in die Augen gerieben hatten.

Die körperliche Untersuchung führte ebenfalls nicht zu groben Auffälligkeiten. Es traten die erwarteten Hautreaktionen auf:

- Quaddeln
- Rötung
- trockene, schuppige Haut
- bei einigen Probanden erniedrigter systolischer Blutdruck (möglicherweise durch Histaminfreisetzung)

Alle körperlichen Symptome waren nach 3 Wochen vollkommen rückläufig.

Unerwünschte Nebenwirkung von 80 % DMSO-Gel

bei 78 Probanden über 90 Tage Anwendung mit einer Dosis von 1 g/ kg Körpermasse (entsprechend etwa 75 ml pro Person und Tag, d.h. in 90 Tagen kumulativ 6,8 Liter reinstes DMSO)

Nebenwirkung	Anzahl	% Inzidenz
Sedierung/Kopfschmerzen	34	52
Übelkeit	27	42
Benommenheit	21	32
Brennen der Augen	12	18
Erbrechen	4	6
Mundtrockenheit	3	5
Grippe ähnliche Symptome	3	5
Durchfall	3	5
Gewichtszunahme	3	5
Gewichtsabnahme	2	3
Verstopfung	2	3
Trockene Atemwege	1	2
Luftnot	1	2

Trockener Hals	1	2
Gereizter Hals	1	2
Anorexie	1	2

Zusammenfassung:

Es wurde eine extensive toxikologische Studie mit 3–30fach höheren Dosen als für den normalen medizinischen Gebrauch durchgeführt. Die Studie dauerte 3 Monate. DMSO stellte sich unter den Bedingungen dieser speziellen Studie als sehr sicher dar.

(Richard D. Brobyn, Medical Center Bainbridge Island, Washington 2001–2003)

Fazit für die Praxis

Positive Eigenschaften des DMSO

- DMSO wirkt, wenn es die Haut durchdrungen und Nerven erreicht hat, rasch und reversibel analgetisch, wobei die Wirkstärke der von Morphinen gleicht, die Wirkung jedoch länger anhält.
- DMSO wirkt bakterio-statisch
- DMSO beeinflusst die Narbenbildung und vorhandene Keloide positiv
- DMSO fördert die Durchblutung durch Vasodilatation
- DMSO verhindert die Thrombozytenaggregation
- DMSO erhöht durch Hemmung der Cholinesterase den Parasympathikotonus
- DMSO wirkt als potenter Radikalfänger und Stabilisator von Lysosomen und so als Entzündungshemmer
- DMSO bewerkstelligt eine Zellmembran-Protektion

Negative Eigenschaften des DMSO

- Bei Applikation großer Mengen von DMSO führt dies durch die Metaboliten zu einem „knoblauchartigen“ Mundgeruch
- Schleimhäute reagieren sehr empfindlich auf DMSO
- Topisch angewandt, kann DMSO besonders in höherer Konzentration zu einem Brennen führen, das schnell reversibel ist
- Durch die übermäßige Freisetzung von Histamin kann es zu einer Nesselsucht kommen, im Gesicht zu einem Quincke-Ödem

- Bei langer hochdosierter Anwendung können Kopfschmerzen und Übelkeit auftreten.
- Leberenzyme können im Rahmen der Anwendung hoher Dosen reversibel erhöht sein.