

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. B. Reichart

**Effekte der Akupunktur auf die metabolisch
induzierte Vasodilatation bei chronischen Rauchern –
Untersuchung mittels Venenverschlussplethysmographie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Jan Clemens Silbereisen

aus München

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. S. Wildhirt
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. St.-S. Bolz Prof. Dr. I. Golly
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	27.01.2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung: Atherosklerose und Ansätze zur Prävention	7
1.1	Volkskrankheit Atherosklerose	7
1.1.1	Epidemiologie und Prognose	7
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	9
1.1.3	Klinische Manifestationen der fortgeschrittenen Atherosklerose	13
1.2	Endotheliale Dysfunktion als früher Pathomechanismus der Atherogenese	15
1.2.1	Physiologische Aufgaben des Endothels	15
1.2.2	Bedeutung, Ursachen und Reversibilität der endothelialen Dysfunktion	17
1.2.3	Diagnostische Parameter der Endothelialen Dysfunktion	19
1.2.4	Bestimmung gestörter metabolischer Vasodilatation . . .	20
1.2.5	Stickstoffmonoxid, Nitrat und Nitrit	21
1.2.6	PAI-1 als Marker der Thrombogenität	21
1.2.7	P-Selektin	22
1.2.8	C-Reaktives Protein (CRP)	22
1.3	Neue Ansätze zur Prävention und Therapie der Atherosklerose .	23
1.3.1	Vitamine	23
1.3.2	Hormone	24
1.4	Berücksichtigung der Akupunktur als präventivmedizinisches Konzept	24
1.4.1	Geschichte der Akupunktur und funktioneller Hintergrund	24
1.4.2	Wissenschaftliche Untersuchungen zur Wirkung der Akupunktur auf das Herz-Kreislaufsystem	25
1.5	Arbeitshypothese	28

2	Material und Methoden	29
2.1	Probanden	29
2.1.1	Einschlusskriterien	29
2.1.2	Ausschlusskriterien	29
2.1.3	Struktur der Populationen	30
2.2	Akupunktur	30
2.3	Endothelfunktionsmessung	34
2.3.1	Plethysmograph	34
2.3.2	Durchführung	36
2.4	Laborparameter	37
2.4.1	Blutentnahme	37
2.4.2	Bestimmung der relevanten Laborwerte	38
2.4.2.1	Blutbild, klinische Chemie und CRP	38
2.4.2.2	NO, Nitrat/Nitrit (NOx)	38
2.4.2.3	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)	39
2.4.2.4	P-Selektin	39
2.4.2.5	Cotinin	40
2.5	Statistik	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Kontinuierlicher Nikotinabusus der Raucher	41
3.2	Metabolische Vasodilatation	42
3.3	Plasminogen-Activating-Inhibitor 1 (PAI 1)	44
3.4	P-Selektin	45
3.5	Nitrat/Nitrit (NOx)	45
3.6	High Sensitive C-Reaktives Protein (HS-CRP)	46
4	Diskussion	48
4.1	Mögliche Bedeutung der verbesserten Vasomotion	50

4.2	Systemische Entzündung als Medator der Atherogenese	51
4.3	Atherogenese und gestörte Fibrinolyse	54
4.4	Limitierende Faktoren der Studie	56
4.5	Klinische Bedeutung	58
5	Zusammenfassung	60
	Literatur	62
	Danksagung	74
	Lebenslauf	75

Abbildungsverzeichnis

1	Proportionale Mortalität in Deutschland 1997	8
2	Verteilung kardiovaskulärer Erkrankungen als Ursache der Mortalität in Deutschland 1997	9
3	Früheste Veränderungen in der Bildung atherosklerotischer Läsionen	12
4	Formierung eines Fatty Streaks in der Atherogenese	13
5	Formierung einer komplexeren Gefäßläsion	14
6	Unstabiler fibröser Plaque	15
7	Überblick regulatorischer Aufgaben des Endothels	16
8	Applikationsstellen der Nadeln am Körper (Kopf, Rumpf, obere Extremität)	33
9	Applikationsstellen der Nadeln am Körper (untere Extremität)	34
10	Applikationsstellen der Nadeln am Ohr	35
11	Der Sensor des Venenverschlussplethysmographen	36
12	Schematischer Aufbau des Sensors	37
13	Messung des Blutflusses und reaktive Hyperämie	38
14	Cotininkonzentration im Plasma der Raucher	41
15	Reaktive Hyperämie in beiden Gruppen vor Beginn der Akupunkturbehandlungen	42
16	Reaktive Hyperämie in beiden Gruppen nach den Akupunkturbehandlungen	43
17	Konzentrationen von PAI-1 in beiden Gruppen	44
18	Konzentrationen von P-Selektin in beiden Gruppen	45
19	Konzentrationen von NOx in beiden Gruppen	46
20	Konzentrationen von HS-CRP in beiden Gruppen	47

Tabellenverzeichnis

1	Aufgaben des Endothels und ausgewählte diagnostische Surrogatparameter	19
2	Struktur der Raucher- und Kontrollgruppe	31
3	Aufführung der Akupunkturpunkte	32

1 Einleitung:

Atherosklerose und komplementärmedizinische Ansätze zur Prävention

1.1 Volkskrankheit Atherosklerose

Atherosklerose bezeichnet eine stetig voranschreitende, generalisierte Erkrankung der Arterien, bei denen ein fibrinöser Umbau zu Verdickung, Verhärtung und Elastizitätsverlust der Gefäßwand führt. Nach der WHO ist sie definiert als *variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia.*

1.1.1 Epidemiologie und Prognose

Die Inzidenz der Atherosklerose ist statistisch nicht exakt zu erfassen, die klinisch symptomatischen Folgeerkrankungen dagegen schon. Sie ist die Hauptursache für die Folgeerkrankungen koronare Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskuläre Erkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [78]. Aufgrund der resultierenden Folgen für das Herz-Kreislaufsystem ist die Atherosklerose – noch vor bösartigen Neoplasien – die Krankheit mit der höchsten Mortalität in der westlichen Welt [16, 17, 36]. Die Gruppe der kardiovaskulären Erkrankungen waren 1997 die Ursache für die meisten Todesfälle in Deutschland, gefolgt von malignen Neoplasien [103] (Abb. 1).

Gliedert man die kardiovaskulären Erkrankungen auf, so führen ischämisch bedingte Herzkrankheiten die Liste der Todesursachen an, gefolgt von cerebrovaskulären und hypertensiven Erkrankungen (Abb. 2).

Obwohl das Problem der atherosklerotisch bedingten Gefäßerkrankungen be-

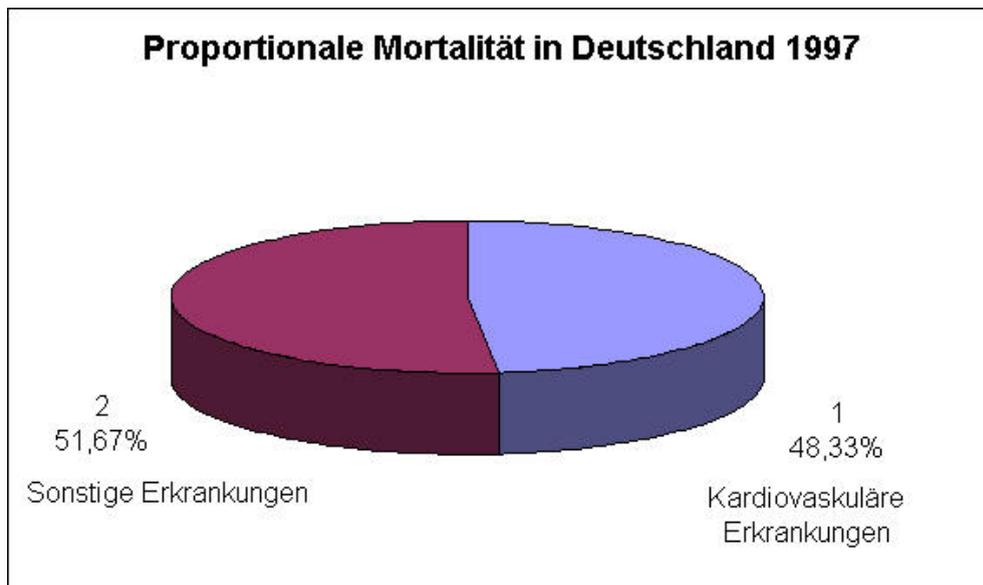


Abbildung 1: Im Jahr 1997 waren 48,33 % der Sterbefälle in Deutschland auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen (nach [104]).

kannt ist, setzt eine Intervention momentan jedoch hauptsächlich in fortgeschrittenen Stadien ein. Dies geschieht an verschiedenen Ansatzpunkten. Allgemein gilt als primäre Prävention die Ausschaltung von gesundheitsschädigend geltenden Faktoren, bevor diese wirksam werden. Übertragen auf atherosklerotisch bedingte Gefäßerkrankungen wäre dies die Modifizierung von Risikofaktoren, beispielsweise die Vermeidung von Nikotin, ausreichende körperliche Aktivität und eine cholesterinarme Ernährung. Als sekundäre Prävention wird die Sicherstellung frühestmöglicher Diagnostik und Therapie im Sinne von Vorsorgeuntersuchungen beschrieben. Als etablierte diagnostische Möglichkeiten in der Entwicklung der Atherosklerose gelten unter anderem Blutdruckkontrollen, EKG oder die Koronarangiographie. Therapeutisch kommen medikamentöse Behandlung, Angioplastie und chirurgische Eingriffe in Frage.

Als tertiäre Prävention wird schließlich die Begrenzung, beziehungsweise der Ausgleich von Krankheitsfolgen bezeichnet, beispielsweise ein Rehabilitationsaufenthalt nach einer Bypassoperation. Es müssen weitere Wege der Primär-

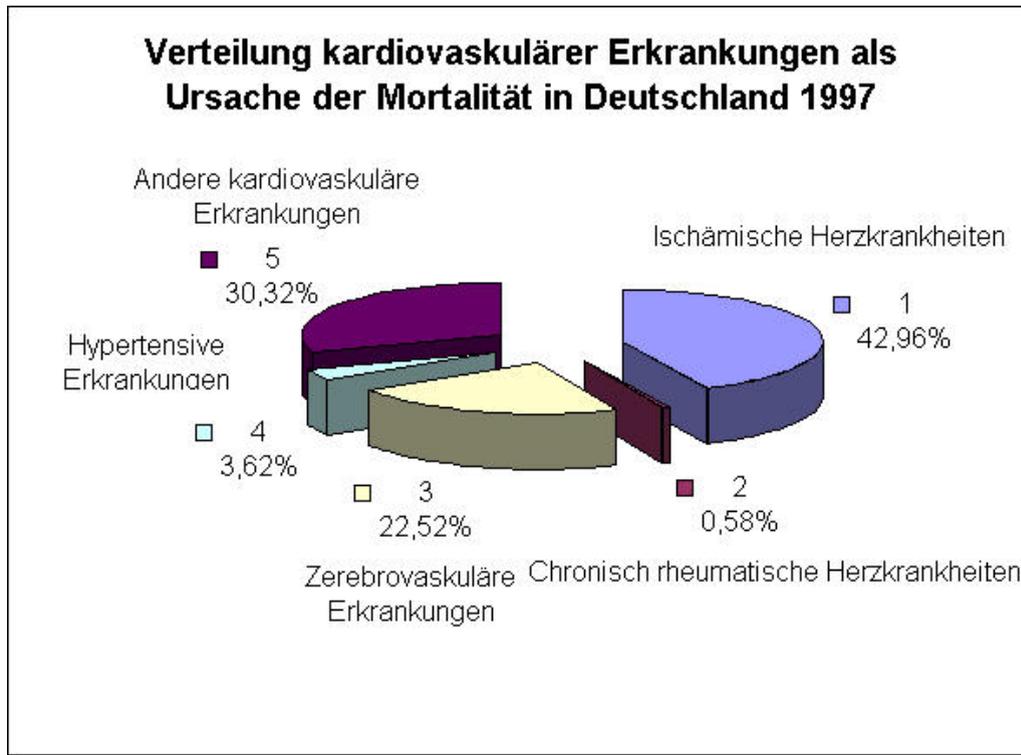


Abbildung 2: Unter den in Abb. 1 beschriebenen kardiovaskulären Erkrankungen dominieren ischämisch bedingte Herzkrankheiten als Todesursache vor zerebrovaskulären Erkrankungen (nach [103]).

prävention eröffnet werden, um die Manifestationen der Atherosklerose weiter hinauszuzögern, sie früher zu bekämpfen beziehungsweise sie zu verhindern.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung der Atherosklerose ist ein multifaktorielles Geschehen. Länger-dauernde metabolische, entzündliche und physikalische Einflüsse führen zu Gefäßwandschäden, die später in einen sklerosierenden Umbau übergehen. Auch klinisch wichtig sind die sogenannten Risikofaktoren. Hiermit sind Umstände gemeint, welche die Wahrscheinlichkeit erhöhen, klinische Manifestationen der Atherosklerose, zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln [72]. Wesentliche Erkenntnisse über die Bedeutung der Risikofaktoren erhielt man

durch die langfristige regelmäßige Beobachtung und Untersuchung der Einwohner von Framingham, einer Kleinstadt in Massachusetts, USA. Hypertonus, Hypercholesterinämie (LDL Fraktion), und Diabetes Mellitus gelten als medizinische Risikofaktoren. Nikotinabusus, Adipositas und mangelnde körperliche Aktivität als psychosoziale, verhaltensbedingte Parameter. Sowohl dauerhafte Erhöhung des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks führen zu erhöhtem Atheroskleroserisiko [25, 53]. Der arterielle Bluthochdruck, dessen Prävalenz in der Erwachsenenbevölkerung bei bis zu 20 Prozent liegt, ist der Hauptrisikofaktor für den apoplektischen Insult und stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit dar: Die Korrelation zwischen erhöhten Blutdruckwerten und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ist zweifelsfrei erwiesen [69, 87]. Unter den metabolischen Einflüssen in der Atherogenese scheint die Hypercholesterinämie am wichtigsten zu sein. Besonders gelten erhöhte Werte des Low-density Lipoproteins (LDL) als atherogen [19]. Dagegen wirkt eine Senkung des LDL Spiegels bei vaskulär vorgeschädigten Patienten protektiv [38]. Diabetes Mellitus ist ebenfalls ein Risikofaktor für die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen [7], und auch männliches Geschlecht als unbeeinflussbarer Risikofaktor prädisponiert zu früherer Entwicklung Herz-Kreislauf-assoziiierter Erkrankungen [105]. Rauchen ist einer der wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entwicklung der Atherosklerose.

Seit langem ist bekannt, dass inhalatives Rauchen das Risiko erhöht, Atherosklerose und die assoziierten Erkrankungen koronare Herzkrankheit (KHK), zerebrale Verschlusskrankheit und periphere Verschlusskrankheit (pAVK) zu entwickeln [2, 39]. Ursache hierfür sind Zusammenhänge zwischen Nikotinkonsum und Änderungen des Vasomotorentonus mit der Neigung zu Vasospasmen sowie des endogenen Gerinnungssystems [66]. Des Weiteren ist bekannt, dass Zigarettenrauch eine Vielzahl von Oxidantien enthält und dass eine Vielzahl der negativen Effekte des Rauchens aus oxidativen Schäden an körpereigenen Struktu-

ren resultieren könnten [13]. Junge Raucher entwickeln auch signifikant häufiger makroskopisch sichtbare Läsionen der Arterien als Nichtraucher gleichen Alters [112]. In ihrer Empfehlung zum Rauchen publiziert die American Heart Association im Jahr 2000: Die ungünstigen Effekte des Zigarettenrauchens in aktiver aber auch in passiver Form auf das kardiovaskuläre System sind zweifelsfrei und überzeugend erwiesen.

Arterien bestehen aus drei Schichten: der äusseren Adventitia, der mittleren Media und der inneren Intima. Letztere wird auch als Endothel bezeichnet. Es besteht aus einer kontinuierlich verbundenen einschichtigen Zellschicht, welcher man lange Zeit nur passive Aufgaben zusprach.

Die Entwicklung und das Voranschreiten von Atherosklerose ist auch morphologisch ein Prozess mit charakteristischen Stadien. Er beginnt mit dem Transport von Lipiden in die Arterienwand. Dieser Prozess beginnt bereits in der Kindheit, ist bereits lange bekannt [46, 52, 113] und ruft die am frühesten sichtbare atherosklerotische Läsion hervor: den sogenannten Fatty Streak.

Morphologisch imponieren die Fatty Streaks als Ablagerungen an der Arterieninnenwand, bestehend aus lipidbeladenen Makrophagen (Schaumzellen, foamy cells) [88] und glatten Muskelzellen, die von den Makrophagen stimuliert werden, ebenfalls Lipide aufzunehmen [98]. Zu diesem Zeitpunkt ist der Blutfluss durch das Gefäß noch normal. Es wird angenommen, dass Fatty Streaks Vorläufer der fibrösen Plaques sind. Diese sind von weißem Aspekt, wölben sich ins Lumen der Arterie vor und bestehen aus Lipiden, vielen glatten Muskelzellen und eingesprossenen Kollagenfasern, die namensgebend sind.

Die Schritte in der Entwicklung eines Fatty Streaks umfassen die Migration der glatten Muskelzellen, die Aktivierung der T-Zellen, die Bildung der Schaumzellen sowie die Thrombozytenaggregation. Letztere wird unter anderem durch eine gesteigerte Expression von P-Selektin vermittelt. Bei Voranschreiten des Prozesses entwickelt sich der Fatty Streak zu einer komplizierteren Läsion. So

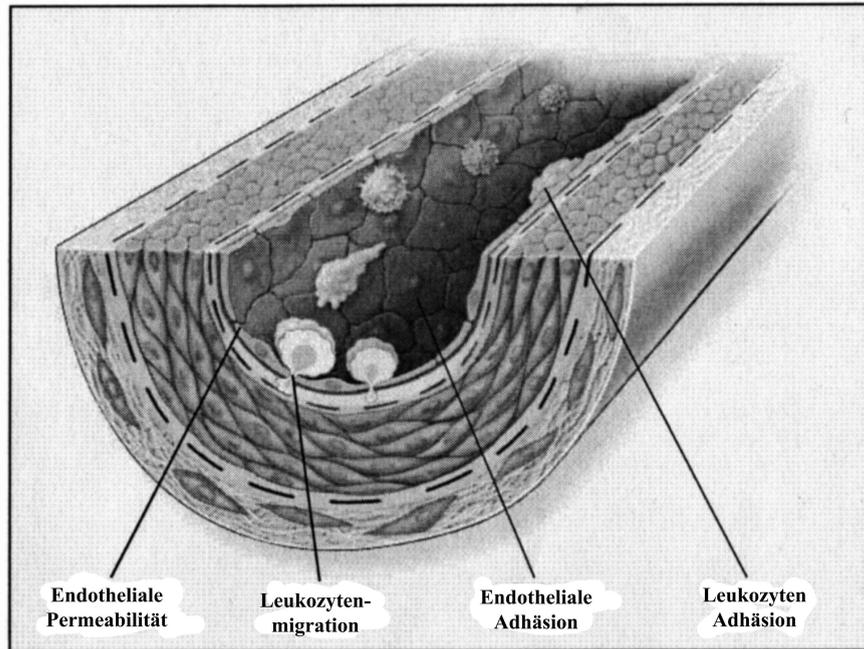


Abbildung 3: Die frühesten Veränderungen, die der Formation atherosklerotischer Läsionen vorausgehen, geschehen im Endothel. Sie umfassen eine verstärkte Permeabilität für Lipoproteine und andere Plasmabestandteile, die Hochregulierung von Leukozyten-Adhäsionsmolekülen und endothelialer Adhäsionsmoleküle sowie die Migration von Leukozyten in die Arterienwand (nach [79]).

formiert sich eine Erhebung mit fibröser Bedeckung, die sich ins Lumen des Gefäßes vorwölbt. Dies repräsentiert eine Art Heilprozess oder, anders ausgedrückt, eine fibröse Reaktion auf die Läsion (response to injury). Die fibröse Bedeckung überzieht ein Konglomerat aus Leukozyten, Fett und Debris, welches einen nekrotischen Kern entwickeln kann.

Fibröse Plaques beeinflussen den Blutfluss, wirken somit thrombogen, können kalzifizieren und Hämorrhagien hervorrufen [15, 32]. Die Ruptur der fibrösen Bedeckung oder die Ulzeration des fibrösen Plaques geschieht üblicherweise in Bereichen, die eine dünnere fibröse Oberfläche besitzen. Diese Ausdünnung kann durch Metalloproteinasen und andere proteolytische Enzyme gefördert werden, welche von aktivierten Makrophagen freigesetzt werden.

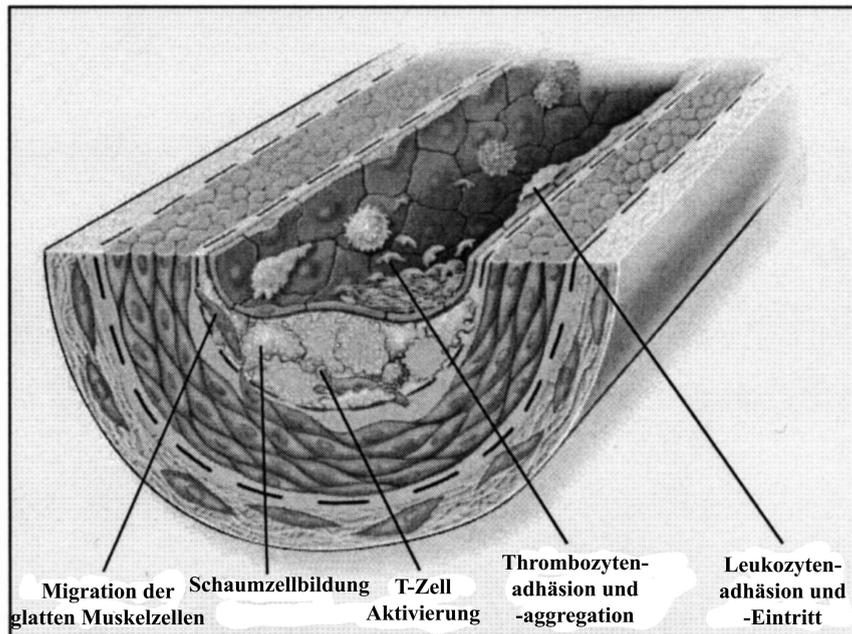


Abbildung 4: Formierung eines Fatty Streaks in der Atherogenese. Zunächst bestehen Fatty Streaks aus Lipid beladenen Monozyten und Makrophagen, sowie T-Lymphozyten. Später kommen glatte Muskelzellen dazu (nach [79])

Prädilektionsstellen der Plaqueentwicklung sind Areale, die dem größten Scherstreß ausgesetzt sind, beispielsweise Aorta abdominalis distal den Abgängen der Aa. renales.

1.1.3 Klinische Manifestationen der fortgeschrittenen Atherosklerose

Die meistens von klinisch signifikanter Atherosklerose betroffenen Gefäßabschnitte sind die Koronar-, Karotid-, Vertebral-, Basilar-, Iliacal-, Femoral- und Poplitearterien, sowie die Aorta. Die atherosklerotisch bedingte Behinderung des Blutflusses kann partiell oder total sein, chronisch oder akut. Eine signifikante Stenose führt wegen des verminderten Blutflusses zu einer eingeschränkten Sauerstoffversorgung des Endorgans, zur Ischämie. Dies ist ein zeitlich beschränktes, reversibles Phänomen, das asymptomatisch sein kann. Oft jedoch

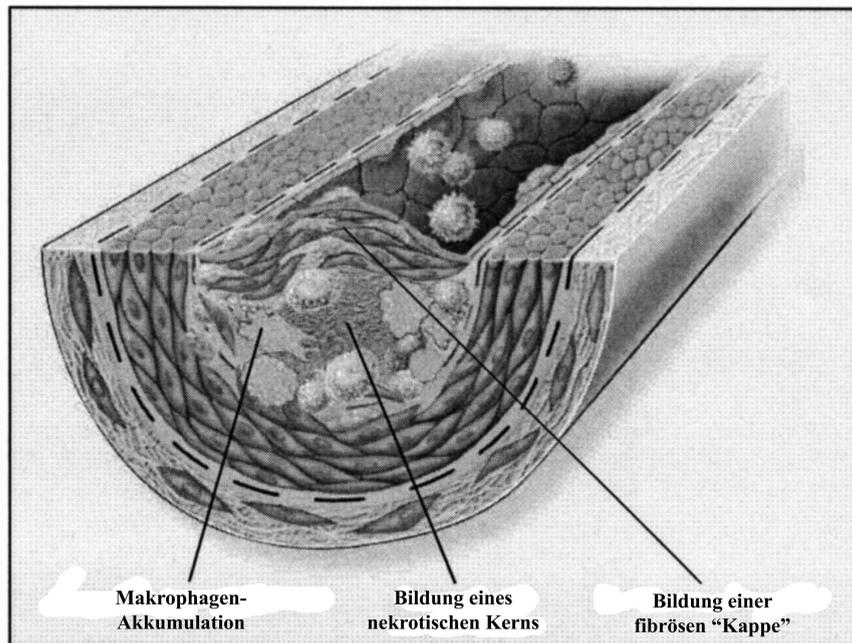


Abbildung 5: Formierung einer vorangeschrittenen, komplexeren Gefäßläsion. Bedeckt von einer fibrösen Kappe wölbt sie sich ins Lumen des Gefäßes vor. Die Läsion besteht aus Leukozyten und Lipiden und kann einen nekrotischen Kern bilden (nach [79])

führt eine temporäre Ischämie zu Symptomen – abhängig vom betroffenen Gewebe: Stenosierungen der Koronararterien verursachen Angina Pectoris, Verengungen der peripheren Arterien die Claudicatio Intermittens. Eine Stenose im Bereich der supraaortalen Arterien (Aa. carotides, Aa. vertebrales) kann eine transiente ischämische Attacke (TIA, Ausfälle 24 Stunden) oder ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND, Ausfälle 24 Stunden) zur Folge haben. Ein akuter, kompletter Verschluss dagegen verursacht eine schwere Ischämie und kann zum irreversiblen Zelluntergang, beispielsweise einem Myokardinfarkt oder einem apoplektischen Insult führen.

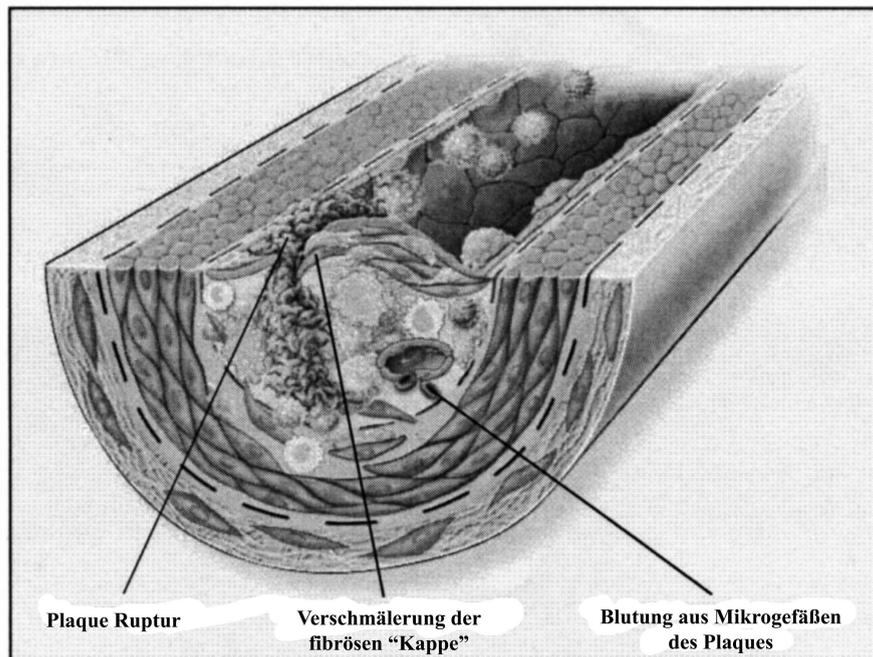


Abbildung 6: Unstabiler fibröser Plaque. Bei Ruptur der fibrösen Bedeckung des Plaques oder einer Ulzerierung kann eine Thrombusbildung und ein Gefäßverschluß die Folge sein (nach [79])

1.2 Endotheliale Dysfunktion als früher Pathomechanismus der Atherogenese

1.2.1 Physiologische Aufgaben des Endothels

Für die Funktion der Gefäße sind die Leistungen des Endothels unverzichtbar. Es kleidet die Innenwand der Gefäße über eine flache, einschichtige Zellschicht (Intima) aus. Lange wurden ihm nur passive Eigenschaften zugesprochen, mittlerweile ist jedoch bekannt, dass das Endothel ein komplexes endokrin und parakrin agierendes Organ ist. Folgende Aufgaben des Endothels gelten als gesichert:

1. Es trägt bei zur architektonischen Aufrechterhaltung der Gefäßfunktion.
2. Im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen standen und stehen beson-

ders die vasomotorischen Funktionen des Endothels. Es reguliert den bedarfsgerechten Tonus der glatten Gefäßmuskulatur, vermittelt durch physiologische wie pharmakologische Stimuli [97].

3. Das Endothel hat antiadhäsive (Thrombozytenaggregation, Monozyten und Leukozytenadhäsion) Eigenschaften und reguliert die Gefäßpermeabilität, die Proliferation glatter Muskelzellen sowie
4. die antithrombotische Funktion [96, 78].

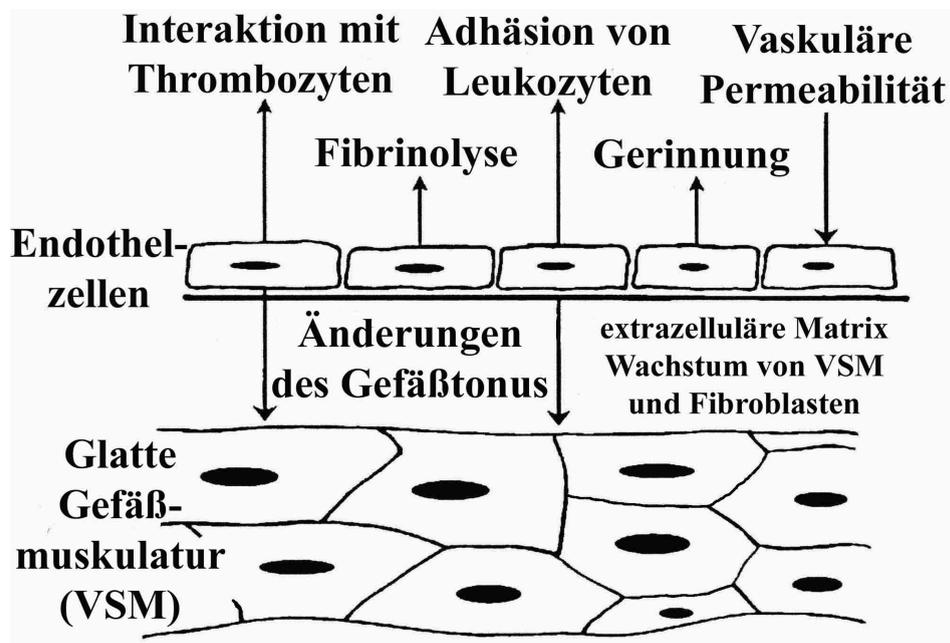


Abbildung 7: Überblick regulatorischer Aufgaben des Endothels (EZ=Endothelzelle, GM=glatte Muskelzelle) (nach [55]).

Diese Funktionen sind eng verknüpft mit der endothelialen Produktion von NO. Ein vom Endothel ausgehender relaxierender Faktor (EDRF), der über Relaxation der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand die Vasodilatation vermittelt, wurde zuerst von Furchgott und Zawadzki vermutet [31]. Bald darauf war offensichtlich, dass es sich dabei um Stickstoffmonoxyd, NO handelt. Eine Ent-

deckung, die den Beschreibern Furchgott, Ignarro und Murad 1998 den Nobelpreis für Medizin einbrachte. Synthetisiert wird NO von der Endothelzelle aus der Aminosäure L-Arginin, katalysiert wird die Reaktion durch das Enzym NO-Synthase [70]. NO wirkt über eine ständige Vasodilatation dem intrinsischen arteriellen vasokonstriktorischen Tonus entgegen [96]. Über die Modulation des Gefäßtonus beeinflusst NO Blutdruck und Gefäßpermeabilität. Des Weiteren hat es Einfluss auf die Adhäsion von Thrombozyten, Leukozyten und Thrombozyten an die Gefäßwand und die antithrombotische Funktion.

1.2.2 Bedeutung, Ursachen und Reversibilität der endothelialen Dysfunktion

Endotheliale Dysfunktion ist ein frühes Ereignis in der Atherogenese [43]. Zahlreiche Autoren sehen in der endothelialen Dysfunktion sogar einen Meilenstein in der Entwicklung der Atherosklerose und somit einen Punkt, dessen Diagnostik eine immer höhere Bedeutung zukommen wird.

Aufgrund der bereits beschriebenen Vielzahl der Aufgaben des Endothels ist absehbar, welche Folgen eine gestörte endotheliale Funktion hat. Sicher ist, dass in einem einmal initiierten atherosklerotischen Prozess endotheliale Schädigungen fortschreiten und in eine progressive Krankheit übergehen. So zeigten Studien von Suwadi et al. und Schachinger et al., dass Patienten mit nachgewiesener endothelialer Dysfunktion eine signifikant erhöhte Rate an kardiovaskulären Zwischenfällen haben [80, 91]. Jedoch lässt sich nicht nur epidemiologisch, sondern auch experimentell ein Zusammenhang zwischen Endothelschäden und der Entwicklung von Atherosklerose herstellen: Celermajer assoziierte die mechanische Läsion des Endothels mit der Entstehung atherosklerotischer Plaques [9]. Die zuvor beschriebenen vier kardinalen Risikofaktoren für die Entwicklung der Atherosklerose – Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Hypertonus und Diabetes Mellitus – sind regelmäßig mit gestörter Endothelphysiologie assoziiert - so-

gar unter ansonsten gesunden Versuchspersonen ohne klinisch manifeste Atherosklerose [73]. Endotheliale Dysfunktion fördert die Entstehung atherosklerotischer Gefäßschäden über verschiedene Mechanismen. Dazu gehören verstärkte Adhärenz der Monozyten an die Gefäßwand, erhöhte Zellmembranpermeabilität für Monozyten, Makrophagen und Lipoproteine, die dann in der Gefäßwand akkumulieren, verstärkte Thrombozytenadhärenz und verstärkte Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen [78]. Dies geschieht durch verschiedenste zelluläre Prozesse, unter anderem Entzündung und Lipoproteinoxidation innerhalb der Läsionen [79]. Eine wichtige funktionelle Konsequenz der endothelialen Dysfunktion ist die Unfähigkeit der Gefäße, auf endogene NO-Freisetzung mit Dilatation zu reagieren. Diese NO-Ausschüttung kann durch physiologische Stimuli wie eine Erhöhung des Blutflusses provoziert werden [18]. Der Anteil der NO-vermittelten flußabhängigen Vasodilatation ist bei Gefäßen mit endothelialer Dysfunktion kleiner als bei gesunden Gefäßen. So wurde die Hypothese aufgestellt, dass die endotheliale Dysfunktion auf einer herabgesetzten NO-Synthese beruht, vermutlich aufgrund einer verminderten NO-Synthase-Genexpression [84].

Auch andere Mechanismen wurden diskutiert, wie eine geringere Verfügbarkeit des Substrates L-Arginin oder einer chemischen Inaktivierung von NO durch freie Radikale [37]. Des Weiteren wurde davon berichtet, dass endotheliale Dysfunktion aus einer verstärkten Produktion von Superoxid-Anionen resultieren kann, woraufhin die Bioverfügbarkeit von NO durch Bindung reduziert wird [21]. Untersuchungen von Celermajer et al. zeigten, dass die endotheliale Dysfunktion bei gesunden Rauchern potentiell reversibel ist: bei klinisch asymptomatischen Rauchern konnte er eine herabgesetzte endothelabhängige Vasodilatation nachweisen, während Probanden, die nicht mehr rauchten, bessere Ergebnisse aufwiesen. Die negativen Effekte des Rauchens auf die Endothelfunktion scheinen also nicht nur dosisabhängig, sondern auch therapeutisch rückführbar

zu sein [9, 10]. Dieses frühe Stadium der Atherosklerose, geprägt durch die endotheliale Dysfunktion, kann also über Jahre in seiner klinisch asymptomatischen Phase andauern, bevor sich die ersten Symptome der Verschlusskrankheiten manifestieren. Da Hinweise bestehen, dass es sich um ein Stadium handelt, in dem die Schädigungen noch reversibel sind, erscheint es sinnvoll, diese Phase früh zu diagnostizieren und rechtzeitig Präventivmaßnahmen einzuleiten.

1.2.3 Diagnostische Parameter der Endothelialen Dysfunktion

Neben der Bestimmung von biochemischen Parametern stellt die Quantifizierung der Endothel-abhängigen Vasomotion eine zentrale Säule in der Diagnostik der endothelialen Dysfunktion dar.

Ausgehend von den physiologischen Funktionen des Endothels (vgl. Kapitel 1.2.1) lassen sich Parameter formulieren, die bereits mit einer Störung der jeweiligen Aufgabe assoziiert wurden. Die in dieser Studie bestimmten Zielparameter, die Rückschlüsse auf die Art der möglicherweise vorhandenen endothelialen Funktionstörung zulassen, sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Endothelfunktion	Zielparameter
Antiadhäsivität, Permeabilität und Architektur:	P-Selectin
Regulation des Gefäßtonus:	NO, Endothelabhängige Dilatation der Widerstandsarterien
Antithrombotische Funktion:	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI)

Tabelle 1: Aufgaben des Endothels (vgl. Kapitel 1.2.1) und ausgewählte diagnostische Surrogatparameter

1.2.4 Bestimmung gestörter metabolischer Vasodilatation

Veränderungen des Gefäßdurchmessers beziehungsweise die resultierenden Veränderungen des Blutflusses können in der Peripherie über Duplexsonographie und Venenverschlussplethysmographie erfasst werden. Die zur Vasodilatation führende NO Ausschüttung des Endothels kann über verschiedene Wege stimuliert werden. Nichtinvasiv läßt sich die endothelvermittelte reaktive Hyperämie über Venenverschlussplethysmographie erfassen. Die Verwendung von Venenverschlussplethysmographie um den Blutfluss des Menschen zu messen, wurde zuerst vor über 90 Jahren von Hewlett und van Zwaluwenburg beschrieben [44]. Das zugrundeliegende Prinzip ist einfach und hat seitdem keine großen Änderungen erfahren, abgesehen von der Ablösung von Quecksilber und der Einführung der computergestützten Datenerfassung und -auswertung. Auf folgender Überlegung basiert die Methode: Wenn der venöse Rückstrom aus dem Arm kurzfristig unterbunden wird, der arterielle Einstrom jedoch unverändert stattfindet, gelangt Blut in den Arm, kann aber nicht abfließen. Gegen die Zeitachse aufgetragen, resultiert dies in einer linear verlaufenden Zunahme des Gewebevolumens des Armes. Typischerweise wird der Rückfluss des Blutes aus dem Unterarm durch eine aufblasbare Manschette unterbrochen. Diese wird um den Oberarm gelegt und komprimiert diesen mit einem Druck, der den venösen Druck übersteigt, jedoch unter dem arteriellen Druck liegt [104].

Nach Beendigung einer mehrminütigen Ischämie kommt es zu einer schwerkraftvermittelten Dilatation der vorgeschalteten Leitungsarterie. Ist die endotheliale Funktion gestört, fällt die Flussreserve geringer aus. Das bedeutet, dass die reaktive Hyperämie niedriger als bei Probanden mit intakter endothelaler Vasorelaxation ist [71]. Als sogenannter Gold-Standard, um die endothelvermittelte Vasodilatation auszulösen, gilt die intraarterielle Gabe von Acetylcholin. Dies setzt jedoch einen arteriellen Zugang für das zu testende Organgebiet voraus.

1.2.5 Stickstoffmonoxid, Nitrat und Nitrit

Charakteristisch für die endotheliale Dysfunktion ist auch eine eingeschränkte Produktion oder Verfügbarkeit von NO. Wie bereits besprochen wirkt NO als Vasodilatator, hemmt die Thrombozytenadhärenz und -aggregation sowie die Proliferation glatter Muskelzellen, zudem moduliert es die Interaktionen zwischen Endothelzelle und Leukozyten. Daher trägt eine eingeschränkte NO-Aktivität zur Initiierung und Unterhaltung atherosklerotischer Läsionen bei [1, 78].

Als freies Radikal kann es rasch die Gefäßwand passieren und somit zu gleichen Teilen ins Gefäßlumen als auch in die Gefäßwand gelangen. Die Bestimmung des oxidativen Abbauprodukts des NO, des Nitrits im Plasma kann als Maß für die NO-Konzentration an oder in der Endothelzelle dienen, da mehr als 90% des zirkulierenden Nitrits dem Endothel entstammen [54]. Die Messung der NO-Abbauprodukte Nitrit und Nitrat stellen einen wertvollen Parameter dar, um Aussagen über die Endothelfunktion zu treffen.

1.2.6 PAI-1 als Marker der Thrombogenität

Physiologischerweise stehen Thrombogenese und Fibrinolyse in Balance. Ein Ungleichgewicht beider Systeme kann daher eine erhöhte Blutungsneigung zur Folge haben, andererseits zu einer verstärkten Tendenz zur Blutgerinnung führen. Nachdem die Relevanz der Thrombenbildung in der Atherosklerose anschaulich beschrieben wurde [106], zeigten Maede und Kollegen, dass eine Erhöhung von Faktoren der Hämostase mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind [63]. Die effektive Fibrinolyse benötigt eine schnelle Freisetzung von Plasminogen-Aktivator (t-PA) aus dem Gefäßendothel, beispielsweise um eine spontane Reperfusion nach Myokardinfarkt zu gewährleisten. Eine Erhöhung des Plasmaspiegels des Antagonisten, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1), wurde mit erhöhter Thrombogenität assoziiert [86]. Der Grund scheint in einer Komplexbildung zu liegen, die t-PA und PAI-1 eingehen, wor-

aufhin die Aktivität des freien t-PA sinkt [65]. Besonders Raucher haben ein geringeres fibrinolytisches Potential und weisen erhöhte PAI-1 Werte auf [83]. Somit dient eine Erhöhung des PAI-1 Plasmaspiegel als Marker verminderter fibrinolytischer Kapazität und kann einen Hinweis auf das Vorliegen endothelialer Dysfunktion liefern.

1.2.7 P-Selektin

Besonders R. Ross betonte die Bedeutung des chronischen Entzündungsprozesses in der Entwicklung der Atherosklerose [79]. Gesteigerte Adhäsion zirkulierender Leukozyten an die Gefäßwand ist wesentlicher Teil der frühen Entzündungsreaktion und wird unter anderem vermittelt durch das Adhäsionsmolekül P-Selektin [28]. Es stellt einen Rezeptor dar, der auf aktivierten Endothelzellen exprimiert wird und das Rolling der Leukozyten und Thrombozyten moduliert [27]. P-Selektin gehört aufgrund zahlreicher Hinweise zu den entscheidenden Markern, die während der Atherogenese im Plasma erhöht sind: So entwickeln P-Selektin defiziente Mäuse verminderte sogenannte Fatty Streaks [51], und atherogene Faktoren wie oxidiertes LDL induzieren die Expression von P-Selektin [100]. In einer prospektiven Studie konnten Ridker et al. zeigen, dass das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen mit erhöhten Plasmaspiegeln von P-Selektin korreliert [76].

1.2.8 C-Reaktives Protein (CRP)

Hinweis auf einen chronischen Entzündungsprozess geben auch erhöhte Plasmaspiegel des Akute-Phase-Proteins C-Reaktives Protein (CRP). Es ist zusammengesetzt aus fünf 23 kDa Untereinheiten, wird in der Leber synthetisiert und spielt eine Schlüsselrolle in der schnellen Immunantwort. Es hat eine lange Plasma-Halbwertszeit und wird sowohl als Mediator wie auch als Marker für atherogene und thrombembolische Prozesse gesehen. In verschiedenen prospektiven Studien

wurde gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhten CRP Spiegeln und der Langzeitprognose klinisch gesunder Probanden bezüglich Myokardinfarkt und Schlaganfall besteht [77]. In einer neuen Studie assoziierten Fichtlscherer et al. erhöhte CRP-Level mit verschlechterter endothelialer Vasodilatation [24] und legten somit nahe, diesen Marker systemischer Entzündung als frühen Risikofaktor der Atherogenese anzusehen.

Der Zusammenhang zwischen dem früh gemessenen CRP-Wert und dem zukünftigen Risiko, vaskulär bedingte Erkrankungen zu erleiden, war sowohl in US-amerikanischen als auch in europäischen Studien nachweisbar. Mittlerweile empfiehlt die American Heart Association erstmals seit 20 Jahren die Bestimmung eines neuen Blutwertes zur Aufstellung des kardiovaskulären Risikoprofils: das C-Reaktive-Protein.

1.3 Neue Ansätze zur Prävention und Therapie der Atherosklerose

In den vergangenen Jahren wurden eine Vielzahl an Studien durchgeführt, um neben schulmedizinisch etablierten Vorgehensweisen zur Bekämpfung der Atherosklerose – beziehungsweise ihrer Entwicklung – auch alternative Konzepte zu untersuchen. Teilweise fanden Studien, in denen komplementärmedizinisch basierte Hypothesen getestet wurden, Eingang in hochrangige Fachmagazine.

1.3.1 Vitamine

Aus einer Vielzahl von Quellen können sogenannte Superoxid-Anionen entstehen, welche Mediatoren für Gefäßschäden darstellen und die Atherogenese mitverursachen [29]. Nachdem bekannt ist, dass Vitamin C ein potenter Antioxidant ist [26], wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in denen der Einfluss von Ascorbinsäure auf die Gefäßfunktion getestet wurde. Taddei et al. zeigten, dass

Vitamin C Infusionen die endothelabhängige Vasodilatation bei Patienten mit essentiell Bluthochdruck verbesserten [92]. Zudem verbesserte Vitamin C die endothelabhängige Vasodilatation bei chronischen Rauchern [41]. Des Weiteren wurde der Effekt von Vitamin E und Probucol untersucht, Substanzen, die die oxidative Modifikation von Lipoproteinen beeinflussen können. Raucher und Personen mit Hypercholesterinämie profitierten nicht von der zusätzlichen Vitamin E-Gabe. Dagegen verbesserte Vitamin E die Endothelfunktion der Gruppe mit beiden Risikofaktoren signifikant [40]. Diese Befunde stützen das Konzept, dass zwischen oxidativem Stress in vivo und endothelialer Dysfunktion ein enger Zusammenhang besteht.

1.3.2 Hormone

Die rasche Progression der Atherosklerose bei postmenopausalen Frauen führte zur Überlegung, ob eine Substitution mit Östrogenen eine endotheliale Dysfunktion positiv beeinflussen könnte. Tatsächlich führte die orale Gabe von 17 β -Estradiol zu einer Verbesserung der endothelabhängigen Dilatation. Das Maximum erreichte der Effekt nach 6 Monaten [90, 6]. Da aber wegen Malignomgefahr keine alleinige Östrogentherapie durchgeführt wird und eine Kombination mit Progesteron den Effekt wieder aufzuheben scheint [35], ist noch weitere Forschung nötig, bevor eine Hormontherapie präventorisch gegen die Entwicklung der Atherosklerose eingesetzt wird.

1.4 Berücksichtigung

der Akupunktur als präventivmedizinisches Konzept

1.4.1 Geschichte der Akupunktur und funktioneller Hintergrund

Akupunktur ist Teil der traditionellen chinesischen Medizin (TCM). Seit Jahrhunderten findet sie in Asien Verwendung in der Prävention und Behandlung der

verschiedensten Krankheiten [94]. Die theoretische Basis der Akupunktur ist das Ausbalancieren von Körperenergien mittels dünner Metallnadeln, die an festgelegten Punkten in die Haut gesteckt werden. Hierdurch sollen entlang von Meridianen, welche inneren Organen zugeordnet sind, Bahnen von Energieflüssen beeinflusst werden. Krankheiten werden als Ausdruck einer Störung der Balance von Energieflüssen gesehen.

Aus der Sicht westlicher, naturwissenschaftlich begründeter Medizin ist diese theoretische Basis schwer nachzuvollziehen. Diagnosen basieren nicht auf Organpathologien. Stattdessen werden sowohl Diagnose wie Therapie auf dysbalancierte Energieströme gestützt. Die Prinzipien sind vorwiegend empirisch begründet, es herrscht ein Mangel an wissenschaftlichen Studien, die therapeutische Effekte stützen oder widerlegen. Dennoch erfuhr Akupunktur nicht nur in China ständig wachsende Popularität, sondern auch in westlichen Ländern. Hauptsächlich wurde sie unterstützend zur Schmerzbekämpfung eingesetzt. Ein Meilenstein im Verständnis und damit in der Akzeptanz der Akupunkturwirkung war die Entdeckung der Spinal Gate Mechanismen. Sie machte deutlich, dass die somatische Stimulation eine Schmerzhemmung auslösen konnte [67]. Zudem wurde nach der Entdeckung der Opioidrezeptoren [85] nachgewiesen, dass Akupunktur über afferente Bahnen zur Ausschüttung von Endorphinen führt, die im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen wurden und deren analgetische Wirkung durch Naloxon antagonisierbar war [64].

1.4.2 Wissenschaftliche Untersuchungen zur Wirkung der Akupunktur auf das Herz-Kreislaufsystem

Bislang lagen wenige Studien vor, die mögliche Einflüsse der Akupunktur auf das kardiovaskuläre System untersuchen. Erst in den letzten Jahren wurden vermehrt Untersuchungen durchgeführt, die dann auch Eingang in größere wissenschaftliche Journale fanden.

Einige Experimente wurden mit Tieren durchgeführt. Feng et al. erzeugten durch Legierung der A. renalis bei Ratten hypertensive Verhältnisse und senkten durch Akupunktur (Zusanli, Neiguan, Sanyinjiao und Yongquan) den Blutdruck [22].

Yao et al. gelang es, den Blutdruck von spontan hypertensiven, wachen Ratten über längere Zeit zu senken. Stimuliert wurde der Nervus ischiadicus [108]. Diese Wirkungen waren Naloxon-reversibel.

Über Stimulation der Punkte Quchi, Taichong, Hegu und Zusanli konnten Zhou et al. bei spontan hypertensiven Ratten sowohl den Blutdruck senken als auch eine verbesserte Mikrozirkulation der bulbären Konjunktiva beobachten [111]. Eine Verbesserung der Mikrozirkulation zeigten auch Ji und Mitarbeiter in der Pia mater von Hunden nach Stimulation der Punkte Zusanli und Quchi [50]. In der gleichen Studie wird von einer verstärkten zerebralen Durchblutung berichtet. Des weiteren wurde gezeigt, dass es in der Akupunkturwirksamkeit zur Blutdrucksenkung sogar eine Zirkadianrhythmik gibt: tagsüber war eine Wirkung feststellbar, nachts dagegen nicht [45].

Anästhesierte Hunde, die am Punkt Du 26 (Oberlippe) stimuliert wurden, zeigten einen Blutdruckanstieg, der nicht durch Naloxon antagonisierbar war [60]. Darüber hinaus half die Stimulation dieses Punktes Hunden im hämorrhagischen Schock, den Blutdruck durch erhöhte Förderleistung stabil zu halten. Der Autor D.C. Lee beobachtete außerdem – wiederum bei Hunden –, dass die Absenkung des Herzzeitvolumens durch Stimulation des Punktes Ma. 36 mit Hilfe von Atropin blockiert werden konnte, was auf eine parasymphatische Wirkung hindeutet [14].

Auch Studien am Menschen konnten kardiovaskuläre Effekte der Akupunktur zeigen. Ehrlich et al. konnten nachweisen, dass Akupunktur – überlegen im Vergleich mit einer Sham-Akupunktur – die körperliche Leistungsfähigkeit steigern konnte [20]. Nach fünf Trainingswochen erreichten die Teilnehmer die

anaerobe Schwelle signifikant später. Die Messung erfolgte mittels Spiroergometrie. Diese Ergebnisse beziehen sich auf gesunde, junge Probanden. Jedoch können auch kardiologisch auffällige Patienten von Akupunkturwirkungen profitieren: Richter et al. machten deutlich, dass dreimal wöchentlich durchgeführte Akupunktursitzungen die Anzahl der Angina Pectoris Attacken reduzieren und die Angina Pectoris-Schwelle während Anstrengung erhöhen konnten [75].

Das Herzzeitvolumen während Anstrengung ließ sich bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris erhöhen, wenn sie über 3 Wochen täglich 20 Minuten Elektroakupunktur erhielten [4]. Auch diese Daten legten eine klinische Wirksamkeit der Akupunktur nahe, gaben aber keine Erklärung über zugrundeliegende Mechanismen.

Weiterhin bestehen Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur auch bei Menschen mit Mikroangiopathie: Tegazzin et al. vermuteten aufgrund photoplethysmographisch erhobener Daten eine durch Akupunktur induzierte Öffnung arteriovenöser Anastomosen [95].

Dagegen konnten Baba und Kollegen zeigen, dass Elektroakupunktur den peripheren Widerstand und den Blutdruck gesunder männlicher Probanden erhöhen konnte [3].

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass eine grundsätzliche Wirksamkeit der Akupunktur auf kardiovaskuläre Parameter in vielen Studien gezeigt wurde. Jedoch existieren noch keine eindeutigen Zuordnungen zwischen einzelnen selektiven Punkten und spezifischen Effekten. Auch sind zugrundeliegende Wirkungsmechanismen noch nicht entdeckt. Somit besteht Bedarf an wissenschaftlichen Untersuchungen, die mögliche Mechanismen identifizieren. Dafür können Studien hilfreich sein, in denen ein Einfluss der Akupunktur auf Metabolite bestimmt wird, die gesichert an der Pathogenese vaskulärer Erkrankungen beteiligt sind.

1.5 Arbeitshypothese

Es bedarf zusätzlicher Ansätze zur Primär- und Sekundärprävention der Atherosklerose, die zu den meisten Todesfällen der westlichen Welt führt. Die endotheliale Dysfunktion als früh nachzuweisender Pathomechanismus der Atherosklerose stellt ein Stadium dar, das vor dem Auftreten klinisch manifester Symptome besteht und potentiell reversibel ist. Somit eröffnen sich möglicherweise therapeutische Optionen an einem Meilenstein der Atherogenese. Gekennzeichnet ist die endotheliale Dysfunktion durch gestörte Vasomotion und das Auftreten charakteristischer Metaboliten im Blut. Rauchen als einer der kardinalen Risikofaktoren prädisponiert zur Entwicklung der Atherosklerose. Bei klinisch gesunden Rauchern ist bereits relativ früh die endotheliale Dysfunktion nachweisbar.

Zunehmend finden auch komplementärmedizinische Konzepte Eingang in Strategien zur Bekämpfung von Zivilisationskrankheiten, die bislang mit der klassischen Schulmedizin angegangen wurden. Nachdem Hinweise bestehen, dass Akupunktur Einflüsse auf das kardiovaskuläre System ausüben kann, prüfte ich die Hypothese, dass Akupunktur bei klinisch gesunden chronischen Rauchern sowohl die endotheliale Dysfunktion beeinflussen kann, als auch zu einer messbaren Veränderung von spezifischen Mediatoren führen kann.

2 Material und Methoden

Es handelt sich um eine prospektive Studie. Blutentnahme, Plethysmographie und Akupunktur erfolgten jeweils räumlich getrennt.

2.1 Probanden

Es nahmen 31 männliche Probanden teil, darunter waren 20 Raucher und 11 Nichtraucher. Die Altersvorgabe war 20-45 Jahre. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und ohne Entgelt. Die Studie wurde im Deutschen Akupunkturzentrum, Bad Aibling (Schwimmbadstraße 15, 83043 Bad Aibling) durchgeführt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Simpson und Kollegen untersuchten 1997 das fibrinolytische Potential chronischer Raucher [83]. Gemäß des Protokolls jener Studie wurden Versuchspersonen als Raucher definiert, die seit mindestens 5 Jahren täglich mindestens 20 Zigaretten rauchten. Um eine größtmögliche Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden nur Männer eingeschlossen, für die Kontrollgruppe männliche Nichtraucher. Bei allen Probanden wurde eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt, um zu gewährleisten, dass nur klinisch gesunde Teilnehmer erfasst werden. Keiner der Probanden erhielt zum Zeitpunkt der Studie eine spezifische Medikation. Alle Probanden erhielten eine ausführliche mündliche und schriftliche Information über die Ziele der Studie und stimmten der Teilnahme mit ihrer Unterschrift zu.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Probanden mit anamnestisch oder klinisch feststellbaren Zeichen vaskulärer Erkrankungen wie beispielsweise Angina Pectoris, Zeichen einer zerebrovaskulärer Erkrankung und Claudicatio intermittens. Patienten die

Medikamente einnahmen, wurden ebenso ausgeschlossen wie solche mit akuten Infektionen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Diabetes Mellitus oder erhöhtem Blutdruck.

2.1.3 Struktur der Populationen

Die Studie durchliefen 20 Raucher und 11 Nichtraucher. Damit der Nikotinkonsum den einzigen Unterschied zwischen Raucher- und Nichtrauchergruppe bildete, wurde darauf geachtet, dass ansonsten der Aufbau beider Kohorten möglichst homogen war.

2.2 Akupunktur

Alle Sitzungen wurden in einem ruhigen Raum bei einer konstanten Temperatur von 25°C durchgeführt. Über eine Periode von 3 Wochen fanden 5 Sitzungen immer morgen zwischen 7.30 Uhr und 9.30 Uhr statt. In der Behandlungsprozedur bestand kein Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern – weder bei den Punkten, noch bei der Insertionstiefe oder –dauer. Die Nadeln wurden ausschließlich von Ärzten des deutschen Akupunkturzentrums Bad Aibling (Dr. Khan und Dr. Thai), welche beide mehr als 20 Jahre Erfahrung als Akupunkteur besaßen, appliziert.

Die Akupunkteure waren im Hinblick auf die Probandenanamnese geblindet. Da bislang noch nie ein möglicher Einfluss der Akupunktur auf die Endothelfunktion untersucht wurde, existierten auch keine Protokolle mit einer Kombination von Akupunkturpunkten. So wurden Punkte ausgewählt, die in bestehender Literatur mit dem kardiovaskulären System [34] und dem Lungenmeridian assoziiert werden, sowie mit dem Rauchen assoziierte Organe wie Lungen und Mund beeinflussen sollen [58, S. 298] [11, 30, 47, 89] [59, S. 161-165] [109, S. 219-221] [110, S. 98-100]. Die Akupunkturbehandlung war eine Kombination aus Ohrakupunktur und Körperakupunktur. Die Behandlung wurde auf einer Körper-

	Raucher (n=20)	Nichtraucher (n=11)	p-Wert
Alter bei Studieneintritt (Jahre)	32,5 ± 6,9	36,3 ± 8,1	0,21
Größe (cm)	180 ± 26	178 ± 21	0,45
Gewicht (kg)	82 ± 9	77 ± 8	0,20
Geschlecht (männlich)	100%	100%	
Raucherjahre (Jahre)	17 ± 7,0	0	
Rauchintensität (Zigaretten/Tag)	24,9 ± 7,0	0	
Pack Years (Jahre x Zig/Tag/20)	22,1 ± 13,3	0	
Cholesterin gesamt (mg/dl)	242 ± 28	227 ± 12	0,16
HDL (mg/dl)	41,7 ± 7,6	42,1 ± 4,4	0,9
LDL (mg/dl)	165 ± 21	154 ± 11	0,26
Triglyceride (mg/dl)	157 ± 21	137 ± 37	0,29
Harnsäure (mg/dl)	6,4 ± 1,3	6 ± 0,9	0,46
Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,23
Hämatokrit (%)	31,1 ± 7,2	26,7 ± 4,2	0,34
Hämoglobin (g/dl)	11,3 ± 2,5	9,6 ± 1,7	0,22
Leukozyten (Tsd/l)	6,9 ± 0,1	10,6 ± 6	0,35
Thrombozyten (Tsd/l)	199 ± 41	234 ± 62	0,43
High sensitive CRP (mg/dl)	0,16 ± 0,03	0,13 ± 0,02	0,38

Tabelle 2: Struktur der Raucher- und Kontrollgruppe, erhobene Werte bei Studieneintritt

seite durchgeführt. Verwendet wurden sterile Akupunkturnadeln (Einwegnadeln, Stahl, Suzhou Huanqiu Instruments Factory, Suzhou, China). Die für Ohr und Hände verwendeten Nadeln waren 13 mm lang und hatten einen Durchmesser von 0,22 mm. Die für Extremitäten und Körperstamm verwendeten Nadeln waren 25mm lang und hatten einen Durchmesser von 0,20mm. Der Einstichwinkel und die [89, 102, 107] Insertionstiefe sind in Tabelle 3 angegeben. Die Nadeln wurden 35 Minuten appliziert und wurden weder elektrisch noch mechanisch stimuliert.

	Punkt	Winkel	Insertionstiefe	Quelle
Ohr-akupunktur	55 Shenmen (Fossa triangularis)	Vertikal	1-2mm	
	34 (Antitragus innere Region)	Vertikal	1-2mm	
	101 Lung (Hemiconcha inferior)	Vertikal	1-2mm	
Körper-akupunktur	Du 20 Baihui [34]	Schräg	2mm	[34]
	Pe. 6 Neiguan [22, 56, 57, 61]	Vertikal	3mm	[22, 56, 57, 61]
	He. 7 Shenmen [82]	Vertikal	3mm	[82]
	Lu. 7 Lieque [50, 111]	Schräg	2-3mm	
	D 11 Quchi [50, 111]	Vertikal	5mm	[50, 111]
	MA 36 Zusanli [22, 49, 50, 111]	Vertikal	5mm	[50, 111]
	MP 6 Sanyinjiao [22]	Vertikal	5mm	[22]
	N7 Fulu	Vertikal	5mm	
K 15 Jiuwei	Vertikal	3-5mm		

Tabelle 3: Aufführung der Akupunkturpunkte, an denen die Nadeln appliziert wurden, der Einstichwinkel und die Tiefe sowie Literaturstellen, wenn der jeweilige Punkt bereits mit einer kardiovaskulären beziehungsweise kardiopulmonalen Wirksamkeit assoziiert wurde.

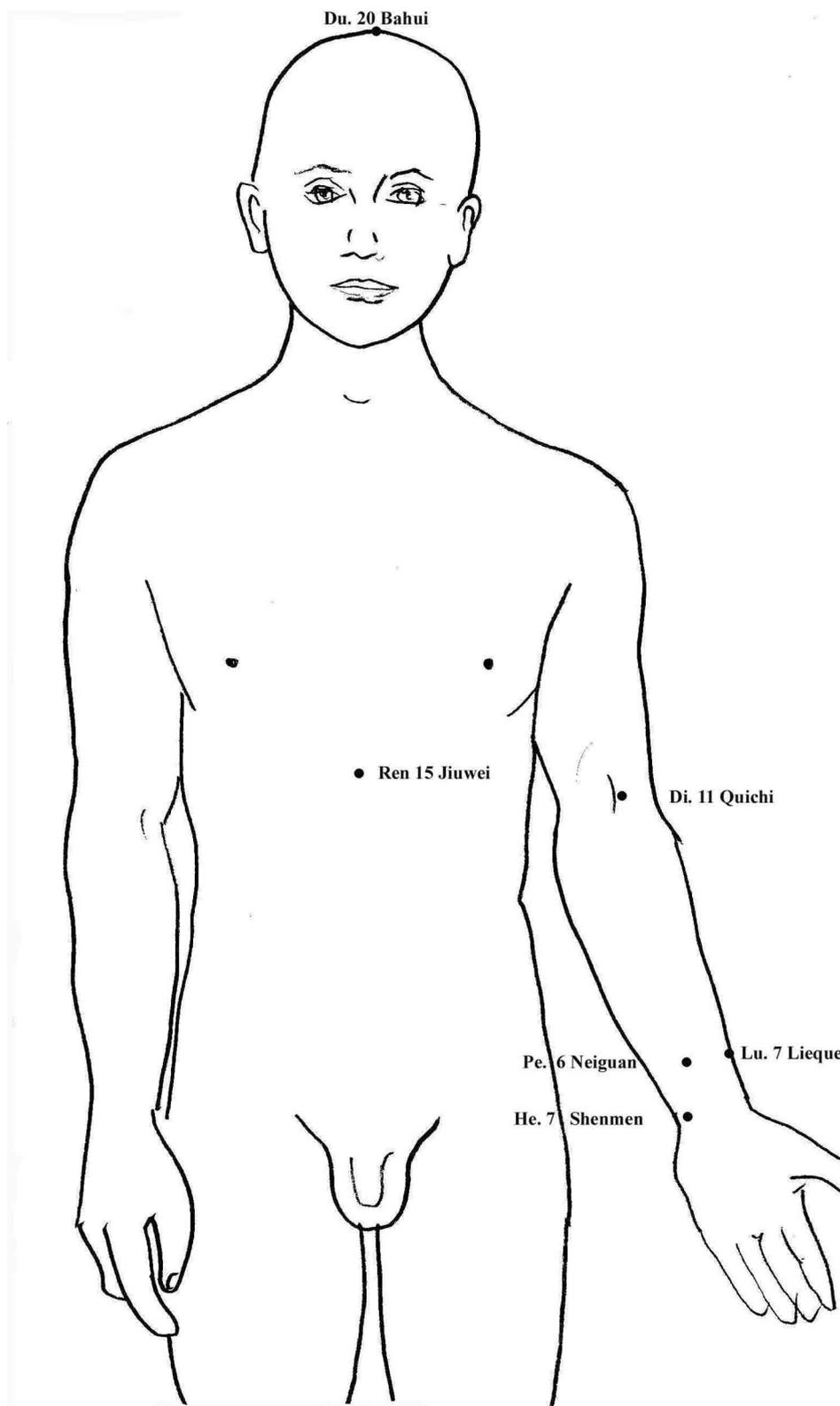


Abbildung 8: Applikationsstellen der Nadeln am Körper (Kopf, Rumpf, obere Extremität)

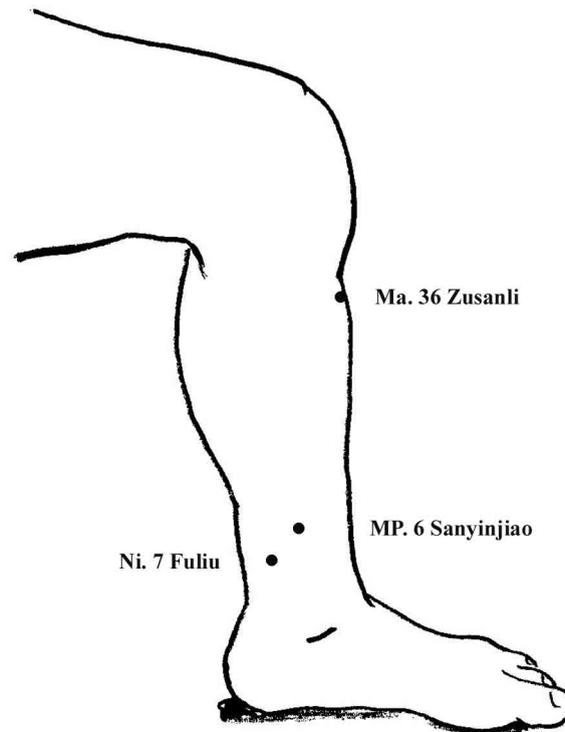


Abbildung 9: Applikationsstellen der Nadeln am Körper (untere Extremität)

2.3 Endothelfunktionsmessung

2.3.1 Plethysmograph

Die Durchblutung der untersuchten Extremität wurde mittels eines Venenverschlussplethysmographs (filtrass 2001, DOMED Medizintechnik GmbH, Gräfenberg, Deutschland) bestimmt. Bei dieser validierten Methode [12] werden Änderungen im Umfang der Extremität über einen Sensor registriert: Ein nicht elastischer aber flexibler Plastikfaden (Durchmesser 0,5mm) gleitet auf einem Zick-Zack-Band mit einer silikonbeschichteten Oberfläche, welches zum einen eine minimale Reibung, zum anderen eine gute Fixierung des Sensors auf der Extremität gewährleistet.

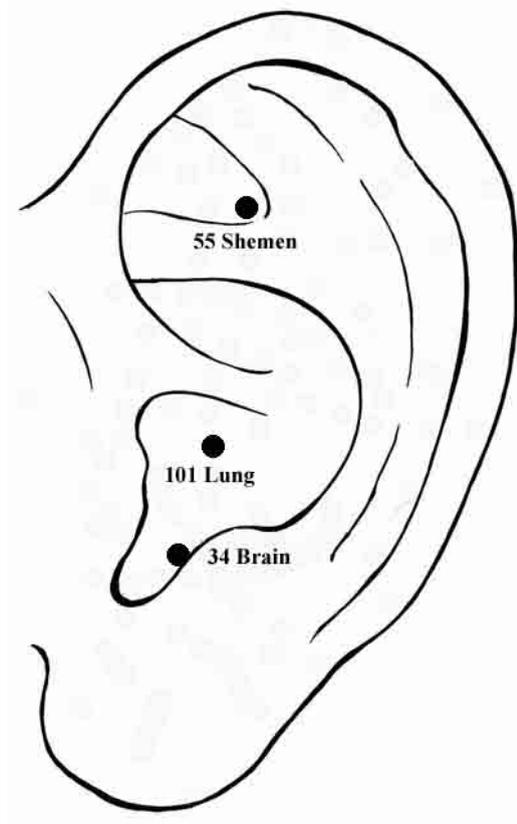


Abbildung 10: Applikationsstellen der Nadeln am Ohr

Der Plastikfaden ist am einen Ende fixiert, am anderen Ende mit einem passiv reagierenden Transducer verbunden. Vergrößert sich der Umfang der untersuchten Extremität, wird ein Zug auf den Transducer ausgeübt und diese Auslenkung vom Sensor registriert. Nach Applikation des Sensors kann der absolute Umfang der Extremität mit einer Präzision von $\pm 10\mu\text{m}$ gemessen werden.

Die relative Änderung des Umfangs der zu untersuchenden Extremität wird aus dem Umfang in Ruhe und der momentanen Änderung des Umfangs bestimmt und in relative Volumenänderung (ml/100ml Gewebe) umgerechnet. Daraus wird der Unterarmblutfluss (ml/100ml Gewebe/min) errechnet. Die Venenverschlussplethysmographie gilt als etabliertes Verfahren bei der Bestimmung mikrozirkulatorischer Parameter in menschlichen Extremitäten [33].

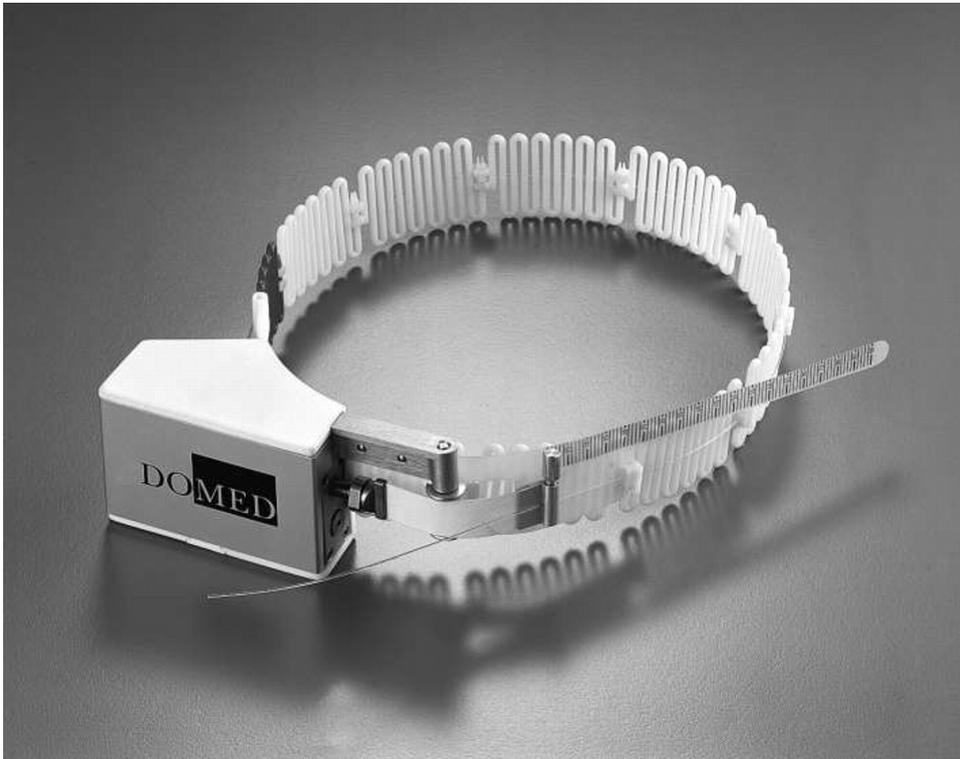


Abbildung 11: Der Sensor, verbunden mit dem “Zick Zack” Plastik Band, das um den Unterarm des Patienten gelegt wurde und auf dem der Plastikfaden gleitet.

2.3.2 Durchführung

Vor und nach jeder Akupunkturbehandlung wurde die Endothelfunktion über metabolisch induzierte reaktive Hyperämie nach Ischämie getestet. Die Messung fand immer im gleichen Raum in Ruhe und bei konstanter Temperatur von 25°C statt. Die Probanden ruhten vor jeder Messung 30 min.

Die Untersuchung wurde in Rückenlage am nichtdominanten Arm des Probanden vorgenommen. Der Arm ruhte bequem in 45° Abduktionsstellung, der Unterarm war supiniert und der Sensor auf Herzhöhe. Um die Vasomotion zu testen, wurde eine aufblasbare Manschette um den Oberarm gelegt. Nach Messung des Blutflusses in Ruhe wurde der am Oberarm angelegte Cuff über 240 Sekunden mit suprasystolischem Druck (RR systolisch + 20mmHg) aufgeblasen. Der

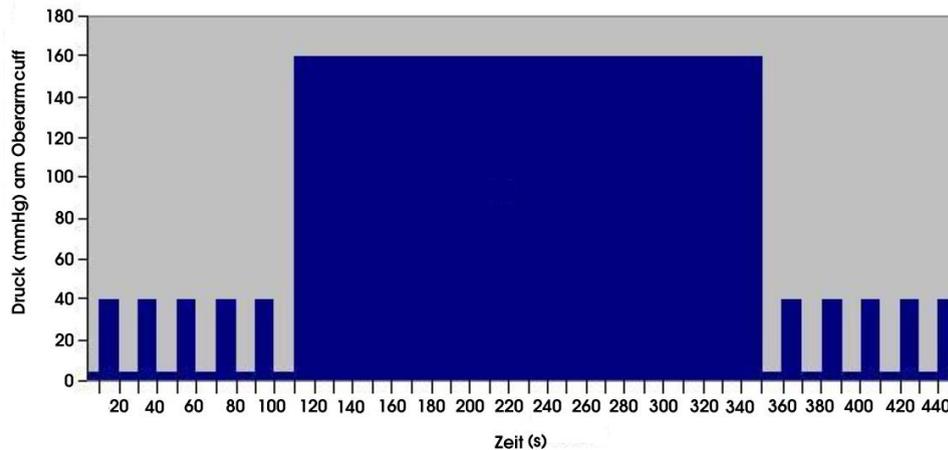


Abbildung 13: Nach Messung des Blutflusses in Ruhe erfolgen 240 Sekunden Ischämie und anschließend die Erfassung der reaktiven Hyperämie

zur Verwendung bei -80°C im Gefrierschrank gelagert.

2.4.2 Bestimmung der relevanten Laborwerte

2.4.2.1 Blutbild, klinische Chemie und CRP Zur Bestimmung von Leukozyten, Kreatinin, Harnsäure, HDL, LDL, Cholesterin gesamt und Triglyceride (1., 3., 5. Sitzung) und CRP (vor und nach jeder Akupunkturbehandlung) wurden im Zuge der Blutentnahme zusätzlich entsprechende Gefäße gefüllt und per Kurier der beauftragten Laborgemeinschaft (Labor Dr. Schubach, 94032 Passau) zugeführt.

2.4.2.2 NO, Nitrat/Nitrit (NOx) NO ist eine flüchtige Substanz, daher wird seine Konzentration indirekt über die stabilen Abbauprodukte Nitrat und Nitrit bestimmt. Der Nitrit/Nitrat (NOx) Gesamtspiegel wurde mittels der Griess Reaktion auf einer Mikrotiterplatte gemessen. Das Plasma wurde über Ultrafiltration (Centrifree micropartition system; Amicon, USA) deproteinisiert. Die Nitratmenge wurde mit Hilfe von Nitratreduktase zu Nitrit reduziert. Die Probenäquivalente ($100\mu\text{l}$) wurden in Gegenwart von $0,1\text{U/ml}$ Nitratreduktase in

2,5mM Phosphatpuffer, der 0.001% FAD und 0.013% NADPH enthielt, in einem endgültigen Probenvolumen von 150 μ l inkubiert und anschließend 3 Minuten bei 37°C inkubiert. NADPH wurde durch Zugabe eines Reaktionsgemisches aus LDH (4 μ g/ml) und Pyrovat (45,4mM) oxidiert und anschliessend 5 Minuten bei 37°C inkubiert.

Schliesslich wurden 50 μ l Griess Reagenz hinzugefügt (Phosphorsäure 220mM, Sulfanilamid 557mM, N-(1-Naphthyl)-Ethylendiamin-Dihydrochlorid 38mM) und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Durch Zugabe von 50 μ l kalter TCA (8,0M) wurde die Reaktion gestoppt. Mit Spektrophotometrieanalyse bei 540nm wurden die Proben gemessen. Der Nitritgehalt der Proben wurde aus der Standardkurve bestimmt, welche in diesem Bereich linear verlief. In den folgenden Textstellen wird die Gesamtmenge der NO-Endprodukte als NO_x bezeichnet.

2.4.2.3 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) PAI-1 wurde über kommerziell erhältliche Assays bestimmt (siehe Kapitel 2.4.2.4 zu P-Selektin)

2.4.2.4 P-Selektin Die Plasmaspiegel von P-Selektin wurden über im Handel erhältliche enzymgebundene Assays ermittelt. (ELISA; R&D Systems, Deutschland). Die Standards wurden vorbereitet und die erforderliche Menge Probe oder Standard auf eine 96 Wellen Polystyren-Mikrotiter-Platte gegeben. Aus jeder Probe wurde P-Selektin doppelt bestimmt. Dafür wurden die Proben aus den Wellen aspiriert und die Platte mit der spezifischen Lösung benetzt, die vom Hersteller bereitgestellt wurde. Ein enzymgebundener polyklonaler Antikörper gegen P-Selektin wurde dann zugegeben. Anschließend wurde die Substratlösung in jede Welle zugegeben und die optische Dichte unter der entsprechenden Wellenlänge abgelesen.

2.4.2.5 Cotinin Zum Nachweis der konstant gebliebenen Rauchgewohnheiten der Rauchergruppe wurde der Nikotin-Metabolit Cotinin bestimmt. Die Eignung des Cotinins als Marker für Nikotinkonsum über größere Zeiträume ist bereits beschrieben [42]. Das Labor ABF, Goethestr. 20, 80336 München unter Leitung von PD Dr. Gerhard Scherer bestimmte die Cotininwerte im Plasma über Gas-Chromatographie mit Nitrogen selektiver Detektion (GC-NPD) [23]. Das Detektionslimit war 1ng/ml.

2.5 Statistik

Die im Text genannten Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angeführt. Um die klinischen Parameter der Raucher- und Nichtrauchergruppen zu vergleichen (Tabelle 2), wurde der Student t-Test für unpaarige Variablen verwendet. Dichotome Variablen wurden mit Chi-Quadrat und Fischer Test analysiert. Multiple Vergleiche wurden mittels ANOVA und der Bonferroni post-hoc Analyse durchgeführt. Die Daten in Tabellen werden jedoch als Box-Plots dargestellt, um die Streuung und Verteilung besser zu dokumentieren. Die Box umfasst Datenpunkte zwischen der 1. und 3. Quartile. Die Linie in der Box repräsentiert den Median. Die "Whiskers" zeigen die Daten zwischen der 10. und 90. Perzentile. P-Werte $< 0,05$ werden als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

Im Text dargestellte Daten stellen den Mittelwert \pm Standardabweichung dar, zur Statistik siehe Kapitel 2.5.

3.1 Kontinuierlicher Nikotinabusus der Raucher

Zur Erfassung der Rauchgewohnheiten der Rauchergruppe wurden vor Beginn und während der Therapie die Cotininkonzentrationen im Blut der Raucher bestimmt.

Die im Blut der Raucher bestimmten Cotininwerte änderten sich während der Untersuchungsperiode nicht signifikant (siehe Abb. 14).

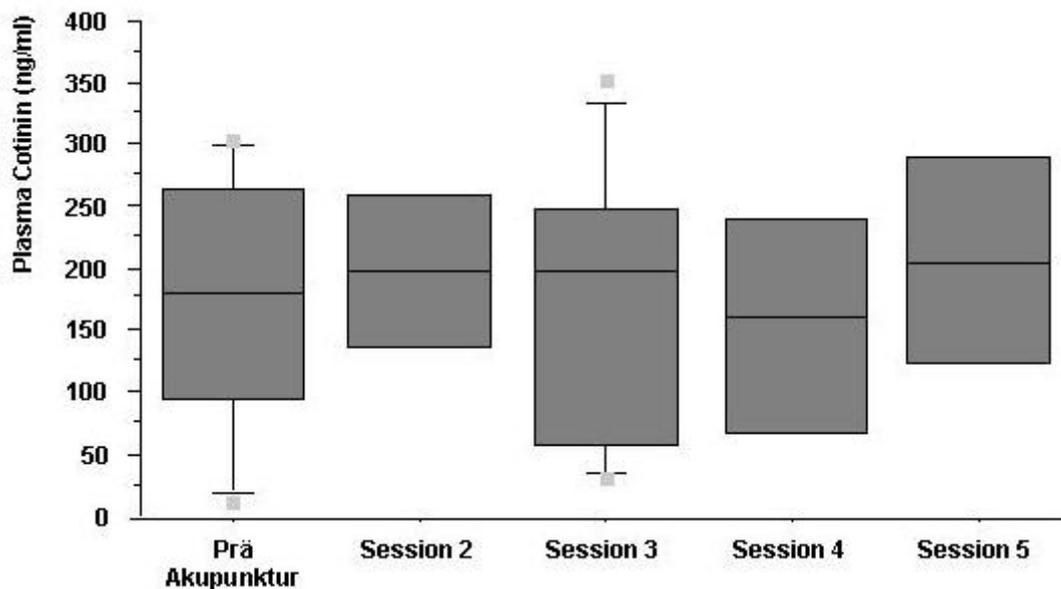


Abbildung 14: Die Cotininkonzentration im Plasma der Raucher blieb während des Zeitraums der 5 Akupunkturbehandlungen konstant

3.2 Metabolische Vasodilatation

Über Venenverschlussplethysmographie wurde der Blutfluss quantitativ erfaßt. Nach vierminütiger Ischämie des Arms erfolgte die metabolisch induzierte Vasodilatation.

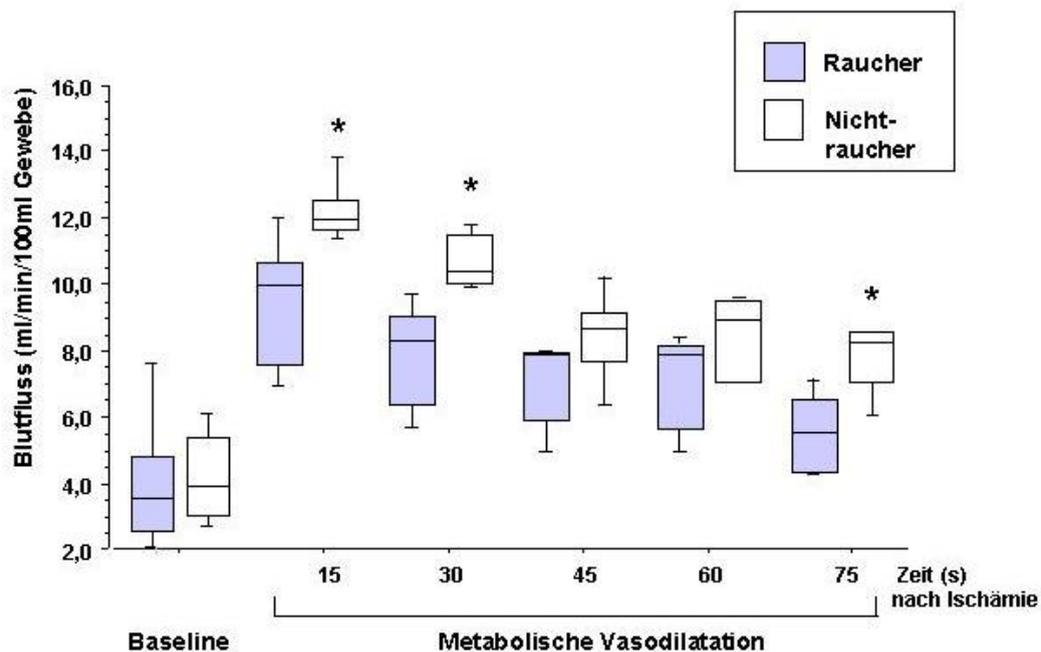


Abbildung 15: Vor Beginn der Akupunkturbehandlungen konnte in der Nicht-rauchergruppe mittels Venenverschlussplethysmographie eine stärkere reaktive Hyperämie ermittelt werden.

Vor Beginn der Behandlungen zeigten die Raucher in den beiden ersten Meßintervallen nach der Ischämie einen reduzierten Blutfluss. Der Ruheblutfluss (Baseline) war bei den Rauchern vergleichbar mit dem der Nicht-raucher. Die reaktive Hyperämie nach 240 Sekunden Ischämie unterschied sich dagegen signifikant (*). 15 Sekunden nach Ischämie lag der Blutfluss der Raucher bei $10,6 \pm 2,6$ ml/min/100ml, der Fluss der Nicht-raucher bei $12,1 \pm 0,9$ ml/min/100ml. 30 Sekunden nach Ischämie lag der Blutfluss der Raucher bei $8,3 \pm 1,9$ ml/min/100ml, der Fluss der Nicht-raucher bei $10,7 \pm 0,8$ ml/min/100ml. Beim

Abklingen der reaktiven Hyperämie (75 Sekunden nach Ischämie) lag der Blutfluss der Raucher bei $6,3 \pm 2$ ml/min/100ml, der Fluss der Nichtraucher bei $7,8 \pm 1,0$ ml/min/100ml (siehe Abb. 15).

Nach fünf Akupunkturbehandlungen waren in der gleichen Untersuchung keine signifikanten Unterschiede im Blutfluss zwischen beiden Gruppen mehr feststellbar.

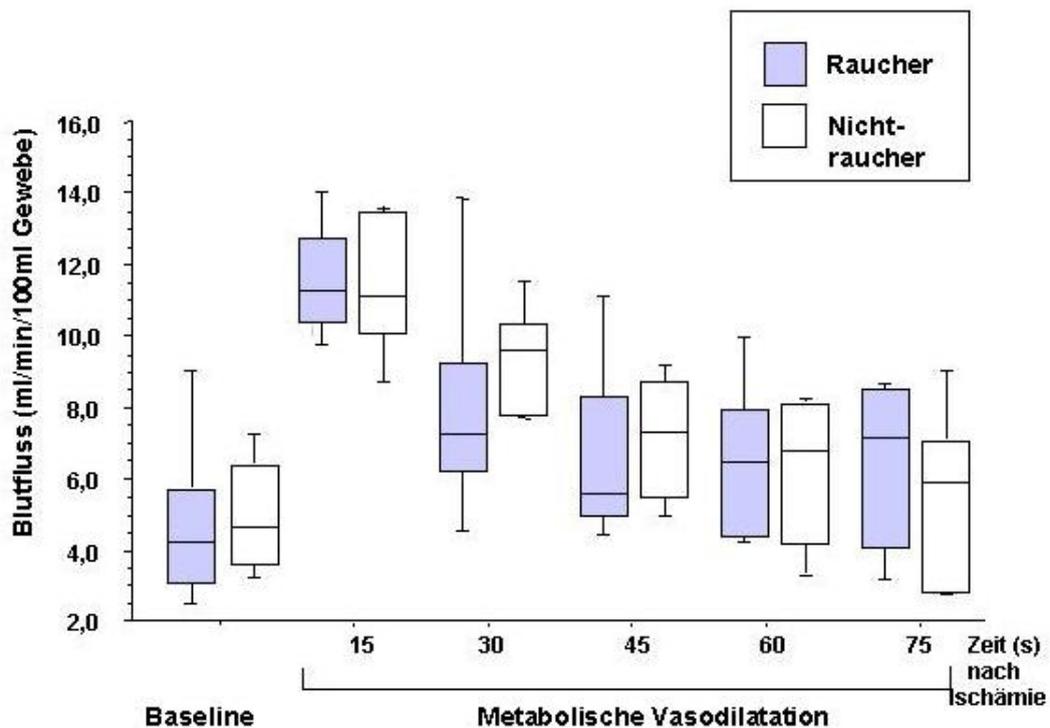


Abbildung 16: Blutflussmessung nach fünf Akupunktursitzungen. Raucher und Nichtraucher unterscheiden sich nicht mehr signifikant im Ausmaß der reaktiven Hyperämie

Der Ruheblutfluss (Baseline) war bei den Rauchern weiterhin vergleichbar mit dem der Nichtraucher. Die reaktive Hyperämie nach 240 Sekunden Ischämie unterschied sich im Gegensatz zur Messung vor der ersten Akupunktur nicht mehr signifikant: 15 Sekunden nach Ischämie lag der Blutfluss der Raucher bei $12,5 \pm 2,7$ ml/min/100ml, der Fluß der Nichtraucher bei $11,4 \pm 2,0$ ml/min/100ml.

Auch beim Abklingen der reaktiven Hyperämie waren die Flußwerte beider Gruppen vergleichbar: $6,8 \pm 2,5$ ml/min/100ml (Raucher), versus $5,3 \pm 2,6$ ml/min/100ml (Nichtraucher) (siehe Abb. 16).

3.3 Plasminogen-Activating-Inhibitor 1 (PAI 1)

Vor Beginn der Akupunktursitzungen lagen die Plasma-Konzentrationen von PAI-1 im Blut der Raucher deutlich über denen der Nichtraucher (*) ($64,7 \pm 16,6 \mu\text{g/ml}$, versus $42,5 \pm 14 \mu\text{g/ml}$).

Nach Abschluß der Behandlungen waren die PAI-1 Werte in der Rauchergruppe gegenüber dem Ausgangswert signifikant gesunken ($36,0 \pm 11,5 \mu\text{g/ml}$ $p < 0,01$). Die ermittelten Konzentrationen der Nichtrauchergruppe betrugen nach den Akupunkturbehandlungen $48,0 \pm 23 \mu\text{g/ml}$ (siehe Abb 17).

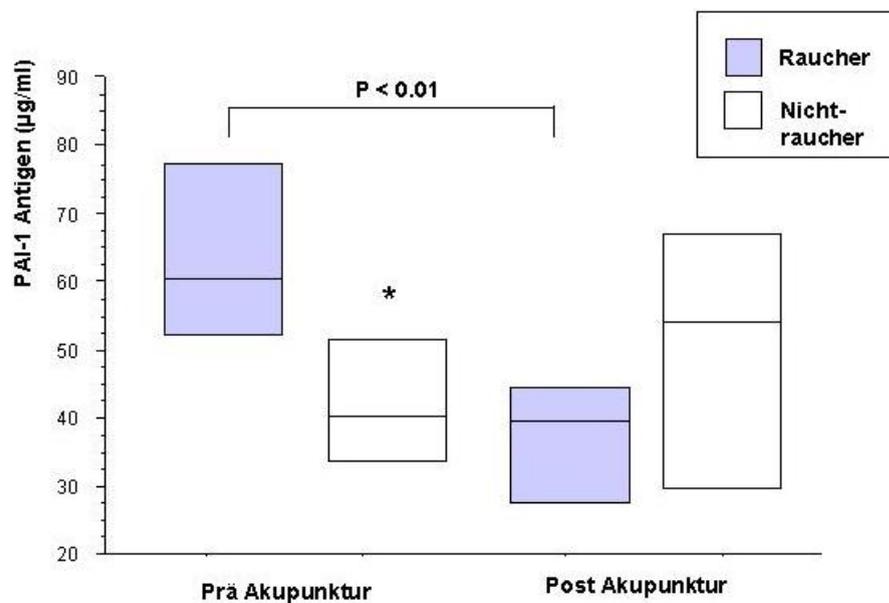


Abbildung 17: Die vorher erhöhten Konzentrationen von PAI-1 bei der Rauchergruppe fallen nach fünf Akupunktursitzungen auf Werte in der Höhe der Kontrollgruppe ab.

3.4 P-Selektin

Die P-Selektinkonzentrationen im Blut wurden bei Rauchern und Nichtrauchern vor der ersten und nach der fünften Akupunkturbehandlung bestimmt.

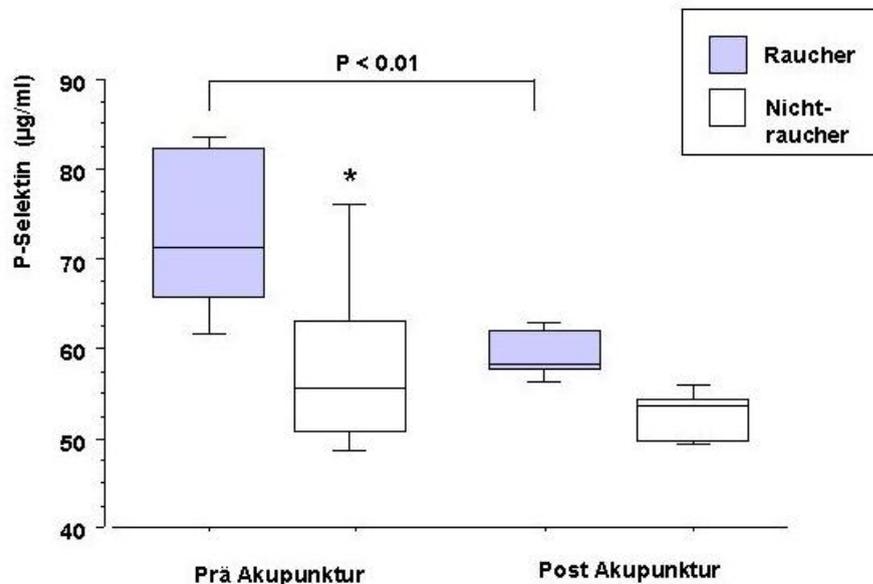


Abbildung 18: Die vorher erhöhten P-Selektinspiegel der Raucher fallen nach den Akupunkturbehandlungen auf das Niveau der Nichtraucher ab

Die Werte lagen bei den Rauchern vor der Therapie deutlich über denen der Nichtraucher. $73 \pm 9 \mu\text{g/ml}$ vs. $58,9 \pm 10 \mu\text{g/ml}$ (*). Nach Abschluß der Behandlungen war der Wert der Raucher signifikant gefallen ($59 \pm 8 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,01$), während sich bei den Nichtrauchern keine nachweisbare Veränderung ergab ($52,7 \pm 3 \mu\text{g/ml}$).

3.5 Nitrat/Nitrit (NO_x)

Die Bestimmung von NO erfolgte indirekt über die Messung der stabilen Abbauprodukte Nitrat/Nitrit (NO_x, siehe Kapitel 2.4.2.2). Vor Beginn der Akupunkturbehandlungen besteht kein signifikanter Unterschied in den NO_x-Konzentrationen

zwischen Rauchern ($39,0 \pm 6,4 \mu\text{mol/l}$) und Nichtrauchern ($31,0 \pm 3,7 \mu\text{mol/l}$).

Auch nach den Akupunktursitzungen ist kein signifikanter Unterschied zwischen Rauchergruppe ($38,7 \pm 18 \mu\text{mol/l}$) und Nichtraucherpopulation ($37,7 \pm 7 \mu\text{mol/l}$) zu erkennen. Des Weiteren ist keine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich mit den Ausgangswerten der eigenen Population nachweisbar.

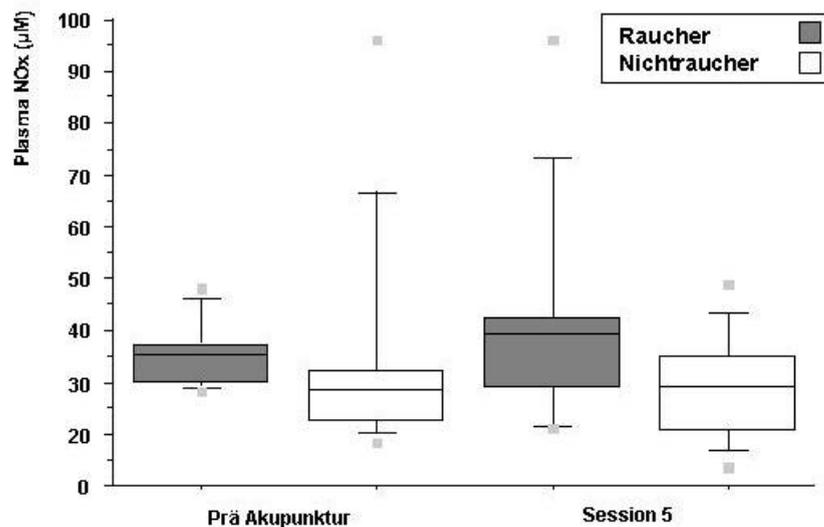


Abbildung 19: Raucher und Nichtraucher weisen vor Akupunktur vergleichbare NOx Konzentrationen auf. Nach Abschluss der Behandlungen ist keine nachweisbare signifikante Veränderung eingetreten.

3.6 High Sensitive C-Reaktives Protein (HS-CRP)

Vor Behandlungsbeginn lagen die HS-CRP Konzentrationen in der Rauchergruppe bei $0,172 \pm 0,014 \text{mg/dl}$, in der Nichtrauchergruppe bei $0,11 \pm 0,06 \text{mg/dl}$. Nach Durchführung von 3 Sessions betrug die Konzentration $0,165 \pm 0,014 \text{mg/dl}$ (Nichtraucher $0,10 \pm 0,06 \text{mg/dl}$), nach Abschluß der Akupunkturbehandlungen $0,19 \pm 0,02 \text{mg/dl}$, (Nichtraucher $0,10 \pm 0,07 \text{mg/dl}$). Somit ließen sich im Behandlungsverlauf in der Population der Raucher keine signifikanten Veränderungen der HS-CRP Werte nachweisen.

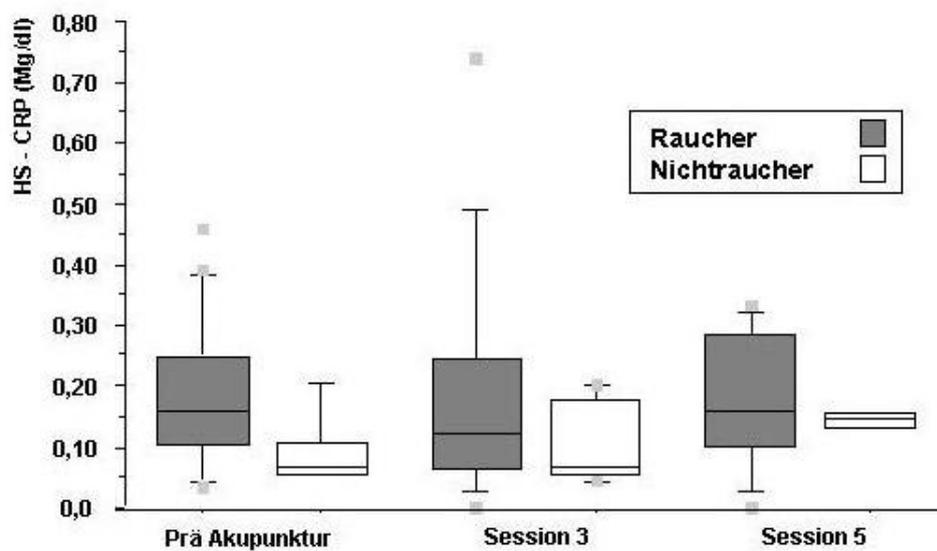


Abbildung 20: Im Verlauf der Akupunkturbehandlungen lässt sich in der Rauchergruppe keine signifikante Veränderung der Konzentration von High Sensitive C-Reaktives-Protein beobachten.

4 Diskussion

Atherosklerose und ihre Folgekrankheiten sind für die meisten Todesfälle in der westlichen Welt verantwortlich. Sie ist die Hauptursache der koronaren Herzkrankheit, des ischämischen Zerebralinsults und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [78].

Der Nikotinabusus zählt zu den kardinalen Risikofaktoren, die für die Entstehung der atherogenen Gefäßerkrankungen verantwortlich sind. Daher haben Raucher ein erhöhtes Risiko, atherosklerotisch bedingte Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit, den ischämischen Zerebralinsult und die periphere arterielle Verschlusskrankheit zu entwickeln [2, 39].

Einen Meilenstein in der Atherogenese stellt die endotheliale Dysfunktion dar [43]. Nachdem gezeigt wurde, dass bei klinisch gesunden Rauchern trotz fehlender Symptome bereits eine endotheliale Dysfunktion nachgewiesen werden kann [10], wurden junge chronische Raucher in die Studie eingeschlossen.

Es bestehen zahlreiche Hinweise, dass Akupunktur Einfluss auf kardiovaskuläre Funktionen nehmen kann [4, 14, 20, 22, 45, 50, 60, 75, 108, 111]. Beispielsweise konnte bei gesunden jungen Männern durch Akupunktur die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit gesteigert werden, welche spiroergometrisch bestimmt wurde [20]. Des Weiteren konnte im Tierversuch ein parasympathisch wirksamer Effekt der Akupunktur nachgewiesen werden, der sich durch Atropin antagonisieren ließ [14]. Die überwiegende Zahl jener Studien orientiert sich jedoch an Zielwerten wie Herzfrequenz, Blutdruck, oder Zahl der Angina Pectoris Anfälle. Die zugrundeliegenden Mechanismen blieben allerdings unklar. So existiert bislang keine Studie, in der mögliche Wirkungen der Akupunktur auf frühe Stadien der Atherosklerose untersucht werden. Ein möglicher Effekt auf endotheliale Parameter ist noch nicht untersucht.

In dieser Untersuchung wurden im Verlauf von fünf Akupunkturbehandlungen bei homogenen Raucher- und Nichtraucherpopulationen kontinuierlich Mar-

ker der Endothelfunktion bestimmt, um einen möglichen Effekt der Akupunkturbehandlungen zu erfassen. Die Nichtraucher dienten als Kontrollgruppe.

Die gewonnenen Ergebnisse können wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Über eine herabgesetzte metabolisch induzierte reaktive Hyperämie kann eine endotheliale Dysfunktion nachgewiesen werden [71]. Im Vergleich zur Nichtraucher- Kontrollgruppe war diese Hyperämie in der Rauchergruppe anfangs reduziert. Im Zuge der Akupunkturbehandlungen über drei Wochen ließ sich die Flussreserve in der Rauchergruppe steigern. Bei den Nichtrauchern waren keine signifikanten Veränderungen nachweisbar.
2. Im Blut wurden Parameter untersucht, welche mit endothelialer Dysfunktion assoziiert, beziehungsweise als Mediatoren der Atherogenese charakterisiert wurden. Vor Beginn der Behandlungen zeigten sich erhöhte Plasmaspiegel von Plasminogen-Activator-Inhibitor-1 (PAI-1) und P-Selektin in der Rauchergruppe. Im Verlauf der Behandlungen sanken die Konzentrationen auf das Niveau der Nichtrauchergruppe.
3. Dagegen fanden sich bei den Rauchern vor Beginn der Therapie keine erhöhten Konzentrationen des Akute-Phase Proteins CRP. Auch im Vergleich zu den Nichtrauchern ergab sich kein signifikanter Unterschied.
4. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen Raucher- und Kontrollgruppe in den Konzentrationen von Nitrit und Nitrat, den stabilen Abbauprodukten (NO_x) von Stickstoffmonoxid (NO).
5. Konstante Cotininspiegel wiesen darauf hin, dass der Nikotinkonsum der Raucherpopulation während des gesamten Untersuchungszeitraums fortgeführt wurde und nicht etwa eine Nikotinkarenz für Veränderungen in der Endothelfunktion in Frage kam.

4.1 Mögliche Bedeutung der verbesserten Vasomotion

Vor der ersten Akupunkturbehandlung wiesen Raucher eine signifikant verminderte Flußreserve im Vergleich zu den Nichtrauchern auf (siehe Abb. 15). Der postischämische Blutfluss pro Zeit war bei den Rauchern also geringer als in der Kontrollgruppe. Dies korreliert mit Erkenntnissen von Celermajer et al., welche zeigen konnten, dass Nikotinkonsum mit herabgesetzter endothelabhängiger Vasodilatation einhergeht [10].

Nach der fünften Akupunktursitzung war kein signifikanter Unterschied zwischen reaktiver Hyperämie von Rauchern und Nichtrauchern mehr zu erkennen (siehe Abb. 16)

Während bei der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung zu beobachten war, zeigten die Raucher nach fünf Akupunkturbehandlungen eine verbesserte Flußreserve.

Eine Reversibilität der eingeschränkten metabolisch induzierten Vasodilatation als Ausdruck der endothelialen Dysfunktion wurde von Celermajer aufgrund der erwähnten Studie ebenfalls vermutet [10]. Jedoch war diese Reversibilität von der Nikotinkarenz abhängig, während in der von mir beschriebenen Studie die Raucher ihren Nikotinkonsum erwiesenermaßen fortführten. So konnte erstmalig gezeigt werden, dass Akupunkturbehandlungen in einem Zeitfenster von drei Wochen eine vorher herabgesetzte Flussreserve zu verbessern vermögen.

Die Venenverschlussplethysmographie stellt eine einfache und robuste Methode dar, den Blutfluss in vivo zu erfassen und einen Hinweis zu erhalten, in welchem Ausmaß die Vasorelaxation durch das Endothel induziert wird. In zahlreichen Studien wurde die endothelvermittelte Hyperämie jedoch nicht wie in dieser Untersuchung über eine Ischämie provoziert, sondern mittels intraarterieller Infusion vasoaktiver Substanzen wie Acetylcholin. Auf diese Methode wurde an dieser Stelle verzichtet

Die Vermittlung der endothelabhängigen Vasodilatation über einen vom Endo-

thel ausgehenden Faktor wurde 1980 von Furchgott und Zawadzki vermutet [31] und zunächst als EDRF (endothelium derived relaxing factor), beschrieben, bis offensichtlich war, dass es sich dabei um Stickstoffmonoxid, NO handelt.

So wird die endotheliale Dysfunktion als früh nachweisbares Phänomen der Atherogenese unter anderem als Störung im NO-Stoffwechsel gesehen – Folge einer verminderten Produktion oder gesteigerter Inaktivierung. Nitrat ist das stabile Abbauprodukt des NO.

Von der Hypothese ausgehend, dass Akupunktur endotheliale Funktionen über die Verfügbarkeit von NO modifizieren kann, wäre im Verlauf der Akupunkturbehandlungen eine Änderung des Nitratspiegels im Plasma der Raucher zu erwarten.

Jedoch zeigten sich weder signifikante Unterschiede in den Nitratkonzentrationen zwischen Rauchern und Kontrollgruppe, noch eine Veränderung im Verlauf der Behandlungen (19). Akupunktur scheint die endotheliale Dysfunktion somit nicht über eine erhöhte NO Konzentration zu beeinflussen. Eine denkbare Ursache für die unveränderten NO_x-Werte ist jedoch auch die Methode: die systemischen venösen NO_x-Konzentration zu messen, könnte eventuelle lokale Effekte relativieren.

Andererseits ist auch der Zeitrahmen zu diskutieren: möglicherweise sind Effekte auf die Induktion der NO-Synthase (NOS) nicht innerhalb von drei Wochen nachweisbar. Dagegen spricht eine neue Studie von Jang und Kollegen: Ihnen gelang es des Punktes, eine Diabetes induzierte Suppression von NOS und nNOs infolge Stimulation von Zusanli nachzuweisen [49].

4.2 Systemische Entzündung als Medator der Atherogenese

Die Bedeutung der systemischen Entzündungsreaktion in der Pathogenese der Atherosklerose ist allgemein anerkannt [79]. So gibt es Hinweise, dass eine Infektion oder eine akute systemische Entzündungsreaktion mit einem vorüber-

gehend erhöhtem Risiko für ein akutes kardiovaskuläres Ereignis einhergehen. Beispielsweise wurde der Übergang von stabiler zu instabiler Angina Pectoris mit erhöhten Plasmaspiegeln des Akute Phase Proteins C-reaktives Protein assoziiert [62].

Jedoch ist der Nachweis von systemischen Markern der Entzündung nicht nur assoziiert mit kurzfristig zu erwartenden koronaren Ereignissen. Auch steht die Langzeitprognose bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen in Relation zu erhöhten CRP Werten, nicht nur bei Patienten mit nachgewiesener koronarer Verschlusskrankheit, sondern auch bei klinisch gesunden Probanden [76, 77]. Zudem wurden erhöhte Level von CRP als Ausdruck einer systemischen entzündlichen Reaktion von Fichtlscherer et al. mit endothelialer Dysfunktion assoziiert [24].

Die kontinuierlich bestimmten CRP-Spiegel lagen jedoch vor Studienbeginn bei keinem der untersuchten Raucher über dem klinisch relevanten Grenzwert von 0,5 mg/100ml. Auch im Studienverlauf ergaben sich keine signifikanten Veränderungen, weder bei der Raucher- noch bei der Nichtrauchergruppe.

Als mögliche Erklärung mag die Tatsache dienen, dass die von mir untersuchte Gruppe strukturell unterschiedlich war: Es wurden ausschließlich klinisch gesunde Probanden eingeschlossen. Dagegen hatten die von Fichtlscherer und Kollegen untersuchten Patienten eine nachgewiesene koronare Herzerkrankung. Somit kann als mögliche Erklärung diskutiert werden, dass die vaskulären Schäden in der von mir beobachteten Population weniger weit fortgeschritten waren und die systemische Entzündung sich noch nicht in erhöhten CRP-Konzentrationen manifestierte.

P-Selektin vermittelt als Adhäsionsmolekül die Leukozytenadhäsion an die Gefäßwand. Gespeichert wird es in den α -Granula der Thrombozyten und in den Weibel-Körpern der Endothelzellen [101]. Nach Stimulation gelangt P-Selektin an die Oberfläche der Endothelzellen, und in verschiedenen Studien konnte ge-

zeigt werden, dass P-Selektin dort verschiedene frühe Prozesse der entzündlichen Zelladhäsion moduliert, besonders das "Rolling" der Leukozyten an endothelialen Oberflächen [5, 27, 28].

In meiner Arbeit wiesen die Raucher zu Studienbeginn gegenüber den Nichtrauchern signifikant erhöhte P-Selektinspiegel auf (siehe Abb. 17). Aufgrund der beschriebenen Hinweise auf die Initiierung entzündlicher endovaskulärer Prozesse durch P-Selektin und experimentell erhobener Befunde, dass P-Selektindefiziente Mäuse vor der Entwicklung der Atherosklerose besonders geschützt sind [51, 68], wurde die Hypothese aufgestellt, dass P-Selektin eine wichtige Rolle in der Atherogenese einnimmt.

Die umfangreichste prospektive Studie, in der diese Hypothese getestet wurde, stammt von Ridker und Kollegen: unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass mit steigender Plasmakonzentration von P-Selektin das Risiko signifikant zunahm, erstmals eine kardiovaskulär bedingte akute Erkrankung zu erleiden [76].

Es liegt also nahe, dass eine erhöhte Plasmakonzentration des löslichen P-Selektin mit einem gesteigerten Risiko für Myokardinfarkt und weiterer Folgen vaskulärer Schäden verbunden ist. Vorangegangene Studien, die P-Selektin mit kardiovaskulären Zwischenfällen korrelierten, lassen zwar ebenfalls eine wichtige Rolle des P-Selektin bei atherosklerotisch bedingten Erkrankungen vermuten, waren jedoch retrospektiv konzipiert [48, 81]. Da ein Anstieg der P-Selektin Spiegel bei akuten ischämischen Ereignissen zu erwarten ist, ist es in diesen beiden Studien nicht möglich, eine Aussage zu treffen, ob die Erhöhung des P-Selektin ein Grund oder eine Folge der Durchblutungsstörung war.

Dagegen waren die von mir untersuchten Probanden klinisch gesund und hatten keine Vorgeschichte kardiovaskulärer Zwischenfälle. Somit ist es vernachlässigbar anzusehen, dass eine akute Ischämie die Ursache der erhöhten P-Selektin Freisetzung in der Rauchergruppe war. Der Nikotinabusus als einziger

kardinaler Risikofaktor der Probanden wurde somit direkt assoziiert mit erhöhten P-Selektin Werten.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit Ridkers Resultaten und weiteren Arbeiten, die demonstrierten, dass Rauchen negative Effekte auf die Expression von Adhäsionsmolekülen hat.

Erstmals konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die Konzentrationen von P-Selektin über Akupunkturbehandlungen beeinflusst werden können. Im Laufe von fünf Akupunktursitzungen sanken die zunächst signifikant erhöhten P-Selektin Werte der chronischen Raucher auf das Niveau der Nicht-raucher ab (Abbildung 18)

Dies korreliert mit der plethysmographisch erhobenen gesteigerten reaktiven Hyperämie als Hinweis auf eine verbesserten Endothelfunktion in der Rauchergruppe (Abbildung 16).

Angesichts der zahlreichen Hinweise, dass ein chronischer Entzündungsprozeß die Entwicklung der Atherosklerose fördert und P-Selektin an diesem Prozeß maßgeblich beteiligt ist, besteht Grund zur Annahme, dass die erzielte Senkung der Plasmakonzentration protektiven Effekt auf das Endothel haben könnte und möglicherweise das Auftreten ischämiebedingter Zwischenfälle verzögert. Diese Annahmen werden unter anderem gestützt durch Grundlagenforschung, in welcher P-Selektin-defiziente Mäuse verzögert "Fatty Streaks" bildeten [51, 68] und Antikörper gegen P-Selektin die Zelladhäsion in der frühen Atherogenese behinderten [74].

4.3 Atherogenese und gestörte Fibrinolyse

Die Bedeutung der Formierung von Thromben in der Entwicklung der Atherosklerose ist allgemein anerkannt. Die Atherothrombose stellt einen essentiellen Schritt in der Reaktion auf die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques dar [106]. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde durch einige Arbeitsgruppen un-

tersucht, ob Patienten mit erhöhten kardiovaskulärem Risiko eine Tendenz zur Thrombogenese aufweisen, beispielsweise durch eine Erhöhung der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren oder Inhibitoren der Fibrinolyse.

Erhöhte Plasmaspiegel von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) gehen mit eingeschränktem fibrinolytischen Potential einher und wurden unter anderem bei chronischen Rauchern beobachtet [83].

Die von Simpson und Kollegen gewonnenen Ergebnisse korrelieren mit den hier erhobenen Befunden: in der von uns untersuchten Raucherpopulation waren die PAI-Werte bei Studienbeginn signifikant höher als in der Nichtraucher-Kontrollgruppe. (Abb. 17) Nach fünf Akupunkturbehandlungen war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr festzustellen. Eine Bedeutung der erhöhten PAI-1 Konzentrationen bei Rauchern scheint der gestörten Fibrinolyse zuzukommen, da ein wichtiger Mediator im Schutz vor der Bildung von Thromben eingeschränkt wird.

In der Diskussion der Mechanismen, über die PAI-1 Einfluss auf die Entwicklung von Gefäßschäden nimmt, ist eine Studie von Carmeliet zu erwähnen, in der eine erhöhte PAI-1 Konzentration als protektiv interpretiert wird: bei Mäusen, welche PAI-1 im Übermaß produzierten, wurde eine verzögerte Migration glatter Gefäßmuskelzellen beobachtet [8]. Die Wanderung der Muskelzellen ist ein Schritt in der Bildung eines Fatty Streaks, der Vorstufe eines atherosklerotischen Plaques (vgl. Abb. 4). So scheint eine Hemmung der Migration glatter Gefäßmuskelzellen auf den ersten Blick protektiven Charakter zu besitzen und den Benefit einer Reduzierung der PAI-1 Konzentrationen im Plasma in Frage zu stellen. Jedoch ist zu bemerken, dass eine Hemmung der Migration und Akkumulation jener Zellen ungünstig wäre, wenn dies zu einer Formation azellulärer Plaques prädisponiert, welche eher rupturieren.

Analog ließe eine Hemmung der Narbenbildung zwar eine Wundheilung kosmetisch besser aussehen, würde aber zur Wunddehiszenz prädisponieren. Erhöht-

te Konzentrationen von PAI-1 wie sie die Raucherpopulation in dieser Studie vor Therapiebeginn aufwies, scheinen somit die Bildung atheromatöser Plaques zu fördern, welche mit ihrer dünnen fibrösen Kappe leicht rupturieren. Die Atherogenese ist ein multifaktorielles Geschehen, und erhöhte PAI-1 Werte sind sicher nicht der kardinale Risikofaktor. Jedoch kann eine erhöhte Konzentration von PAI-1 für die Bildung von besonders instabilen Plaques prädisponieren, welche ein erhöhtes Verhältnis Lipid/glatte Gefäßmuskelzellen besitzen. Dies wäre das Resultat einer eingeschränkten Migration der Muskelzellen.

Daher scheint eine Suppression von PAI-1 – wie es in dieser Studie über Akupunktur in der Rauchergruppe gelungen ist – eine Methode darzustellen, Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil zu schützen.

4.4 Limitierende Faktoren der Studie

Es kann nicht absolut ausgeschlossen werden, dass einige Teilnehmer bestehende Gefäßschäden hatten, die endotheliale Dysfunktion verursachten. Völlige Sicherheit hätten invasive Methoden verschaffen können, beispielsweise im Bereich der Herzkranzarterien die Koronarangiographie. Diese Belastung schien bei den asymptomatischen Probanden ungerechtfertigt.

Zu betonen ist dabei, dass keine Versuchsperson unter erhöhten Blutdruckwerten, Diabetes Mellitus oder Hyperlipidämie litt. Zudem waren keine Zeichen klinisch manifester Atherosklerose wie Angina Pectoris, Claudicatio intermittens oder zerebrovaskulär bedingter Auffälligkeiten zu beobachten oder zu evaluieren. Somit ist das Risiko für das Vorhandensein von vaskulären Schäden bei der untersuchten Population als gering anzusehen.

Des Weiteren ist noch die Möglichkeit der Sham Akupunktur zu erwähnen. Dieses Verfahren wurde in der vorliegenden Studie nicht angewandt. In Untersuchungen, die auf Sham Akupunktur zurückgreifen, wird eine weitere Kontrollgruppe gebildet, bei welcher eine Kombination “unechter” Akupunkturpunkte

zur Anwendung kommt. Kritiker dieser Methode berufen sich auf einen unspezifischen Effekt der Akupunktur, der unabhängig von der topographisch korrekten Nadelapplikation zum Tragen käme und somit eine Placebo Akupunktur unmöglich mache.

Jedoch ist festzuhalten, dass eine kritische wissenschaftliche Prüfung nur Sinn ergibt, wenn sie sich auf eindeutige und reproduzierbare Methoden stützen kann. Die Überlegung, über eine willkürliche Applikation von Nadeln ohne festgelegtes und nachvollziehbares System ebenso Effekte zu erzielen, erschwert eine Abgrenzung zu Wirkungen aus anerkannten, systematisch beschriebenen Punktkombinationen und kann der theoretischen Basis der Akupunktur nicht gerecht werden.

Auch wenn ein Ziel dieser Studie war, eine kritische wissenschaftliche Prüfung durchzuführen, wurde auf eine Placebo Akupunktur verzichtet. Um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erreichen, wäre eine hohe Fallzahl nötig gewesen. Dies kann über bestehende Untersuchungen zur Sham Akupunktur bei chronischen Schmerzzuständen veranschaulicht werden. Akupunktur an falschen Punkten scheint in 30-35% der Patienten zu wirken, während echte Akupunkturpunkte in 55-85% der Fälle wirksam sind [99]. Um die statistische Signifikanz dieser Differenzen zwischen echter und Sham-Akupunktur herauszuarbeiten, bedürfte es Patientenzahlen von mindestens 122 pro Studie [99].

Systematische Fehler bei der Bestimmung der einzelnen klinisch-chemischen Laborparameter sind aufgrund der vorgeschriebenen Qualitätskontrolle in den Laboren unwahrscheinlich [93]. Des Weiteren hat der Zeitpunkt und die Technik der Blutentnahme selbst einen Effekt auf die Höhe der Parameter. Es wurde daher auf die Einhaltung standardisierter Entnahmezeitpunkte und -technik geachtet. Daher hat ein solcher Fehler zwar eine geringe Wahrscheinlichkeit, sollte aber bei der kritischen Bewertung der Ergebnisse erwähnt werden.

4.5 Klinische Bedeutung

Die in dieser prospektiven Studie erhobenen Befunde zeigen eine protektive Wirksamkeit von Akupunktur auf die geschädigte endotheliale Funktion klinisch asymptomatischer Raucher.

Nikotinabusus ist ein kardinaler Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und verursacht als eine der ersten nachweisbaren pathologischen Veränderungen die endotheliale Dysfunktion. Eine endotheliale Funktionsstörung gilt als reversibel [10] und stellt für sich noch keine klinisch manifeste Erkrankung dar.

Als Primärprävention gilt bei Gefäßerkrankungen die Modifikation von Risikofaktoren. Dies wäre im Falle der in die Studie eingeschlossenen Probanden die Nikotinkarenz. Nachdem noch keine klinisch wirksame Erkrankung besteht, die endotheliale Dysfunktion aber als Meilenstein in der Entwicklung atherosklerotisch bedingter Erkrankungen gilt, läßt sich die Reversion der endothelialen Funktionsstörung als sekundäre Präventionsmaßnahme bezeichnen.

Die gezeigte protektive Wirksamkeit der Akupunktur auf das Endothel gesunder Raucher soll nicht die Notwendigkeit der Nikotinkarenz in Frage stellen. Vielmehr soll diskutiert werden, dass es auch andere, weniger leicht beeinflussbare Risikofaktoren gibt, die zu endothelialer Dysfunktion führen können. Dies sind beispielsweise die arterielle Hypertonie oder Diabetes Mellitus. Die gezeigte Wirksamkeit der Akupunktur auf die Endothelfunktion bei Rauchern soll auch als Anstoß dienen, einen Einfluss bei Vorliegen anderer kardinaler Risikofaktoren zu testen.

Des weiteren lassen die erhobenen Befunde keinen Schluss auf die Dauer des protektiven Effektes zu. Die beobachteten Veränderungen wurden im Laufe der dreiwöchigen Therapie gewonnen. Es erscheint unwahrscheinlich, dass der Prozess der Atherogenese damit gestoppt ist. Aus diesem Grund ist eine Studie mit einem längeren Beobachtungszeitraum und mit höheren Teilnehmerzahlen

zu planen, um festzustellen wie lange ein positiver Effekt zu erzielen ist und in welchem Rhythmus Akupunkturbehandlungen erforderlich sind. Des weiteren könnte auch eine mögliche Reduktion der atherosklerotisch bedingten Mobidität und Letalität mittels Akupunktur überprüft werden.

Abschließend läßt sich sagen, dass die endotheliale Dysfunktion ein entscheidendes, reversibles Stadium in der Entwicklung der Atherosklerose ist. Bei gesunden chronischen Rauchern kann sie durch wiederholte Akupunktursitzungen verbessert, beziehungsweise normalisiert werden. Die Studie stützt vorhandene Beobachtungen, dass chronisches Rauchen zu einer verschlechterten endothelabhängigen Vasodilatation führt und mit einer Erhöhung prognostisch ungünstiger chemischer Parameter wie PAI-1 und P- Selektin einhergeht.

Erstmals konnte gezeigt werden, dass Akupunktur innerhalb weniger Wochen Endothel assoziierte Parameter verbessern kann. Die Ergebnisse erweitern das Spektrum präventivmedizinischer Optionen, in frühen Stadien der Atherogenese steuernd einzugreifen. Zudem dienen die Beobachtungen als weiterer Schritt in der kritischen wissenschaftlichen Prüfung der Traditionellen Chinesischen Medizin.

Auch wenn die exakten Wirkungsmechanismen noch nicht erkannt sind, sollten Akupunkturbehandlungen als kostengünstige und komplikationsarme Methode in Betracht gezogen werden, um die Progression der Atherogenese frühzeitig zu bekämpfen.

5 Zusammenfassung

Einleitung Eine gestörte endotheliale Funktion stellt einen Meilenstein in der Entwicklung atherosklerotisch bedingter Erkrankungen dar, welche die Haupttodesursache der westlichen Welt sind. Es ist bekannt, dass chronischer Nikotinkonsum selbst bei klinisch gesunden Probanden endotheliale Dysfunktion verursachen kann und dass dieses Stadium reversibel ist. Zahlreiche Hinweise deuten darauf hin, dass Akupunktur Einfluss auf kardiovaskuläre Funktionen nehmen kann. Ein Effekt auf das pathogenetisch wichtige Stadium der endothelialen Dysfunktion wurde bislang nicht untersucht. So prüften wir die Hypothese, dass Akupunktur Einfluss auf Parameter der endothelialen Funktion klinisch gesunder chronischer Raucher nehmen kann.

Material und Methoden 20 chronische Raucher und 11 Nichtraucher erhielten über 3 Wochen 5 Akupunkturbehandlungen. Durch Venenverschlusssplethysmographie wurde die endothelabhängige Vasodilatation über metabolisch induzierte reaktive Hyperämie gemessen. Im Plasma wurden die Endothel- und Atherogenese assoziierten Parameter P-Selektin, Plasminogen-Activating-Inhibitor-1 (PAI-1), Stickstoffmonoxyd (NO) und C-Reaktives Protein (CRP) bestimmt.

Ergebnisse Die Raucher wiesen vor Behandlungsbeginn eine signifikant geringere Flussreserve als die Nichtraucher auf (10,6ml/min/100ml vs. 12,1ml/min/100ml, $p < 0,05$). Nach Abschluss der Therapie war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mehr feststellbar. P-Selektin und PAI-1 waren im Plasma der Raucher anfänglich signifikant (73 μ g/ml vs. 58,9 μ g/ml, $p < 0,05$ bzw. 64,7 μ g/ml vs. 42,5 μ g/ml, $p < 0,05$) erhöht. Nach Akupunktur waren die Konzentrationen mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar. Das CRP war in keiner der beiden Gruppen erhöht und

blieb konstant. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede in den NO-Konzentrationen.

Schlussfolgerungen Die in der Rauchergruppe anfangs reduzierte endothelabhängige Vasodilatation und die erhöhten P-Selektin und PAI-1 Werte stützen bestehende Erkenntnisse, dass chronisches Rauchen die endotheliale Funktion schädigt. Erstmals konnte gezeigt werden, dass Akupunktur Einfluss auf Parameter der Endothelfunktion nehmen kann. Die Normalisierung jener Werte lässt einen vasoprotektiven Effekt vermuten und könnte Akupunktur zu einer weiteren primärpräventorischen Option bei der Bekämpfung von kardiovaskulären Erkrankungen werden lassen.

Literatur

- [1] E. Anggard. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet*, 343(8907), 1994.
- [2] O. Auerbach, E.C. Hammond, and L. Garfinkel. Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries. *N Engl J Med*, 273(15), 1965.
- [3] S. Baba et al. The effect of acupuncture or electroacupuncture on circulatory parameters. *Masui*, 51(2):134 – 139, 2002.
- [4] S. Ballegaard et al. Effects of acupuncture in moderate, stable angina pectoris: a controlled study. *J Intern Med*, 227(1):25 – 30, 1990.
- [5] M.P Bevilacqua et al. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med*, 45:361 – 378, 1994.
- [6] D.E. Bush et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med*, 104(6):552 – 558, 1998.
- [7] A. Calver, J. Collier, and P. Vallance. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*, 90(6):2548 – 2554, 1992.
- [8] P. Carmeliet et al. Inhibitor role of plasminogen activator inhibitor-1 in arterial wound healing and neointima formation: a gene targeting and gene transferring study in mice. *Circulation*, 96:3180 – 3191, 1997.
- [9] D. S. Celermajer. Endothelial dysfunction: does it matter? is it reversible? *J Am Coll Cardiol*, 30(2):325–333, 1997.
- [10] D.S. Celermajer et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 88(5 Pt 1):2149 – 2155, 1993.

-
- [11] D. Choy, L. Lutzker, and L. Meltzer. Effective treatment for smoking cessation. *Am J Med*, 75:1033 – 1036, 1983.
- [12] F. Christ et al. Description and validation of a novel liquid metal-free device for venous congestion plethysmography. *J Appl Physiol*, 89(4):1577 – 1583, 2000.
- [13] D.F. Church and W.A. Pryor. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect*, 64:111 – 126, 1985.
- [14] D.H. Clifford, M.O. Lee, and D.C. Lee. Cardiovascular effects of atropine on acupuncture, needling with electrostimulation, at Tsu San Li (St-36) in dogs. *Am J Vet Res*, 38(6):845 – 849, 1977.
- [15] P. Constantinides. Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res*, 6:1 – 17, 1966.
- [16] Statistische Berichte des Bayerischen Landesamtes für Statistik und Datenverarbeitung. Die Gestorbenen in Bayern im Jahr 2000, 2002.
- [17] Statistisches Bundesamt Deutschland. Gesundheitswesen: Todesursachen, Säuglingssterblichkeit und Schwangerschaftsabbrüche, 2002.
- [18] H. Drexler et al. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation*, 80(3):466–474, 1989.
- [19] H. Drexler and A.M. Zeiher. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. focus on hypercholesterolemia. *Hypertension*, 18(4):1190 – 1199, 1991.
- [20] D. Ehrlich and P. Haber. Influence of acupuncture on physical performance capacity and haemodynamic parameters. *Int J Sports Med*, 13(6):486 – 491, 1992.

- [21] S. Grunfeld et al. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension*, 26:854–857, 1995.
- [22] G.M. Feng, D.J. Xing, and Q.X. Sun. Effects of acupuncture on blood pressure, SOD, LPO and five kinds of trace elements to stenosis of renal artery caused hypertension in rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 14(12):739 – 741, 1994.
- [23] C. Feyerabend and M.A. Russell. A rapid gas-liquid chromatographic method for the determination of cotinine and nicotine in biological fluids. *J Pharm Pharmacol*, 42(6):450 – 452, 1990.
- [24] S. Fichtlscherer et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 102(9):1000 – 1006, 2000.
- [25] S.S. Franklin et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 103(9), 2001.
- [26] B. Frei, L. England, and B.N. Ames. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86(16):6377 – 6381, 1989.
- [27] P.S. Frenette et al. Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: an interaction mediated by endothelial P-selectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(16):7450 – 7454, 1995.
- [28] P.S. Frenette and D.D. Wagner. Adhesion molecules – part 1. *N Engl J Med*, 334(23), 1996.

- [29] I. Fridovich. The biology of oxygen radicals. *Science*, 201(4359):875 – 880, 1978.
- [30] J. Fuller. Smoking withdrawal and acupuncture. *Med J Aust*, 1, 1982.
- [31] R.F. Furchgott and J.V. Zawadzki. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789):373 – 376, 1980.
- [32] V. Fuster et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*, 326(4):242 – 250, 1992.
- [33] J. Gamble, I.B. Gartside, and F. Christ. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for the microvascular permeability assessment in man. *J Physiol*, 464:407 – 422, 1993.
- [34] H. Gao et al. The neuroprotective effects of electroacupuncture on focal cerebral ischemia in monkey. *Acupunct Electrother Res*, 27(1):45 – 57, 2002.
- [35] M. Gerhard et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation*, 98(12):1158 – 1163, 1998.
- [36] G.K. Goode, J.P. Miller, and A.M. Heagerty. Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet*, 8946, 1995.
- [37] R.J. Gryglewski, S. Moncada, and R. M. Palmer. Superoxide anion plays a role in the breakdown of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 320:454–456, 1986.
- [38] S. Hamasaki et al. Cholesterol-lowering treatment is associated with improvement in coronary vascular remodeling and endothelial function in

- patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(3):737 – 743, 2000.
- [39] C.G. Hames. Coronary heart disease and smoking. A reducible risk factor. *J Med Assoc Ga*, 58(10):440, 1969.
- [40] T. Heitzer et al. Effect of vitamin e on endothelial vasodilator function in patients with hypercholesterolemia, chronic smoking or both. *J Am Coll Cardiol*, 33(2):499 – 505, 1999.
- [41] T. Heitzer, H. Just, and T. Munzel. Antioxidant vitamin c improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation*, 94(1):6–9, 1996.
- [42] W. D. Heller et al. Misclassification of smoking in a follow-up population study in southern germany. *J Clin Epidemiol*, 51(3):211 – 218., 1998.
- [43] A.H. Henderson. St Cyres lecture. Endothelium in control. *Br Heart J*, 65(3):116 – 125, 1991.
- [44] A.W. Hewlett and J. van Zwaluwenburg. The rate of blood flow in the arm. *Heart*, 1:87–97, 1909.
- [45] P. Hoffmann and P. Thoren. Long-lasting cardiovascular depression induced by acupuncture-like stimulation of the sciatic nerve in unanaesthetized rats. effects of arousal and type of hypertension. *Acta Physiol Scand*, 127(1):119 – 126, 1986.
- [46] R.L. Holman et al. The early aortic lesions as seen in new orleans in the middle of the 20th century. *The natural history of atherosclerosis*, 2:209–235, 1958.
- [47] L. Huang. Ear acupuncture treatment. *Sci Tech Pub*, pages 216 – 220, 1991.

- [48] H. Ikeda et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation*, 92:1693 – 1696, 1995.
- [49] M.H. Jang et al. Acupuncture decreases nitric oxide synthase expression in periaqueductal gray area of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Neurosci Lett*, 337(3):155 – 158, 2003.
- [50] G. Ji et al. Effects of electrical acupuncture on the cerebral blood flow and the pial microcirculatory blood flow in dogs. *Zhen Ci Yan Jiu*, 21(2):43 – 46, 1996.
- [51] R.C. Johnson et al. Absence of p-selectin delays fatty streak formation in mice. *J Clin Invest*, 99(5):1037 – 1043, 1997.
- [52] H.C. McGill Jr. et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*, 72(5 Suppl):1307S – 1315S, 2000.
- [53] W.B. Kannel. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*, 85(2), 2000.
- [54] M. Kelm et al. Serum nitrite sensitively reflects endothelial NO formation in human forearm vasculature: evidence for biochemical assessment of the endothelial L-arginine-NO pathway. *Cardiovasc Res*, 41(3):765 – 772, 1999.
- [55] M. Kelm and B. E. Strauer. Endotheliale dysfunktion. therapeutische und prognostische relevanz. *Der Internist*, 40:1300 – 1307, 1999.
- [56] G. Kubiena, B. Sommer, D. Bergfeld, and B. Sommer, editors. *Therapiehandbuch Akupunktur*. Gustav Fischer, Ulm Stuttgart Jena Lübeck, 1987.
- [57] Y. Kurono et al. The effect of acupuncture on the coronary arteries as evaluated by coronary angiography: a preliminary report. *Am J Chin Med*, 30(2 – 3):387 – 96, 2002.

- [58] A. Lagrawal and G. Sharma. *Clinical Practice of Acupuncture*, volume 2. CBS Publishers and Distributor, Delhi 110032 India, 1985.
- [59] G. Lange. *Akupunktur der Ohrmuschel: Diagnostik und Therapie*, volume 3. MBV, Schorndorf, 1987.
- [60] D.C. Lee et al. Can naloxone inhibit the cardiovascular effect of acupuncture? *Can Anaesth Soc J*, 26(5):410 – 414, 1979.
- [61] G. Litscher et al. Changed skin blood perfusion in the fingertip following acupuncture needle introduction as evaluated by laser doppler perfusion imaging. *Lasers Med Sci*, 17(1):19 – 25, 2002.
- [62] G. Liuzzo et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 331:417 – 424, 1994.
- [63] T.W. Maede et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the northwick park heart study. *Lancet*, 2:533–537, 1986.
- [64] D.J. Mayer, D.D. Price, and A. Rafii. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res*, 121(2):368 – 372, 1977.
- [65] T.W. Meade et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the northwick park heart study. *Lancet*, 342(8879):1076 – 1079, 1993.
- [66] T.W. Meade, J. Imeson, and Y. Stirling. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet*, 2(8566):986 – 988, 1987.
- [67] R. Melzack and P.D. Wall. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(699):971 – 979, 1965.

- [68] M.F. Naegh, S.E., K.R. Marotti, et al. Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17:1517 – 1520, 1997.
- [69] People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. An epidemiological study of cardiovascular and cardiopulmonary disease risk factors in four populations in the People's Republic of China. Baseline report from the P.R.C.-U.S.A. Collaborative Study. *Circulation*, 85(3), 1992.
- [70] R.M. Palmer, D.S. Ashton, and S. Moncada. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from l-arginine. *Nature*, 333(6174):664–666, 1988.
- [71] D.A. Playford and G.F. Watts. Non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharms Phys*, 25:640 – 643, 1998.
- [72] The pooling project research group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ecg abnormalities to incidence of major coronary events. final report of the pooling project. *J Chronic Dis*, 31(4), 1978.
- [73] O.T. Raitakari and D. S. Celermajer. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med*, 32:293–304, 2000.
- [74] C.L. Ramos et al. Direct demonstration of P-selectin and VCAM-1 dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res*, 84:1237 – 1244, 1999.
- [75] A. Richter, J. Herlitz, and A. Hjalmarson. Effect of acupuncture in patients with angina pectoris. *Eur Heart J*, 12(2):175 – 178, 1991.

- [76] P.M. Ridker, J.E. Buring, and N. Rifai. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*, 103(4):491 – 495, 2001.
- [77] P.M. Ridker et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 336(14):973 – 979, 1997.
- [78] R. Ross. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362(6423):801–809, 1993.
- [79] R. Ross. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2):115–126, 1999.
- [80] V. Schachinger, M.B. Britten, and A.M. Zeiher. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 101(16):1899 – 1906, 2000.
- [81] H. Shimomura et al. Serial changes of plasma levels of soluble p-selectin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 81:397 – 400, 1998.
- [82] M. Shinohara. Decreasing heart rate and shortening of the arterial pulse propagation time by acupuncture in the spectral analyses. *Masui*, 46(2):213 – 321, 1997.
- [83] A.J. Simpson et al. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol*, 97(1):208 – 213, 1997.
- [84] C.J. Smith et al. Reduced gene expression of vascular endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase-1 in heart failure. *Circ Res*, 78(1):58 – 64, 1996.
- [85] S.H. Snyder and R. Simantov. The opiate receptor and opiod peptides. *J Neurochem*, 28(1):13 – 20, 1977.

- [86] E.D. Sprengers and C. Kluft. Plasminogen activator inhibitors. *Blood*, 69(2):381 – 387, 1987.
- [87] J. Stamler, R. Stamler, and J.D. Neaton. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*, 153, 1993.
- [88] D. Steinberg. Lewis a. conner memorial lecture: Oxidative modification of ldl and atherogenesis. *Circulation*, 95:1062 – 1071, 1997.
- [89] G. Stux, N. Stiller, and B. Pomeranz. *Akupunktur; Lehrbuch und Atlas*, volume 5. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1998.
- [90] K. Sudhir et al. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women. *Hypertension*, 28(3):330 – 334, 1996.
- [91] J.A. Suwaidi et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*, 101(9):948 – 954, 2000.
- [92] S. Taddei et al. Vitamin c improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*, 97(22):2222 – 2229, 1998.
- [93] L. Thomas. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 4. überarbeitet und erweitert edition, 1992.
- [94] J.J. Tsuei. The science of acupuncture - theory and practice. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 15(3):52 – 57, 1996.
- [95] v. Tegazzin, R. Buchberger, and A. Ferramosca. Possibilities of control of regulation of the function of arteriovenous anastomoses and of capillary

- blood flow by means of acupuncture. *Minerva Med*, 70(56):3865 – 3869, 1979.
- [96] J.R. Vane, E. E. Anggard, and R.M. Botting. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*, 323:27–36, 1990.
- [97] P.M. Vanhoutte. Endothelium and control of vascular function. *Hypertension*, 13:658–667, 1989.
- [98] P. Vijayagopal and D. L. Glancy. Macrophages stimulate cholesteryl ester accumulation in cocultured smooth muscle cells incubated with lipoprotein-proteoglycan complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16:1112 – 1121, 1996.
- [99] C. Vincent and P. Richardson. The evaluation of therapeutic acupuncture: concepts and methods. *Pain*, 24:1 – 13, 1986.
- [100] D.K. Vora et al. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res*, 80(6):810–818, 1997.
- [101] D.D. Wagner. The Weibel-Palade body: the storage granule for von Willebrand factor and P-selectin. *Thromb Haemost*, 70:105 – 110, 1993.
- [102] L. Wang and J. Wang. Therapy of chinese acupuncture. *Jianxi Sci Tech Pub*, pages 218 – 221, 1991.
- [103] WHO-Collaborating-Centre, 2003.
- [104] R.W. Wilkins. Changes in arterial and venous blood pressure and flow distal to a cuff inflated on the human arm. *Am J Physiol*, 147:260–269, 1946.

- [105] D.L. Wingard, E. Barrett-Connor, and L. Suarez. The sex differential in mortality from all causes and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol*, 117:165–172, 1983.
- [106] M.A. de Wood et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 303:897–902, 1980.
- [107] H. Xu et al. *Acupuncture treatment of common diseases based upon differentiation of syndromes*. Peoples Medical Pub House, Beijing, 1988.
- [108] T. Yao, S. Andersson, and P. Thoren. Long-lasting cardiovascular depression induced by acupuncture-like stimulation of the sciatic nerve in unanaesthetized spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*, 240(1):77 – 85, 1982.
- [109] D. Zhang. *Common Diseases treated at home with acupuncture*. Shangdong Science and Technology Press, 1992.
- [110] R. Zhang. *Modern Clinic necessities for acupuncture and moxibustion*. China Ocean Press, Beijing, 1990. printed in Hongkong.
- [111] Y. Zhou et al. Experimental research on treatment of hypertension with acupuncture. *J Tradit Chin Med*, 13(4):277 – 80, 1993.
- [112] A.W. Zieske et al. Smoking and atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*, 144(2):403–408, 1999.
- [113] W.D. Zinserling. Untersuchungen über atherosklerose. 1. Über die aortaverfettung bei kindern. (investigations of atherosclerosis. 1. aortic fatty streaks in children). *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*, 255:677–705, 1925.

Danksagung

Die nachfolgend aufgeführten Damen und Herren haben durch ihre großzügige Unterstützung zum erfolgreichen Abschluss des Forschungsprojektes und dem Gelingen der Arbeit beigetragen. Ich möchte mich an dieser Stelle sehr herzlich dafür bedanken.

PD Dr. med. Stephen Wildhirt, Oberarzt der Herzchirurgischen Klinik der Universität München, meinem Doktorvater, für die Ausarbeitung des Studiendesigns, die Betreuung während der Arbeit, seinen fachlichen Rat, die Beschaffung von Mitteln zur praktischen Durchführung der Studie, seine freundschaftliche Art.

Dr. med. Rainer Pawelke, Chefarzt Deutsches Akupunkturzentrum Bad Aibling, für die Anregung zur Durchführung der Studie, die Zusammenarbeit bei der Aquirierung der Probanden und der Koordination der Untersuchungen in Bad Aibling, den regelmäßigen fachlichen Dialog.

Adolf Schumeier, Vorsitzender der AKUNA Gesellschaft, für die Bereitstellung von Personal, Räumlichkeiten und Material zur Durchführung der Untersuchungen in Bad Aibling.

Dr. Khan und Dr. Chang, Ärzte des Deutschen Akupunkturzentrum Bad Aibling, für die kompetente Durchführung der Akupunkturbehandlungen.

Andrea Bedynek, Medizinisch-Technische-Assistentin der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Messung von P-Selektin und PAI-1.

Tobias Cremer, M.A., für die Beratung zu Layout und Satz der Arbeit.

Lebenslauf

8. Dezember 1976 geboren in München
Eltern: Wilhelm Silbereisen, Oberstudienrat, geb. 5.9.1947
Ursula Silbereisen, geb. Weiler,
Grundschullehrerin, geb. 24.6.1949
Geschwister: Hannah, geb. 14.4.1979, Judith, geb. 14.12.1981
- September 1983 Einschulung Rudolf-Steiner-Schule München
- Juni 1996 Abitur, abgenommen vom Joseph-Effner-Gymnasium Dachau
- September 1996- Zivildienst beim Sozialdienst Olching (Mobiler Sozialer
September 1997 Hilfsdienst, zuständig für häusliche Alten- und Krankenpflege)
- November 1997 Beginn des Medizinstudiums an der
Ludwig-Maximilians-Universität München zum WS 97/98
- September 1999 Bestandene Ärztliche Vorprüfung/Physikum, Benotung "gut"
- Seit Oktober 1999 Stipendiat der Hans-Rudolf-Stiftung, Miesbach
- September 2000 Bestandener 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Benotung "gut"
- Wintersemester Co-Assistent im Kursus der Makroskopischen Anatomie
2000/01 der Anatomischen Anstalt München
- August 2001- Aufenthalt im Labor von Prof. Radomski, Department of

September 2001 Pharmacology, Edmonton, University of Alberta, Kanada

September 2002 Bestandener 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Benotung "gut"

April 2003-
März 2004 Praktisches Jahr

1. Tertial: Klinik für Anästhesiologie, LMU.
Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Peter

2. Tertial: Chirurgische Klinik, LMU.
Direktor: Prof. Dr. K.W. Jauch
Herzchirurgische Klinik, LMU.
Direktor: Prof. Dr. B. Reichart

3. Tertial: Krankenhaus Traunstein, Innere Medizin,
Chefarzt: Prof. Dr. W. Moshage

April 2004 Bestandener 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Benotung "sehr gut"

Juli 2004 Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie der
Universität München, Direktor Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter

Stand: Juli 2004