

**Diplomarbeit**

**Veränderungen der Herzrate und deren Variabilität  
durch unterschiedliche Stimulationsmethoden am Punkt  
“Neiguan“**

eingereicht von

**Vera Gschwentner**

Mat.Nr.: 0533840

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,  
Forschungseinheit für biomedizinische Technik in Anästhesie und  
Intensivmedizin, TCM-Forschungszentrum Graz**

unter der Anleitung von

**Univ-Prof. Dr.techn. Dr.scient.med. Gerhard Litscher  
und Dr.med. Lu Wang (Zweite Betreuerin)**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 03.03.2011*

*Vera Gschwentner*

## Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ-Prof. Dr.techn. Dr.scient.med. Gerhard Litscher bedanken, der mich mit seiner jahrelangen Erfahrung, guten Ratschlägen und viel Geduld in jeder Phase meiner Diplomarbeit unterstützte und mich so langsam aber sicher an die selbständige, wissenschaftliche Erarbeitung dieses sehr spezifischen Themengebietes heranführte.

Ebenso gilt mein Dank meiner zweiten Betreuerin Dr.med Lu Wang, die mir vor allem in der Anfangsphase der experimentellen Studie mit Rat und Tat zur Seite stand, und Frau Mag. Ingrid Gaischek, die mich ausgezeichnet bei der Datensammlung und statistischen Auswertung unterstützte.

Natürlich danke ich auch meinen zahlreichen Probandinnen/en, die durch ihre freiwillige Mitarbeit die Entstehung dieser Arbeit erst möglich machten und meiner Freundin Alexandra Prentner, die mir bei der Erstellung einiger Grafiken weiterhalf.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich hiermit meiner Familie widmen, die mich weit über die Diplomarbeit und das Studium hinaus mein gesamtes Leben lang in jeder erdenklichen Form unterstützt hat und mich letztlich zu dem selbständigen und glücklichen Menschen heranwachsen ließ, der ich heute bin.

Mein persönlicher Dank gilt nicht zuletzt meinem langjährigen Freund Wolfgang Wayand und meinen über die Jahre unverzichtbar gewordenen Freundinnen/en, die mein Leben in jeder Phase meines Studiums aufgewertet haben und mich hoffentlich auch in Zukunft durch ihre konstruktive Kritik und die nötige Zerstreuung zwischendurch dabei unterstützen werden eine gute Ärztin zu sein.

# Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) hat sich in den letzten Jahrzehnten als objektive Untersuchungsmethode des autonomen Nervensystems etabliert und gewinnt seither sowohl in der Risikostratifizierung als auch in der Sportmedizin immer mehr an Bedeutung. Es gibt Hinweise dafür, dass die sympathikovagale Balance durch Stimulation von Akupunkturpunkten positiv beeinflusst werden kann, was wiederum zu spezifischen Veränderungen der einzelnen HRV-Parameter führt. Ziel dieser Diplomarbeit war es daher, den momentanen Forschungsstand bezüglich HRV und Akupunktur zusammenzufassen und die Zusammenhänge anhand einer eigenen Studie zu untersuchen.

**Material und Methoden:** In der zugrundeliegenden biomedizinischen, experimentellen Studie wurden die Veränderungen der Herzfrequenz und ihrer Variabilität durch unterschiedliche Stimulationsmethoden am Punkt “Neiguan“ (“Perikard 6“) untersucht. Die an 24 gesunden Probandinnen/en (mittleres Alter:  $23,6 \pm 1,5$  Jahre, 12 männlich, 12 weiblich) durchgeführte Untersuchung umfasste drei 20-minütige Messzyklen, die mittels HRV-Messung erfasst und anschließend untereinander verglichen wurden: Placebo, Stimulation mit rotem Laserlicht und Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht. In der statistischen Auswertung wurden Herzfrequenz, Gesamtvariabilität und LF/HF-Verhältnis als Parameter mit größter Aussagekraft analysiert.

**Ergebnisse:** In der Auswertung der Gesamtgruppe konnten keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz und ihrer Variabilität durch Stimulation von “Neiguan“ nachgewiesen werden. Separat durchgeführte Analysen bezüglich Geschlecht und Leistungsfähigkeit brachten ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Die Auswertung der Daten jener 15 Probandinnen/en, die mit einer Herzfrequenzsenkung auf die Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht reagierten, zeigte, dass keine vergleichbaren Veränderungen unter rotem Laserlicht bzw. Placebo auftraten. Die Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht wurde außerdem signifikant häufiger und stärker wahrgenommen.

**Diskussion:** Die Stimulation von “Neiguan“ führte in der Gesamtgruppe unabhängig von der Stimulationsmethode zu keinen signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz und ihrer Variabilität. Nur der blaue (violette) Laser konnte eine Senkung der Herzfrequenz induzieren. Möglicherweise spielt das Deqi-Gefühl für die Wirkung des blauen (violetten) Laserlichts eine entscheidende Rolle.



## Abstract

**Introduction:** Over the past decades heart rate variability (HRV) has established itself as an objective examination method to investigate the function of the autonomic nervous system and therefore it is gaining importance in risk stratification and sports medicine. Stimulation of acupuncture points may influence the autonomic balance and hence cause specific alterations of the HRV-parameters. Thus this diploma thesis aims to summarize the existing research concerning HRV and acupuncture and furthermore investigates a possible interrelationship.

**Methods:** The underlying biomedical, experimental study assesses the possible modifications of heart rate and HRV associated with different stimulating methods applied to the acupuncture point “Neiguan” (“Pericardium 6”). The examination, which was performed on 24 healthy participants (mean age:  $23,6 \pm 1,5$  years, 12 male, 12 female), consisted of three successive measurement phases of 20 minutes each, which were recorded using a HRV-recorder and thereafter compared to each other: placebo, stimulation via red laser light and stimulation via blue (violet) laser light. The statistical evaluation included heart rate, total variability and LF/HF-ratio, which are considered to be the most significant parameters.

**Results:** Overall statistical evaluation did not prove any significant alterations of heart rate and HRV associated with stimulation of “Neiguan”. Neither did separately performed analysis with regard to sex and physical fitness show any significant results. More detailed analysis of the 15 participants, who responded to the blue (violet) laser light in terms of an obvious decrease in heart rate, did not prove any variation of this parameter during placebo and red laser light stimulation. Besides the blue (violet) laser light stimulation was sensed more often and more intensely compared to placebo and red laser light.

**Discussion:** Stimulation of “Neiguan” irrespective of the stimulating method does neither cause significant changes of heart rate, nor significantly influence HRV. Only the blue (violet) laser light was able to induce a decrease in heart rate. DeQi-sensation may be an essential factor for acupuncture-mediated effects.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                            |             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Danksagungen.....</b>                                                   | <b>iii</b>  |
| <b>Zusammenfassung.....</b>                                                | <b>iv</b>   |
| <b>Abstract.....</b>                                                       | <b>v</b>    |
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                             | <b>vi</b>   |
| <b>Glossar und Abkürzungen.....</b>                                        | <b>viii</b> |
| <b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>                            | <b>ix</b>   |
| <b>1 Einleitung.....</b>                                                   | <b>1</b>    |
| <i>1.1 Herzfrequenzvariabilität.....</i>                                   | <i>1</i>    |
| 1.1.1 Physiologie und Definition der Herzfrequenzvariabilität.....         | 1           |
| 1.1.2 Geschichte der Herzfrequenzvariabilität.....                         | 2           |
| 1.1.3 Messung und Auswertung der Herzfrequenzvariabilität.....             | 2           |
| 1.1.4 Die autonome Regulation der Herzfrequenz und ihrer Variabilität..... | 6           |
| 1.1.5 Einflussgrößen der Herzratenvariabilität.....                        | 12          |
| <i>1.2 Akupunktur.....</i>                                                 | <i>17</i>   |
| 1.2.1 Grundlagen der Akupunktur.....                                       | 17          |
| 1.2.2 Neurobiologische Wirkmechanismen der Akupunktur.....                 | 19          |
| 1.2.3 Laserakupunktur.....                                                 | 22          |
| 1.2.4 Der Akupunkturpunkt Perikard 6 - "Neiguan".....                      | 25          |
| <i>1.3 Herzratenvariabilität und Akupunktur.....</i>                       | <i>29</i>   |
| <b>2 Material und Methoden.....</b>                                        | <b>32</b>   |
| 2.1 Arbeitshypothese.....                                                  | 32          |
| 2.1.1 Die Pilotstudie.....                                                 | 32          |
| 2.1.2 Arbeitshypothese der vorliegenden Diplomarbeit.....                  | 33          |
| 2.2 Studienaufbau.....                                                     | 33          |
| 2.3 Probandinnen/en.....                                                   | 34          |
| 2.4 Akupunkturpunkt.....                                                   | 35          |

|                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5 <i>Stimulationsmethoden</i> .....                                                                                 | 35        |
| 2.5.1 Roter Laser.....                                                                                                | 35        |
| 2.5.2 Blauer (violetter) Laser.....                                                                                   | 36        |
| 2.6 <i>Messvorgang</i> .....                                                                                          | 37        |
| 2.7 <i>Technisches Equipment zur Erfassung der Studiendaten</i> .....                                                 | 40        |
| 2.8 <i>Statistische Auswertung</i> .....                                                                              | 41        |
| <b>3 Ergebnisse</b> .....                                                                                             | <b>42</b> |
| 3.1 <i>Veränderung der mittleren Herzfrequenz</i> .....                                                               | 43        |
| 3.2 <i>Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität</i> .....                                                           | 44        |
| 3.3 <i>Veränderungen des LF/HF-Verhältnisses</i> .....                                                                | 45        |
| 3.4 <i>Ergebnisse der Blutdruckmessung</i> .....                                                                      | 46        |
| 3.5 <i>Analyse der Probandinnen/en mit signifikanter Herzfrequenzsenkung nach blauem (violetter) Laserlicht</i> ..... | 47        |
| <b>4 Diskussion</b> .....                                                                                             | <b>49</b> |
| 4.1 <i>Konklusionen</i> .....                                                                                         | 56        |
| <b>5 Literaturverzeichnis</b> .....                                                                                   | <b>57</b> |

# Glossar und Abkürzungen

|                 |                                                                       |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| ACTH            | Adrenocorticotropes Hormon                                            |
| ANS             | Autonomes Nervensystem                                                |
| ATP             | Adenosintriphosphat                                                   |
| CGRP            | Calcitonin Gene-Related Peptide                                       |
| CO <sub>2</sub> | Chemische Formel des Kohlenstoffdioxids                               |
| DeQi-Gefühl     | Subjektive Reizwahrnehmung der Akupunktur                             |
| EBM             | Evidenzbasierte Medizin                                               |
| EKG             | Elektrokardiogramm                                                    |
| HF              | High Frequency; hochfrequente HRV-Anteile <sup>1</sup>                |
| HRV             | Herzratenvariabilität, Herzfrequenzvariabilität                       |
| LF              | Low Frequency; niederfrequente HRV-Anteile*                           |
| LF/HF           | Verhältnis von nieder- und hochfrequenten HRV-Anteilen*               |
| N-N-intervals   | Englische Bezeichnung des RR-Abstandes                                |
| NN50            | Anzahl aufeinanderfolgender RR-Abstände mit einer Differenz > 50 ms*  |
| NU              | Normalized Units; Anteil eines HRV-Anteils an der Gesamtvariabilität* |
| O <sub>2</sub>  | Chemische Formel des Sauerstoffs                                      |
| pNN50           | NN50 bezogen auf die Gesamtzahl der erfassten RR-Abstände*            |
| R-Zacke         | Erster positiver Ausschlag des QRS-Komplexes im Elektrokardiogramm    |
| RCT             | Englische Abkürzung für randomisierte kontrollierte Studie            |
| REM-Phase       | Schlafphase mit schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movement)        |
| rMSSD           | Wurzel aus dem durchschnittlichen Quadrat der RR-Abstands-Differenz*  |
| RR-Abstand      | Abstand zwischen zwei R-Zacken; entspricht der Herzzyklusdauer        |
| RSA             | Respiratorische Sinusarrhythmie                                       |
| SDANN           | Standardabweichung der durchschnittlichen RR-Abstände*                |
| SDNN            | Standardabweichung aller RR-Abstände*                                 |
| SDNN-i          | Mittelwert der Standardabweichungen*                                  |
| TCM             | Traditionelle chinesische Medizin                                     |
| TP              | Total Power; Energiedichte des HRV-Spektrums*                         |
| ULF             | Ultra Low Frequency; HRV-Anteile der niedrigsten Frequenz*            |
| VLF             | Very Low Frequency; sehr niedrigfrequente HRV-Anteile*                |

---

<sup>1</sup> Eine genauere Beschreibung dieser Parameter folgt im Kapitel "Messung und Auswertung der Herzfrequenzvariabilität"

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Ursprungsgebiete des ANS und Wirkung auf das Herz.....                  | 8  |
| Abbildung 2: Schrittmacherzelle des Sinusknotens.....                                | 9  |
| Abbildung 3: Lasernadeln.....                                                        | 23 |
| Abbildung 4: Lokalisation des Punktes “Neiguan“.....                                 | 25 |
| Abbildung 5: Ergebnisse der Pilotstudie.....                                         | 33 |
| Abbildung 6: Messprotokoll für die Dokumentation der Studiendaten.....               | 39 |
| Abbildung 7: Der Medilog®AR12 Rekorder und seine physikalischen Eigenschaften.....   | 40 |
| Abbildung 8: Box-Plot-Darstellung der mittleren Herzfrequenz (n = 24).....           | 43 |
| Abbildung 9: Box-Plot-Darstellung der Gesamtvariabilität (n = 24).....               | 44 |
| Abbildung 10: Box-Plot-Darstellung des LF/HF-Verhältnisses (n = 24).....             | 45 |
| Abbildung 11: Box-Plot-Darstellung der mittleren Herzfrequenz (n = 15).....          | 47 |
| Abbildung 12: Box-Plot-Darstellung der HRVges u. des LF/HF-Verhältnisses (n = 15). . | 48 |
| Abbildung 13: Darstellung der DeQi-Empfindung.....                                   | 48 |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Auflistung der Eigenschaften des LASERmicroneedle®-Systems.....           | 37 |
| Tabelle 2: Der Medilog®AR12 Rekorder und seine physikalischen Eigenschaften. ....    | 40 |
| Tabelle 3: Auflistung der Blutdruckwerte am Anfang bzw. Ende jedes Messzykluses..... | 46 |

# 1 Einleitung

## 1.1 Herzfrequenzvariabilität

### 1.1.1 Physiologie und Definition der Herzfrequenzvariabilität

Das Blut des menschlichen Körpers wird durch periodische Kontraktionen des Herzens über den Truncus pulmonalis in den Lungenkreislauf und über die Aorta in den großen Kreislauf gepumpt und in den Gefäßen in ständigem Fluss gehalten.

Der Abstand zwischen zwei Herzschlägen wird dabei als Herzzyklus bezeichnet und entspricht wiederum dem Abstand zweier aufeinanderfolgender R-Zacken, also dem „RR-Abstand“ im Elektrokardiogramm (EKG). <sup>1</sup>

Obwohl sich die Länge der Herzzyklen mit freiem Auge kaum unterscheiden lässt und somit der fälschliche Eindruck einer konstanten Herzfrequenz entsteht, kann bei genauerer Betrachtung eine stetige Veränderung des RR-Abstandes festgestellt werden. Diese Veränderung der Dauer aufeinanderfolgender Herzzyklen wird als Herzfrequenzvariabilität, oder Herzratenvariabilität (HRV), bezeichnet. <sup>2,3</sup>

Allgemein spiegelt die HRV die Anpassung der Herzfrequenz auf äußere und innere Einflüsse wider, wobei sowohl kurzfristige als auch langfristige Veränderungen unterschieden werden können.

Da die Herzfrequenz vor allem durch das autonome Nervensystem (ANS), bestehend aus Sympathikus und Parasympathikus, kontrolliert wird, bietet die Messung der HRV eine etablierte Möglichkeit, Veränderungen des ANS objektiv darzustellen und wissenschaftlich auszuwerten. <sup>2,3</sup>

Ein physiologisches und bekanntes Beispiel der Herzfrequenzvariabilität ist die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), also die atemabhängige Zu- bzw. Abnahme der Herzfrequenz. Diese kann, wenn sie wie bei jungen sportlichen Männern sehr ausgeprägt ist, manchmal sogar mit freiem Auge als Verkürzung bzw. Verlängerung des mittels EKG gemessenen RR-Abstandes wahrgenommen werden. <sup>1-3</sup>

### **1.1.2 Geschichte der Herzfrequenzvariabilität**

Die traditionelle chinesische Medizin (TCM) verwendet die Pulsdiagnostik schon seit tausenden Jahren als eine der wichtigsten Diagnosemethoden und so ist es nicht weiter verwunderlich, dass es ein chinesischer Arzt war, der die Relevanz der Herzfrequenzvariabilität erstmals schriftlich erwähnte.

Bereits in der späten Han-Dynastie beschrieb Wang Shu-Ho den Zusammenhang zwischen konstanter Gleichförmigkeit des Pulses, also verminderter HRV, und schlechterer Prognose, genauer gesagt erhöhter Mortalität. <sup>2,4</sup>

Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die Herzfrequenzvariabilität des Menschen auch in Europa wissenschaftlich untersucht. Erste Abhandlungen zu diesem Thema von Wenckebach und Winterberger (1927), gefolgt von Wilhelmson (1932), erkannten die respiratorische Sinusarrhythmie als prognostisch günstig und das Fehlen der selbigen als Begleiterscheinung von Herz-Kreislaufkrankungen. <sup>5,6</sup>

1965 stellten Hon und Lee fest, dass bei fetalem intrauterinem Stress Veränderungen der HRV noch vor Veränderungen der Herzfrequenz auftreten. Ewing et al. wiederum dokumentierten in Messungen am Krankenbett bereits in den 70er-Jahren eine Assoziation von veränderter HRV und diabetischer Neuropathie. <sup>3,7,8</sup>

1977 wurde die HRV erstmals von Wolf und Kollegen mit schlechterer Prognose bei Myokardinfarkt in Zusammenhang gebracht und bereits Ende der 80er-Jahre galt sie als unabhängiger Prognosefaktor für die Mortalität nach Myokardinfarkt. <sup>2,9</sup>

Die Einführung der Spektralanalyse der HRV durch Akselrod et al. 1981 ermöglichte eine differenziertere Beurteilung der einzelnen HRV-Anteile, die vor allem bei der Untersuchung vegetativer Veränderungen Anwendung findet. <sup>3,10</sup>

### **1.1.3 Messung und Auswertung der Herzfrequenzvariabilität**

Die Messung der Herzfrequenzvariabilität erfolgt mittels EKG-Aufnahme über einen zuvor festgelegten Zeitraum. Die Dauer der Aufnahme beträgt übereinkunftsgemäß, je nach Fragestellung, meist entweder 5 Minuten oder 24 Stunden. <sup>2,3</sup>

Wie zuvor bereits erwähnt, werden für die Messung der Dauer der einzelnen Herzzyklen die R-Zacken des Elektrokardiogramms herangezogen. Eine hohe Abtastrate und somit

punktgenaue Messung des Peaks der R-Zacke ist dabei das wichtigste Kriterium für die exakte Erfassung der Variabilität. Die österreichische Gesellschaft für Holter-Medizin empfiehlt daher eine minimale Abtastrate von 1000 Hz, das entspricht 1000 Werten pro Sekunde. <sup>2,3</sup>

Die Methode der Peak-to-Peak-HRV-Diagnostik ist der früher verwendeten Beat-to-Beat-HRV-Diagnostik bei weitem überlegen, da die Messung der R-Zacke im EKG weitaus genauer erfolgt, als eine akustische Messung des resultierenden Herzschlages. Aus ebendiesem Grund ist die Peak-to-Peak-HRV-Messung auch noch bei sehr hohen Frequenzen, also zum Beispiel bei sportlicher Betätigung, exakt und somit statistisch verwertbar. <sup>2</sup> Die graphische Darstellung des abgenommenen EKG-Signals ermöglicht es überdies Artefakte von normalen R-Zacken zu unterscheiden und diese manuell aus der Messung der HRV auszuschließen. <sup>3</sup>

Nach exakter Messung und manueller Überarbeitung werden die gemessenen Daten in Zeitbereich und Frequenzbereich statistisch analysiert:

### **HRV-Messung im Zeitbereich (Time Domain)**

Bei dieser relativ einfachen Methode zur Berechnung der HRV-Parameter werden aus einer kontinuierlichen EKG-Messung alle RR-Intervalle, entsprechend der Herzzyklusdauer, bzw. alle Herzfrequenzen zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben und nachfolgend statistisch ausgewertet. Diese Form der Auswertung berücksichtigt sowohl die Variabilität der Herzfrequenz über den gesamten gemessenen Bereich als auch das Ausmaß der Veränderung direkt aufeinanderfolgender Herzzyklen. Um den Einfluss verschiedener äußerer Einflüsse auf die HRV zu veranschaulichen, ist es sinnvoll die Messung in kleinere Abschnitte zu unterteilen, deren Ergebnisse anschließend verglichen werden können. <sup>2,3</sup>

Für ein besseres Verständnis werden nachfolgend die häufigsten Parameter der Zeitbereich-Analyse exemplarisch angeführt: <sup>2,3</sup>

- SDNN = standard deviation of the N-N-intervals: Die Standardabweichung der RR-Abstände entspricht der Wurzel der Varianz, welche wiederum mathematisch die Gesamtleistung der Spektralanalyse widerspiegelt. Sie beinhaltet alle zyklischen



Vorgänge, die für die Streuung der Herzzyklusdauer verantwortlich sind, also sowohl die hochfrequenten als auch die niederfrequenten Anteile der HRV.

Da die SDNN sowohl mit der Länge der EKG-Aufnahme als auch mit dem Aktivitätslevel während der Messung steigt, dürfen nur Aufnahmen gleicher Länge, definitionsgemäß 24 Stunden, und ähnlicher Aktivität verglichen werden.

- SDANN = standard deviation of the average N-N-intervals: Hier wird das gemessene 24-Stunden-Signal in 5-Minuten-Segmente unterteilt und für jedes Segment eine Durchschnitts-Intervalldauer errechnet. Die SDANN entspricht der Standardabweichung dieser durchschnittlichen RR-Abstände. Durch diese Methode lassen sich zyklische HRV-Veränderungen abschätzen deren Zyklusdauer länger als fünf Minuten ist.
- SDNN-i = SDNN index: Für die Berechnung dieses Parameters wird die Standardabweichung für jeden 5-Minuten-Abschnitt ermittelt und der Mittelwert dieser Standardabweichungen errechnet. Der SDNN-i ist daher ein Maß für HRV-Veränderungen mit einer Zyklusdauer unter fünf Minuten.
- rMSSD = square root of the mean squared difference of successive N-N-intervals: Die RMSSD ist definiert als die Wurzel aus dem durchschnittlichen Quadrat der Differenz aufeinanderfolgender RR-Abstände. Da dieser Parameter vor allem die hochfrequenten Anteile der HRV erfasst, dient er vorwiegend als Maß für die parasympathische Aktivität des ANS.
- NN50 = number of interval differences of successive N-N-intervals greater than 50 ms: Die Anzahl der aufeinanderfolgenden RR-Abstände, deren Differenz größer als 50 Millisekunden ist, ist ebenfalls ein Maß für die hochfrequenten HRV-Anteile. Als absolute Zahl ist dieser Parameter jedoch nicht zum Vergleich verschiedener Messungen geeignet.
- pNN50 = proportion NN50/ total N-N-intervals: Dieser Parameter entspricht dem Prozentsatz der RR-Abstände, die sich vom vorhergehenden um mehr als 50 Millisekunden unterscheiden, bezogen auf die Gesamtzahl der RR-Intervalle. Die pNN50 korreliert stark mit den hochfrequenten Anteilen der HRV und ist somit ein guter Messwert zur Abschätzung der parasympathischen Aktivität.

## HRV-Messung im Frequenzbereich (Frequency Domain)

Die Spektralanalyse, also die Aufspaltung der HRV in Anteile verschiedener Frequenz, ermöglicht eine genauere Beschreibung der zugrunde liegenden zyklischen Veränderungen.

Die einzelnen Frequenzanteile konnten über Jahre intensiver Forschung mit physiologischen Einflüssen, vor allem des autonomen Nervensystems, in Verbindung gebracht werden.<sup>2,3,10-15</sup>

Auch hier werden nachfolgend die am häufigsten verwendeten Parameter aufgelistet:<sup>2,3</sup>

- TP = Total Power: Die Total Power entspricht der Gesamtvariabilität und gibt damit Auskunft über die Energiedichte des gesamten Spektrums. Sie korreliert demnach am stärksten mit der Standardabweichung der Herzzykluslängen, also der SDNN.
- HF = High Frequency: Der hochfrequente Bereich der HRV beinhaltet zyklische Veränderungen mit einer Periodendauer von 2,5 bis 7 Sekunden, dies entspricht einer Frequenz von 0,15 bis 0,4 Hz. Dieser HRV-Bereich spiegelt die Einflüsse des Vagus, also des parasympathischen Anteils des autonomen Nervensystems, auf die Herzfrequenz wider.

Die weiter oben beschriebene respiratorische Sinusarrhythmie zeichnet sich in diesem Frequenzbereich zwischen 0,2 und 0,3 Hz am stärksten ab. Sie entsteht durch eine atemabhängige, zyklische Zu- bzw. Abnahme der Herzfrequenz, welche fast ausschließlich parasympathisch mediiert wird. Die Funktion der RSA ist die Optimierung des Zusammenspiels zwischen Atmung und Durchblutung der Lunge und somit die Effizienzsteigerung des Gasaustausches.

- LF = Low Frequency: Der niederfrequente Bereich der HRV umfasst Veränderungen mit einer Periodendauer von 7 bis 25 Sekunden, er reicht demnach von 0,04 bis 0,15 Hz.

Auch dieser Frequenzbereich wird durch Modulationen des autonomen Nervensystems beeinflusst. Amplitude und Frequenz der niederfrequenten HRV-Komponente werden dabei sowohl durch sympathische als auch durch parasympathische Stimulation verändert. Auffällig ist ein Signal hoher Amplitude bei etwa 0,1 Hz, welches dem Frequenzbereich des Barorezeptorreflexes entspricht. Dieser Reflex zur Anpassung des Blutdruckes wird über Druckrezeptoren in der

Gabelung der Arteria carotis und parasympathische Kerne des Stammhirns vermittelt und wird in einem anderen Kapitel näher erläutert. Auch Aktivitäten mit erhöhtem Sympathikotonus wie Sport, mentaler Stress, etc. führen zu einer Zunahme des niederfrequenten Anteils der HRV.

- LF/HF-Ratio = Low Frequency/High Frequency: Das Verhältnis zwischen niederfrequentem und hochfrequentem Anteil der HRV gilt als Parameter für die sympathovagale Balance. Da der LF-Anteil hauptsächlich dem Sympathikus zugeschrieben wird und der HF-Anteil vor allem durch parasympathische Einflüsse bedingt wird, spricht ein hohes LF/HF-Verhältnis für ein relatives Überwiegen des Sympathikus, während ein niedriges LF/HF-Verhältnis eine relative Dominanz des Parasympathikus widerspiegelt.
- VLF = Very Low Frequency und ULF = Ultra Low Frequency: Diese HRV-Anteile beinhalten Veränderungen mit einer Frequenz unter 0,05 Hz, entsprechend einer Periodendauer von 20 Sekunden bis 5 Minuten (VLF) bzw. bis zu 24 Stunden (ULF). Die langfristigen physiologischen Einflüsse, die eine Veränderung dieses Frequenzbereiches verursachen, sind weitgehend unbekannt. Man geht davon aus, dass es sich hauptsächlich um hormonelle und humorale Einflüsse auf den Sinusknoten sowie um thermoregulative und vasomotorische Modulationen der Herzfrequenz handelt.

#### **1.1.4 Die autonome Regulation der Herzfrequenz und ihrer Variabilität**

Das autonome Nervensystem, auch Vegetativum genannt, setzt sich aus Sympathikus und Parasympathikus zusammen. Es dient der unwillkürlichen Modulation verschiedener physiologischer Funktionen, wie Kreislauf, Atmung, Verdauung, Gefäßtonus, Thermoregulation, Schweißsekretion, uvm. <sup>1</sup>

##### **Aufbau des autonomen Nervensystems <sup>1</sup>**

Beide Anteile ANS setzen sich aus einem präganglionären und einem postganglionären Neuron zusammen, wobei die synaptische Umschaltung in einem Ganglion außerhalb des zentralen Nervensystems durch den Transmitter Acetylcholin erfolgt.

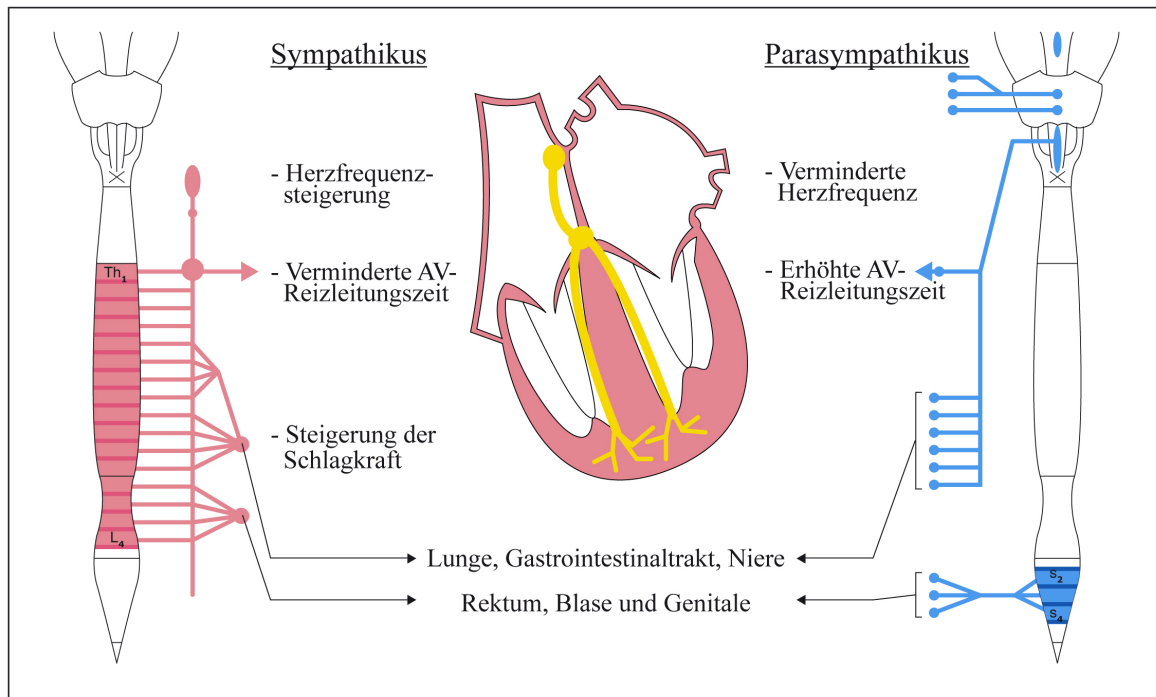
Die präganglionären Neurone des Sympathikus ziehen von den Seitenhörnern des thorakolumbalen Rückenmarks zu den para- bzw. prävertebral gelegenen Ganglien (Grenzstrang, Ganglion coeliacum, Ganglion mesentericum inferior und superior). Von dort ziehen die postganglionären Neurone direkt zu den Zielgeweben, welche durch den Transmitter Noradrenalin stimuliert bzw. gehemmt werden. Die Schweißsekretion wird als einzige sympathisch mediierte Reaktion durch postganglionäre Freisetzung von Acetylcholin vermittelt. Eine weitere Ausnahme stellen die Zellen des Nebennierenmarks dar, welche direkt durch präganglionäre Zellen, also durch Acetylcholin, stimuliert werden und Adrenalin in den Blutkreislauf abgeben.

Der Parasympathikus zieht aus dem Hirnstamm (Kerngebiete der Hirnnerven III, VII, IX und X) und aus den Seitenhörnern des sakralen Rückenmarkes zu seinen Ganglien, welche direkt am bzw. im Zielorgan liegen. Im parasympathischen Schenkel des autonomen Nervensystems dient sowohl im Ganglion als auch im Zielorgan Acetylcholin als Transmittersubstanz.

Eine spezifische Wirkung der einzelnen Transmitter wird über verschiedene Rezeptoren erreicht. Die Umschaltung von prä- auf postganglionäre Neurone durch Acetylcholin erfolgt im parasympathischen wie auch im sympathischen Anteil des ANS über nicotinartige Rezeptoren, während die Acetylcholin-Wirkung der postganglionären parasympathischen Neurone über muskarinische Rezeptoren vermittelt wird. Für den sympathischen postganglionären Transmitter Noradrenalin und das in den Nebennieren produzierte Adrenalin werden verschiedene alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren unterschieden.

### **Funktionen des autonomen Nervensystems**

Sympathikus und Parasympathikus wirken antagonistisch, also entgegengesetzt, auf alle oben genannten Funktionen. Der sympathische Anteil des autonomen Nervensystems führt zu einer Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck, bei vermehrter Schweißsekretion, Mydriasis und gleichzeitiger Hemmung parasympathischer Funktionen. Der Parasympathikus wiederum fördert Darmperistaltik, Speichelproduktion und Sekretion von Verdauungssäften während die Herz-Kreislauf-Belastung durch Verminderung von Herzfrequenz und Blutdruck minimal gehalten wird. <sup>1</sup>



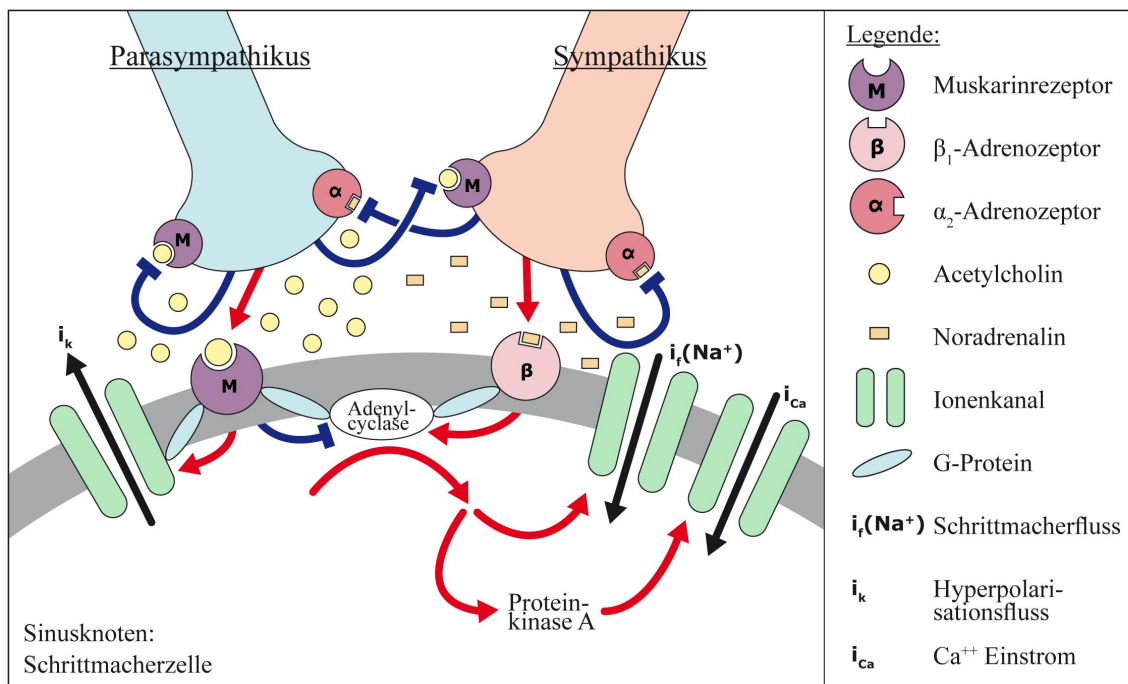
**Abbildung 1: Darstellung der Ursprungsgebiete des ANS und der jeweiligen Wirkung auf das Herz. (Mit freundlicher Genehmigung von A. Prentner)**

Eine genaue Beschreibung aller Funktionen des autonomen Nervensystems würde den Rahmen dieser Diplomarbeit sprengen, daher konzentriert sich die weitere Darstellung auf jene physiologischen Grundlagen, welche für ein Verständnis der Zusammenhänge von ANS und Herzfrequenz bzw. Herzratenvariabilität nötig sind.

Die Herzfrequenz entsteht durch eine autonome Schrittmacherfunktion des Sinusknotens und wird in erster Linie durch vegetative Einflüsse kontrolliert.

Der Sympathikus wirkt am Herzen über beta1-Rezeptoren positiv chronotrop, inotrop und dromotrop, das bedeutet, dass Herzfrequenz, Kontraktionskraft und Erregungsleitung gesteigert werden. Die positiv chronotrope Wirkung des Noradrenalins entsteht dabei durch eine Beschleunigung der diastolischen Depolarisation in den Schrittmacherzellen des Sinusknotens, wodurch die Schwelle für eine Neuerregung früher erreicht wird.

Der Parasympathikus wirkt genau entgegengesetzt, also negativ chronotrop, inotrop und dromotrop, wobei die Senkung der Herzfrequenz durch eine Acetylcholin-vermittelte Aktivierung eines Kalium-Kanals und eine damit verbundene Verlangsamung der diastolischen Depolarisation bedingt wird.<sup>1,2,11</sup>



**Abbildung 2: Schrittmacherzelle des Sinusknotens.** Die Aktivierung des Parasympathikus führt zu einer Verstärkung des hyperpolarisierenden  $K^+$ -Stromes und somit zu einer Verlangsamung der diastolischen Depolarisation. Der Sympathikus führt zu einer Aktivierung der Adenylcyclase mit nachfolgender Verstärkung des Schrittmacherflusses, sodass das Schwellenpotential für die nächste Erregung früher erreicht wird. (Mit freundlicher Genehmigung von A. Prentner)

Die parasympathische Modulation der Herzfrequenz wird umgehend umgesetzt, wodurch erklärt werden kann, weshalb sich die vagale Aktivierung im hochfrequenten Bereich des HRV-Spektrums widerspiegelt. Dies liegt einerseits an der schnellen Signalübertragung am Muskarinrezeptor, andererseits am raschen Abbau des Transmitterstoffes Acetylcholin durch die Acetylcholinesterase. Die sympathische Erhöhung der Herzfrequenz erfolgt langsamer, sodass eine Sympathikus-Aktivierung eher zu Veränderungen der LF-Fraktion der Herzratenvariabilität beiträgt.<sup>3</sup>

Unter physiologischen Bedingungen überwiegt in Ruhe der negativ chronotrope Einfluss des Parasympathikus, das heißt, dass die autonome Frequenz des Sinusknotens höher ist als die durch den Vagus beeinflusste tatsächliche Ruhefrequenz. Folglich kommt es nach Durchtrennung des N. vagus zu einem Frequenzanstieg.<sup>1</sup>

### Autonome Regulation der Herzfrequenz

Die Regulation des ANS beruht auf zahlreichen Regelkreisen, in denen afferente Signale peripherer Sensoren nach zentraler Verarbeitung und Prozessierung efferente Signale mit nachfolgender Aktivierung oder Hemmung der Erfolgsorgane hervorrufen. Die zentrale Verarbeitung in Rückenmark und Hirnstamm wird dabei von übergeordneten Zentren wie Hypothalamus, Thalamus, limbischem System und kortikalen Zentren moduliert.

Zusätzlich existieren auf mehreren Ebenen der neuronalen Verarbeitung Kollateralen zwischen Sympathikus und Parasympathikus.<sup>1,2</sup> Als Ursprungsgebiet der sympathischen Grundaktivität gelten Kerngebiete in der ventrolateralen Medulla oblongata, welche eng mit respiratorischen Regulationszentren gekoppelt sind. Von dort werden nach peripherer oder zentraler Aktivierung efferente Signale über sympathoexzitatorische Neurone der Hinterseitenstränge zu den präganglionären sympathischen Neuronen geleitet. Als zentrales Kerngebiet der parasympathischen Aktivität gelten Nucleus dorsalis vagi und Nucleus ambiguus, die ebenfalls in der Medulla oblongata liegen und eine enge Koppelung zum Atemzentrum aufweisen, über welche die Senkung der Herzfrequenz während der Expiration erklärt werden kann.<sup>1</sup>

Ein physiologisches Beispiel für einen Regulationsmechanismus des Vegetativums ist die bereits erwähnte Blutdruckmodulation durch den Baroreflex. Bei einem Blutdruckanstieg kommt es zur Stimulation von Barorezeptoren in Karotissinus und Aortenbogen, welche wiederum eine Erregung afferenter vagaler Neurone bewirkt. Über Nucleus tractus solitarii und Nucleus dorsalis nervus vagi wird schließlich der Nucleus ambiguus in der Medulla oblongata erregt, welcher das efferente Signal zum Herzen reguliert. Als Reflexantwort kommt es zu einer Aktivierung der parasympathischen kardialen Innervation bei gleichzeitiger Hemmung des Sympathikus über inhibitorische Interneurone. Die Sensibilität der Barorezeptoren wird unter anderem durch Alter, Schlaf und Erkrankungen wie Hypertension oder Schlafapnoesyndrom beeinflusst.<sup>2</sup>

Im Gegensatz zum Baroreflex führt die Aktivierung von Chemorezeptoren im Bereich des Glomus caroticum bzw. aorticum zu einer Hemmung des Parasympathikus und Aktivierung des Sympathikus mit nachfolgendem Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdruckes. So kommt es bei einem Abfall des O<sub>2</sub>-Partialdruckes und Anstieg des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes im Blut zu einer gleichzeitigen Aktivierung von zentralen respiratorischen wie auch kardialen Zentren. Ein ähnlicher Effekt wird auch nach Stimulation zentraler Chemorezeptoren durch Erhöhung des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes beobachtet.<sup>1,2</sup>

Ein erhöhter kardialer Füllungsdruck, wie er beispielsweise bei der Inspiration entsteht, führt über den Bainbridge-Reflex zu einer Herzfrequenzsteigerung, die unter anderem für die physiologische Sinusarrhythmie verantwortlich gemacht wird. Gleichzeitig kommt durch die füllungsbedingte Vordehnung des Myokards der Frank-Starling-Mechanismus zum Tragen, der wiederum über das erhöhte Schlagvolumen zu einer Stimulation der Barorezeptoren führt.<sup>2</sup>

Nicht zuletzt können auch emotionale Einflüsse wie Angst, Wut, Stress oder Schmerz über den Hypothalamus zu einer generalisierten Aktivierung des Sympathikus führen. Diese "Alarmreaktion" führt bei akuter Aktivierung zu einer stereotypen Reaktion des Körpers mit Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck, Pupillenerweiterung, Schweißsekretion und Ausschüttung von Adrenalin aus der Nebenniere. <sup>1</sup>

Durch das komplexe Zusammenspiel dieser Mechanismen wird die Herzfrequenz unter physiologischen Bedingungen zu jedem Zeitpunkt optimal an die momentanen Bedürfnisse des Körpers angepasst.

Ein Beispiel für eine pathologische Reflexantwort ist die Sympathikusaktivierung bei Myokardischämie. Dabei kommt es durch Ischämie oder Nekrose von Herzmuskelzellen zu einer Aktivierung kardialer Afferenzen, welche über einen spinalen Reflexbogen zu einer sympathisch mediierten Herzfrequenzsteigerung führt. Gleichzeitig wird die Ischämie durch den starken afferenten Reiz als Schmerz in Form einer Angina pectoris-Symptomatik wahrgenommen.

Ein weiteres Beispiel für eine pathologische Sympathikusaktivierung ist der Cushing-Reflex, im Rahmen dessen es durch einen intrakraniellen Druckanstieg bzw. durch ein zerebrales ischämisches Geschehen zur Aktivierung des zentralen Sympathikus-Kerngebietes kommt. <sup>1</sup>

Bei chronischer Triggerung der hypothalamischen Sympathikusaktivierung, welche ja als kurzfristige Reflexantwort durchaus sinnvoll ist, kommt es zu einer tonischen Sympathikusdominanz, welche zu einer erhöhten Ruhefrequenz bei verminderter Gesamtvariabilität führt. <sup>2</sup>

### **Einfluss des autonomen Nervensystems auf die HRV**

Wie oben beschrieben, wird die Herzfrequenz vor allem durch das autonome Nervensystem kontrolliert, wobei eine Sympathikusaktivierung zum Anstieg und eine Parasympathikusaktivierung zur Senkung der Herzfrequenz führen. Zusätzlich zur Änderung der Frequenz kommt es jedoch auch zu einer Beeinflussung der Herzratenvariabilität und ihrer spektralen Anteile.

In Experimenten mit Vagus-Stimulation, Blockade des Muskarinrezeptors oder Durchtrennung des Vagus konnte gezeigt werden, dass der Parasympathikus hauptsächlich zur Veränderung der hochfrequenten HRV-Anteile, also des HF-Bereichs, beiträgt. So



führt eine Aktivierung zum Anstieg der HF-Komponente bei gleichzeitiger Verminderung des LF/HF-Verhältnisses, während die Gesamtvariabilität tendenziell ansteigt.<sup>3,10,12,13</sup>

Der Beitrag des Sympathikus zur Herzratenvariabilität ist hingegen wesentlich weniger eindeutig. Die Aktivierung der sympathischen kardialen Efferenzen führt zu einer Senkung der Gesamtvariabilität, zu einem Anstieg der LF-Komponente, vor allem des normierten Anteils, und zu einem erhöhten LF/HF-Quotienten.<sup>2,3</sup>

Vor allem die physiologische Bedeutung des LF-Bereichs ist jedoch sehr umstritten und wird oft nicht nur dem Sympathikus sondern auch dem Parasympathikus zugeordnet. In diesem Zusammenhang erscheint die Verwendung des normierten Anteils (NU = Normalized Units) sinnvoll, welcher nicht die absolute Steigerung oder Senkung einer Fraktion, sondern ihren Anteil an der Gesamtvariabilität wiedergibt. Somit wird der Einfluss der TP, der ja auf beide Fraktionen gleichsinnig wirkt, mathematisch eliminiert und man erhält die relative Veränderung der Spektralanteile. Verwendet man die normierten Anteile, so findet man eine Erhöhung der LF bei 90° Kippung, mentalem Stress, physikalischer Aktivität und moderater Hypertension, also in Situationen, die eine Sympathikusaktivierung erwarten lassen.<sup>13-15</sup>

Je nach methodischem Aufbau der Untersuchung, vor allem auch abhängig von der Beobachtungsdauer, können mittels HRV-Messung sowohl kurzfristige Veränderungen der autonomen Balance als auch der Tonus der ANS-Anteile abgeschätzt werden.<sup>3</sup>

### **1.1.5 Einflussgrößen der Herzratenvariabilität**

Seit Beginn der HRV-Forschung wurden viele innere und äußere Einflüsse identifiziert, die zu signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz, der Herzfrequenzvariabilität und ihrer einzelnen Anteile führen. Eines der interessantesten Forschungsfelder die HRV betreffend ist die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen und Veränderungen der autonomen Balance, repräsentiert durch Parameter der Herzratenvariabilität.<sup>16,17</sup>

Dabei stellte sich heraus, dass sowohl beeinflussbare Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Übergewicht, körperliche Inaktivität und Rauchen als auch nicht beeinflussbare Risikofaktoren wie Alter und positive Familienanamnese mit Veränderungen der Herzratenvariabilität assoziiert sind. Eine

mögliche Interpretation dieser Zusammenhänge ist, dass die autonome Dysbalance, charakterisiert durch ein Überwiegen des Sympathikus bei vermindertem Parasympathikus, eine Art gemeinsame Endstrecke verschiedener Risikokonstellationen bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt.<sup>16</sup>

### **Alter**

Das Alter ist die wichtigste physiologische Einflussgröße der Herzratenvariabilität. Obwohl innerhalb der einzelnen Altersgruppen, abhängig von weiteren Faktoren, große interindividuelle Unterschiede bestehen, kann allgemein festgehalten werden, dass die Herzratenvariabilität mit zunehmendem Alter sinkt.<sup>2,3,16-18</sup>

Sowohl zeitbasierte als auch frequenzbasierte HRV-Parameter zeigen eine negative Korrelation mit der Lebensdauer, das heißt, dass all diese Parameter mit zunehmendem Alter abnehmen. Dabei nehmen rMSSD und pNN50, welche mit dem parasympathischen Anteil des autonomen Nervensystems assoziiert werden, früher und steiler ab, während SDNN und SDANN, als Parameter der Gesamtvariabilität, erst später und langsamer abfallen.<sup>17,19</sup> Aus diesen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung verminderten HRV-Parametern ergibt sich unweigerlich, dass die für das Mortalitätsrisiko publizierten Grenzwerte von älteren Menschen statistisch häufiger unterschritten werden.<sup>2,19</sup>

Bei Kindern und Jugendlichen nimmt die Herzratenvariabilität mit zunehmendem Alter zu, was am ehesten die progressive Entwicklung des autonomen Nervensystems widerspiegelt.<sup>2,20</sup> Dabei steigen rMSSD und pNN50 bis zum zehnten Lebensjahr und die Parameter der Gesamtvariabilität bis zum zwanzigsten Lebensjahr.<sup>20</sup>

### **Geschlecht**

Bereits bei Jugendlichen kann ein signifikanter Unterschied der Herzratenvariabilität zwischen männlichen und weiblichen Personen festgestellt werden.<sup>20</sup>

Die Herzratenvariabilität ist bis zum 30. Lebensjahr bei Frauen niedriger und die Herzfrequenz höher als bei Männern. Diese Unterschiede gleichen sich bis zum 50. Lebensjahr langsam an und können ab dem 50. Lebensjahr nicht mehr nachgewiesen werden.<sup>21</sup>

In der Spektralanalyse finden sich bei Frauen im Vergleich zu Männern niedrigere LF-Werte bei ähnlichen HF-Werten. Dies führt zu einem niedrigeren LF/HF-Verhältnis, also

einem relativen Überwiegen des parasympathischen Anteils des autonomen Nervensystems gegenüber dem sympathischen Anteil.

Durch diese Konstellation könnte eventuell eine physiologische Schutzfunktion vor Arrhythmien und kardiovaskulären Erkrankungen bestehen. <sup>18,22</sup>

### **Übergewicht und Adipositas**

Auch die Abhängigkeit der Herzfrequenzvariabilität vom Körpergewicht lässt sich bereits im Jugendalter nachweisen. Es besteht dabei ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Body-Mass-Index (BMI) und Verminderung der parasympathisch mediierten Parameter rMSSD und pNN50. <sup>20</sup>

Auch bei gesunden erwachsenen Männern konnte eine signifikante Korrelation zwischen erhöhtem Körpergewicht bzw. BMI und einer verminderten Herzratenvariabilität festgestellt werden. <sup>18</sup>

### **Hypertension**

In Studien mit großer Population (Framingham Heart Study, ARIC Study) konnte reproduzierbar ein Zusammenhang zwischen hypertensiven Blutdruckwerten und verminderter Herzratenvariabilität bei Männern und Frauen festgestellt werden. <sup>22,23</sup> Die physiologische Grundlage der Hypertension ist dabei wahrscheinlich eine autonome Dysbalance mit vermindertem vagalem Tonus und relativ erhöhtem Sympathikotonus. <sup>2,16</sup>

Durch ein längeres follow-up der untersuchten Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass die verminderte Herzratenvariabilität der Entwicklung einer Hypertension bereits vorausgeht und somit eine verminderte HRV bei anfangs normotensiven Personen als unabhängiger Risikofaktor für eine später auftretende Hypertension betrachtet werden kann. <sup>23,24</sup>

### **Diabetes**

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass sowohl eine gestörte Glukosetoleranz als auch eine manifeste Erkrankung an Diabetes mellitus mit einer verminderten Herzfrequenzvariabilität verbunden sind. <sup>2,3,16,25</sup> Ähnlich wie bei der Entstehung der Hypertension weist auch hier eine verminderte HRV bei gesunden Probanden auf ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung einer hyperglykämischen Stoffwechsellage hin. <sup>16</sup>

Allgemein lässt sich ein inverses Verhältnis zwischen dem Glukosespiegel im Blut und der Gesamtvariabilität, gemessen als SDNN, nachweisen. In der Spektralanalyse findet man überdies ein vermindertes LF/HF-Verhältnis, was abermals auf eine relative Überaktivität des Sympathikus hindeutet. <sup>25</sup>

Auch die diabetische autonome Neuropathie, als Komplikation einer über längere Zeit bestehenden Hyperglykämie, führt zu Veränderungen der HRV. Da es zu einer Schädigung parasymphischer und sympathischer Nerven kommt, sind sowohl die hochfrequenten als auch die niederfrequenten Anteile der Herzfrequenzvariabilität vermindert, meist überwiegt jedoch der Sympathikus. <sup>3</sup>

Die kardiale autonome Neuropathie, welche durch die eben genannten HRV-Parameter gemessen werden kann, führt zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko mit erhöhter Morbidität und Mortalität. <sup>16</sup>

### **Nikotinabusus, Koffein und Alkohol**

Das Rauchen, ein bekannter unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, ist sowohl in akuter als auch in chronischer Form mit einer verminderten Herzratenvariabilität und niedrigerem LF/HF-Verhältnis assoziiert. <sup>2,16,19</sup> Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass durch eine Raucherentwöhnung bereits nach wenigen Tagen eine Rückbildung der eben genannten HRV-Veränderungen erreicht werden kann. <sup>2,16</sup>

Da Kaffee und andere koffeinhaltige Getränke in unserer Gesellschaft als "aufputschende" Mittel verwendet werden, würde man eigentlich eine sympathomimetische Wirkung auf die Herzfrequenzvariabilität, mit vermindertem LF/HF-Verhältnis, erwarten. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Aufnahme von moderaten Koffein-Mengen bei gesunden Probanden tendenziell eher zu einer, wenn auch nur geringfügigen, Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität mit verstärkter parasymphischer Aktivität führt. <sup>2,26</sup>

Durch die Aufnahme von größeren Mengen an Alkohol kommt es zu einer reversiblen starken Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität mit Sympathikusdominanz. Man findet eine verminderte respiratorische Sinusarrhythmie und eine gestörte Schlafarchitektur mit nur langsam absinkender Herzfrequenz und verkürzten REM-Phasen. <sup>2</sup>

### **Bewegung**

Der Zusammenhang zwischen physischer Aktivität und Herzfrequenzvariabilität wurde bereits mehrfach untersucht. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass nur

regelmäßiges aerobes Training zu einer Verbesserung der Herzratenvariabilität führt. Es kommt dabei, verglichen mit gleichaltrigen inaktiven Personen, zu einer Erhöhung der zeitbasierten und frequenzbasierten HRV-Anteile mit relativer Parasympathikusdominanz.

Diese Effekte können weder durch normale physische Alltagsaktivität noch durch reines Muskelaufbautraining erreicht werden. Auch ein übermäßiges Training sollte vermieden werden, da dabei eine Sympathikusüberaktivität provoziert werden kann. <sup>2</sup>

### **Psychische Einflüsse**

Sowohl bei Angststörungen als auch bei depressiven Episoden kommt es zu einer Störung der autonomen Balance.

Typischerweise zeigt sich eine reduzierte Gesamtvariabilität, eine Verminderung der vagalen Parameter und eine relative Dominanz des Sympathikus, welche zu einer Erhöhung der Herzfrequenz in Ruhe führt. Gleichzeitig treten charakteristische Störungen der Schlafarchitektur auf, welche ebenfalls in der 24h-HRV-Messung erkannt werden können. <sup>2,27</sup>

Durch chronische Stressbelastung können unterschiedliche HRV-Muster entstehen. In der Phase der Kompensation zeigt sich eine eingeschränkte Gesamtvariabilität mit relativem Überwiegen der sympathischen Einflüsse bei erhaltener Parasympathikusmodulation untertags, welche subjektiv als deutliche Müdigkeit wahrgenommen wird.

Bei chronischer Überlastung kann als Zeichen der aufgebrauchten physiologischen Ressourcen eine reduzierte Parasympathikusaktivität gemessen werden, sodass das Bild einer eingeschränkten Herzratenvariabilität mit nahezu fehlenden HF-Anteilen entsteht.

Das Burn-out zeigt sich schließlich als kompletter Erschöpfungszustand mit massiv eingeschränkter Sympathikus- und Parasympathikusaktivität, wobei wie in den Phasen davor eine relative Sympathikusdominanz besteht. <sup>2,16</sup>

## **1.2 Akupunktur**

### **1.2.1 Grundlagen der Akupunktur**

Die Akupunktur wird in Asien als Teil der TCM seit mehr als 2000 Jahren als therapeutische Methode angewandt und gewinnt seit einigen Jahrzehnten auch in Europa immer mehr an Popularität. <sup>28,29</sup>

Die chinesische Bezeichnung der Akupunktur “zhen jiu“ wird mit “Stechen und Brennen“ übersetzt und bezieht sich auf die traditionell verwendeten Stimulationsmethoden, welche außer dem Durchstechen der Haut mit einer Nadel auch die Erwärmung der Haut mit speziell präpariertem, getrockneten Beifuß-Kraut beinhalten. Im Zuge der wissenschaftlichen Erforschung der Akupunktur wurden zusätzlich weitere Stimulationsmethoden wie Elektroakupunktur und Laserakupunktur eingeführt, welche eine objektive Evaluierung der Reizstärke und Effektivität erlauben und somit einen Beitrag zur Demystifizierung der Akupunktur leisten. <sup>28,30</sup>

Die traditionelle Anwendung der Akupunktur basiert auf der komplexen Philosophie der TCM, welche wiederum in den philosophischen Hauptrichtungen Chinas, Konfuzianismus und Daoismus, wurzelt. Diesem geschlossenen Konzept zufolge resultiert die Gesundheit des menschlichen Organismus aus dem Gleichgewicht innerhalb des dualen Ordnungsschemas von “Yin“ und “Yang“, aus dem freien Fluss der Lebensenergie “Qi“ im Meridiansystem des Körpers und einer reibungslosen Dynamik der fünf Wandlungsphasen “Holz“, “Feuer“, “Erde“, “Metall“ und “Wasser“. Die Akupunktur dient dabei als therapeutische Methode um Störungen der Homöostase und des freien Flusses zu beheben. Die Akupunkturpunkte werden als Öffnungen des Meridiansystems, das sich als Netz von Energiebahnen durch den Körper zieht, verstanden und ermöglichen somit eine therapeutische Einflussnahme auf innere Organe und Körperfunktionen. Jeder Punkt besitzt laut traditioneller Vorstellung eine lokale, eine meridianspezifische und schließlich eine punktspezifische systemische Wirkung, auf der die spezifischen Indikationen des Akupunkturpunktes beruhen. <sup>28,29,31</sup>

Da sich die TCM als ganzheitliche Medizin versteht, beziehen sich sowohl Diagnostik als auch Therapie immer auf den gesamten Organismus einschließlich seines Umfelds, weshalb man die TCM, im Gegensatz zur westlichen Medizin, die sich durch das

zugrundeliegende analytische Denken vorwiegend auf einzelne Symptome und umschriebene Krankheitsbilder konzentriert, auch als systemische Medizin bezeichnen kann.

Dessen ungeachtet wird im Rahmen der modernen Akupunkturforschung versucht die Effekte der Akupunktur systematisch und analytisch zu untersuchen, sodass mittlerweile eine schier unüberschaubare Menge an Studien zu den neurobiologischen Grundlagen der Akupunktur, zu punktspezifischen Wirkungen und schließlich zu klinischen Anwendungsgebieten existiert.

Nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM-Kriterien) liegt bislang nur für einzelne Anwendungsgebiete wie Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Kopfschmerzen und Unterstützung bei Kinderwunsch eine positive Datenlage für die Wirksamkeit der Akupunktur vor, wobei in Review-Artikeln stets die niedrige Qualität und Quantität der analysierten Studien betont wird. Über die angeführten Anwendungsgebiete hinaus bleibt die Datenlage trotz positiver Hinweise für die Effektivität der Akupunktur im Rahmen einzelner randomisierter klinisch kontrollierter Studien (RCT) nach EBM-Kriterien unklar.<sup>32</sup>

Diese Ergebnisse sollten jedoch keinesfalls, wie es leider auch von Ärzten zu Unrecht praktiziert wird, als Evidenz gegen die Wirksamkeit der Akupunktur herangezogen werden, da die Gründe für den fehlenden Nachweis der Wirksamkeit, auch laut der Fachmeinung der Autoren der wissenschaftlich anerkannten Cochrane-Reviews, meist in Problemen der Studienmethodologie liegen:<sup>29,32</sup>

- Auch nach Einführung der Sham-Akupunktur, die einer minimalen Akupunktur bzw. einer Stimulation an Nicht-Akupunkturpunkten entspricht, fehlt zumindest für die manuelle Akupunktur mit Metallnadeln immer noch ein optimales Placeboverfahren.
- Eine Verblindung des Therapeuten ist nur bedingt möglich, da der Therapeut weiß, ob er die Nadel oberflächlich oder tief einsticht bzw. ob ein echter Akupunkturpunkt oder ein Punkt außerhalb des Meridiansystems verwendet wird.
- Es besteht eine Diskrepanz zwischen dem TCM-Konzept der individuellen Behandlung eines Patienten und der identischen Therapie unterschiedlichster Patienten, wie sie in RCTs erfolgt.

Darüber hinaus wird eine Meta-Analyse der klinischen Studien, wie sie im Rahmen von Review-Artikeln üblicherweise durchgeführt wird, auch durch die Heterogenität bezüglich des Studienaufbaues erschwert.<sup>29,32</sup>

In den folgenden Kapiteln wird versucht einen groben Überblick über die wissenschaftlich belegten neurobiologischen Grundlagen der Akupunktur, über wissenschaftliche Studien zur Wirkung von “Neiguan“, über das spezielle Forschungsgebiet der Laserakupunktur und schließlich über den Forschungsstand bezüglich der ANS-Wirkung von Akupunktur zu vermitteln.

### **1.2.2 Neurobiologische Wirkmechanismen der Akupunktur**

Seit dem Beginn der westlichen Akupunkturforschung konnten vor allem die Akupunkturanalgesie betreffend einige Wirkmechanismen nachgewiesen werden. Bei der Beschreibung akupunkturspezifischer neurobiologischer Effekte werden allgemein lokale bzw. segmentale und systemische Wirkmechanismen unterschieden, welche im Folgenden ausführlicher beschrieben werden:

#### **Lokale und segmentale Wirkmechanismen**

- Axonreflex: Durch die mittels Nadel oder Laser ausgelöste Stimulation am Akupunkturpunkt kommt es zu einer Ausschüttung von vasoaktiven Neuropeptiden wie CGRP (= calcitonin gene-related peptide) und Substanz P, wodurch eine erhöhte lokale Durchblutung und Wachstumsförderung und somit eine Begünstigung reparativer Prozesse erreicht wird.<sup>33</sup>
- Endorphin-Ausschüttung: Nozizeptive Reize führen zu einer erhöhten Produktion von Endorphinen in den Zellkörpern peripherer Nozizeptoren. Über diesen Mechanismus bedingt wahrscheinlich auch die Akupunktur, als minimaler Schmerzreiz, eine lokale analgetische und antiinflammatorische Wirkung.<sup>33</sup>
- "local twitch response": In der Behandlung myofaszialer Schmerzen werden häufig sogenannte Ashi-Punkte als lokal schmerzhaft Punkte mit erhöhtem Muskeltonus verwendet. Dabei hat die lokale, direkte Stimulation der motorischen Endplatte



mittels Akupunktur eine detonisierende, also entspannende Wirkung auf die lokale Muskulatur.<sup>31</sup>

- Durchblutungsmodulation: Direkt nach Beginn der Stimulation kommt es zu einer kurzfristigen Verminderung der lokalen Durchblutung, längerfristig zeigt sich jedoch eine erhöhte Durchblutung, die sogar über die Dauer der Stimulation hinausgeht.

Grundlage dieser lokalen Durchblutungsveränderungen sind wahrscheinlich sowohl die segmentreflektorische Antwort des vegetativen Nervensystems als auch lokale Gewebsmodulatoren, wie das oben bereits angeführte CGRP.<sup>33</sup>

- Segmentale Schmerzhemmung im Hinterhorn des Rückenmarks: Eine der ältesten Theorien zur analgetischen Wirkung der Akupunktur ist die "gate-control"-Theorie, laut der die zentrale Fortleitung von Schmerzreizen durch überlagernde Reize der A-beta-Fasern gehemmt werden kann. Darüber hinaus führt insbesondere die leicht schmerzhafteste Akupunktur, über die Reizung der A-delta-Afferenzen, zu einer anhaltenden Hemmung der nozizeptiven Erregungsleitung.<sup>34</sup>

- Somatoviszeraler Reflexbogen: In der westlichen Medizin sind seit längerer Zeit sogenannte Head'sche Zonen bekannt. Dies sind Haut- und Muskelareale, die über viszerokutane bzw. viszeromotorische Reflexe durch Affektionen innerer Organe beeinflusst werden und somit als Projektionszonen spezifischer Organe betrachtet werden können.

Dieses Prinzip wird in der chinesischen Medizin umgekehrt, sodass eine Beeinflussung innerer Organe über Reize am segmental gekoppelten Hautareal erreicht werden kann. Es ist daher kein Zufall, dass einige der bestimmten Organen zugeordneten "Alarm-" oder "Zustimmungspunkte" im Bereich der entsprechenden Head'schen Zonen liegen.<sup>33</sup>

### **Systemische Wirkmechanismen**

- Systemische Endorphinausschüttung: Zusätzlich zur peripheren Endorphinausschüttung, welche weiter oben bereits beschrieben wurde, kommt es durch Akupunktur zu einer systemischen Erhöhung des Endorphinspiegels.

Einen Beleg für die Endorphin-induzierte analgetische Wirkung der Akupunktur liefern zahlreiche Studien, die eine Unterdrückung der Akupunkturanalgesie durch den Endorphin-Antagonisten Naloxon nachweisen konnten. Ein weiteres Indiz für den Endorphin-gekoppelten Mechanismus der Akupunkturanalgesie ist, dass Ratten mit erblich bedingtem Mangel an Opiatrezeptoren oder Endorphinen eine geringere Akupunkturanalgesie-Wirkung zeigen.<sup>28,35</sup>

Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, dass abhängig von der Frequenz der Elektroakupunktur unterschiedliche Endorphine ausgeschüttet werden. So kann man davon ausgehen, dass bei niederfrequenter Stimulation (2-10 Hz) bevorzugt beta-Endorphin und Met-Enkephalin freigesetzt werden, während hochfrequente Stimulation (100 Hz) zu einer überwiegenden Ausschüttung von Dynorphin und Orphanin Q führt.<sup>35</sup>

- Absteigende Schmerzhemmung aus den Raphe-Kernen: Die Reizung afferenter dünn myelinisierter Fasern führt nach mehreren synaptischen Umschaltungen (Tractus anterolateralis, periaquäduktales Grau, Enkephalinfreisetzung im Mittelhirn) zu einer Erregung des Raphe-Kerns in der kaudalen Medulla oblongata. Von dort aus erfolgt die Reizfortleitung über den Tractus dorsolateralis zurück zum Rückenmark, wo schließlich die Monoamine Serotonin und Noradrenalin freigesetzt werden, welche über eine präsynaptische Inhibierung schmerzhemmend wirken.<sup>28,35</sup>

- Beteiligung des Hypothalamus-Hypophysen-Systems: Da es im Rahmen der Akupunkturanalgesie zu erhöhten beta-Endorphinspiegeln kommt und die analgetische Wirkung durch Verletzungen der Hypophyse beeinträchtigt wird, ist eine Beteiligung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse am Wirkmechanismus der Akupunktur wahrscheinlich. In funktionell bildgebenden Verfahren konnte überdies eine Aktivierung des Hypothalamus während der Behandlung mit Elektroakupunktur nachgewiesen werden.<sup>35</sup>

Dies ist insofern interessant, als bei der akupunkturvermittelten Endorphin-Ausschüttung durch die Koppelung von Endorphin- und ACTH-Produktion in der Hypophyse theoretisch auch vermehrt Kortisol ins Blut freigesetzt werden müsste. Über diesen Mechanismus ließe sich also ein Zusammenhang zwischen der

Stimulation an Akupunkturpunkten und den längerfristigen antiinflammatorischen Effekten der Akupunktur herstellen.<sup>28,33</sup>

- Vegetative Wirkung: Die Akupunktur führt als schmerzhaftes Ereignis primär zu einer Stressantwort und somit zu einer Sympathikussteigerung, während es längerfristig, sowie bei repetitiver Stimulation, jedoch zu einer Sympathikolyse kommt.<sup>31</sup> Entsprechend sind die Effekte auf Herzfrequenz und Blutdruck abhängig vom jeweiligen Studienaufbau unterschiedlich. Hinsichtlich der Effektänderung bei mehrmaliger Anwendung werden darüber hinaus adaptive Effekte der Stimulation angenommen.<sup>31,33</sup>

Eine genauere Darstellung des derzeitigen Forschungsstandes bezüglich der Beeinflussung des Vegetativums durch Akupunktur folgt in einem eigenen Kapitel.

- Adaptive Prozesse: Laut der “Hypothese zu adaptiven Prozessen in der Akupunkturtherapie“ von Bäcker et al. führt eine repetitive Stimulation in Form von wiederholten Nadelreizen zu einer neuronalen Modulation mit relativem Überwiegen physiologischer schmerzhemmender Mechanismen, wodurch eine verbesserte Kompensationsmöglichkeit gegenüber natürlichen Schmerzreizen begünstigt wird.<sup>33</sup>

In anderen Worten kommt es nach einigen Akupunkturbehandlungen zur plastischen Veränderung der schmerzverarbeitenden neuronalen Strukturen und somit zur adaptierten Verarbeitung und Wahrnehmung nozizeptiver Reize.

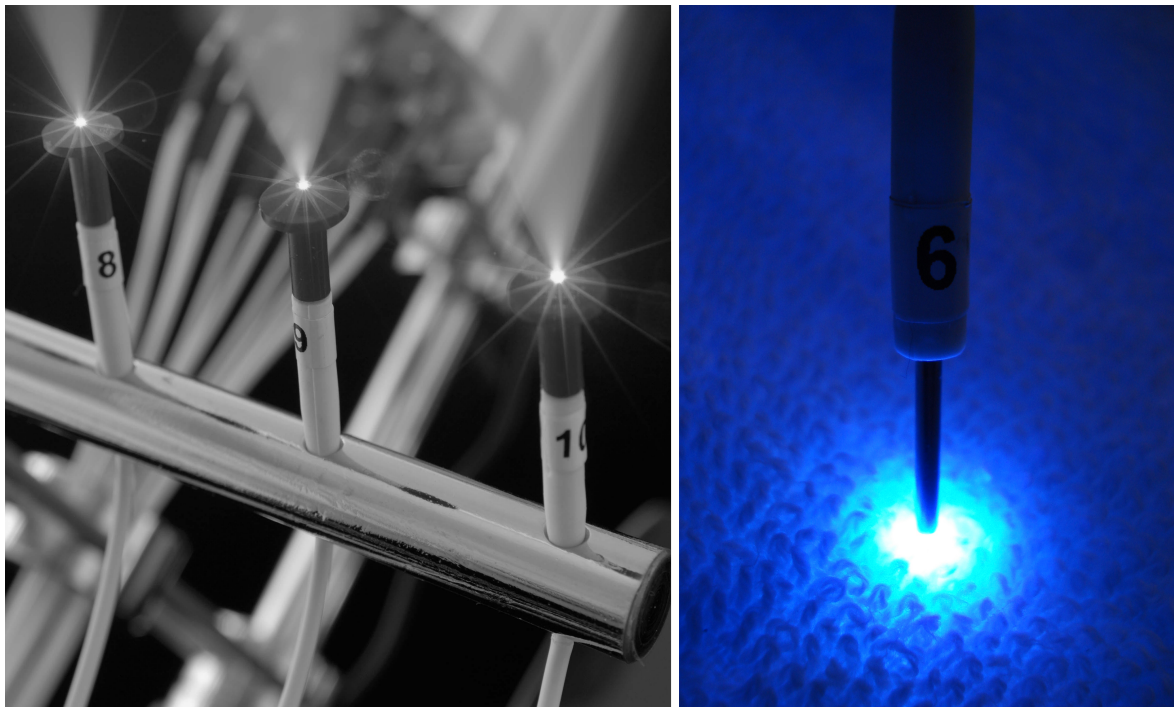
### **1.2.3 Laserakupunktur**

Als moderne Variante der Akupunkturbehandlung wird seit den Siebzigerjahren des 20. Jahrhunderts die Laserakupunktur angewandt. Sie ist definiert als optische Stimulation traditioneller Akupunkturpunkte mit Laserlicht ohne thermische Wirkung.

Als nichtinvasive Form der Akupunkturbehandlung ist diese Methode optimal für den Einsatz bei Kindern, Nadelphobikern und Patienten mit Blutungsneigung geeignet.

Eine Weiterentwicklung dieser Stimulationsmethode ist die Entwicklung der Lasernadel, welche mittels Klebestreifen senkrecht zur Haut fixiert wird und einen direkten Kontakt

zwischen Hautoberfläche und Lichtaustrittsfläche des Lasers ermöglicht. Dabei können bei Verwendung des von Schikora D. entwickelten Mehrkanal-Lasers gleichzeitig mehr als zehn verschiedene Punkte mit standardisierter Energiedichte stimuliert werden.<sup>30,36</sup> Somit ist einerseits die Objektivierung der verabreichten Energiedichte möglich, andererseits kann die seit Jahrtausenden angewandte Praxis der systemischen Behandlung durch gleichzeitige Stimulation mehrerer Punkte in einem komplexen Therapieschema beibehalten werden.



**Abbildung 3: Lasernadeln. Links: Drei Lasernadeln mit aufgesteckten Applikatoren, welche über Lochpflaster senkrecht zur Haut fixiert werden können. Rechts: Eine Lasernadel mit blauem Laserlicht ohne Applikator. (Links: Adaptiert aus Referenz 36, rechts: Mit freundlicher Genehmigung von G. Litscher)**

Als molekularbiologische Grundlage der Laserstimulation gelten Wechselwirkungen zwischen Photonen und komplexen Molekülen in Form von quasielastischen Streuvorgängen, welche in weiterer Konsequenz ähnlich der Nadelstimulation oder Elektrostimulation zu rhythmischen Kaskaden von Aktionspotentialen an nozizeptiven Strukturen führen.<sup>30</sup> Als fehlendes Bindeglied zwischen der nicht-invasiven, schmerzlosen Bestrahlung durch Laserlicht und der Erregung nozizeptiver Zellen konnte eine durch Laserlicht induzierte Degranulation von Bindegewebs-Mastzellen nachgewiesen werden, die durch einen Anstieg von Histamin im Gewebe zur Depolarisierung und rhythmischen Entladung der Nozizeptoren führt.<sup>37</sup>

Da die meisten bekannten Effekte der Nadelakupunktur über die Reizung nozizeptiver Afferenzen hervorgerufen werden, kann davon ausgegangen werden, dass die oben

beschriebenen Wirkmechanismen der Nadelakupunktur in gleicher Weise bei der Stimulation mittels Laserlicht gelten.

### **High-Tech-Akupunkturforschung am Forschungszentrum für TCM in Graz**

Litscher G. und sein Team betreiben am Forschungszentrum für TCM der Medizinischen Universität Graz seit 1997 High-Tech-Akupunkturforschung mit Stimulations- und Untersuchungsmethoden, welche immer dem jeweiligen modernsten Standard entsprechen. Seit der Entwicklung der Lasernadeln wurden in diesem Zusammenhang zahlreiche Studien zur peripheren und zentralen Wirkung der Laserakupunktur durchgeführt.<sup>30,36,38</sup>

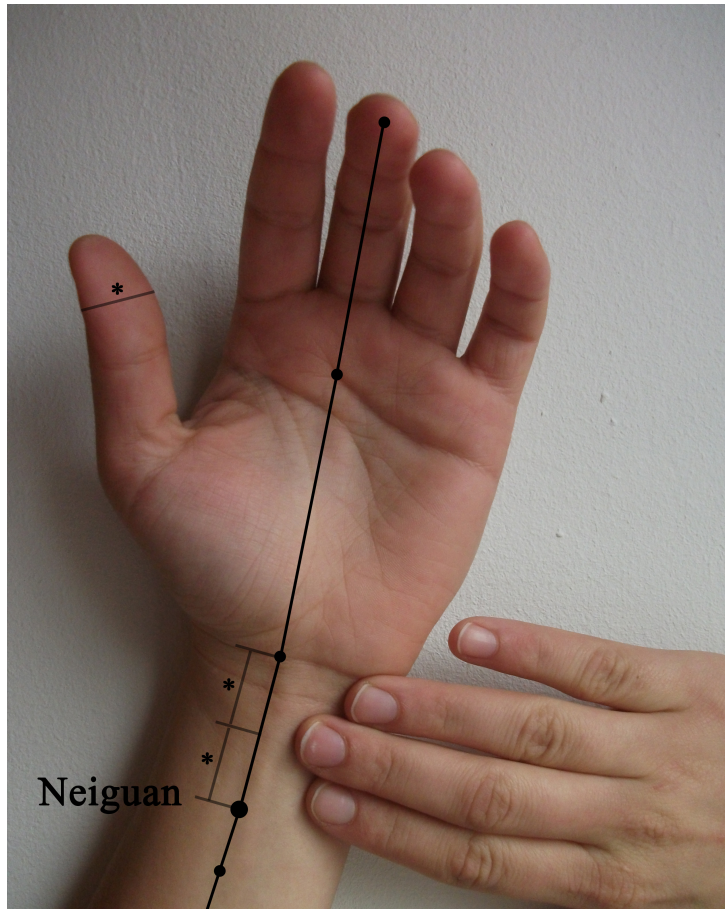
Mittels Thermographie, Laser Doppler Flowmetry und Laser Doppler Imaging konnten ein Anstieg der peripheren Temperatur und eine Zunahme der peripheren Durchblutung nachgewiesen werden.<sup>30,36</sup>

Von besonderer Bedeutung für die Effektivität der Akupunktur, vor allem in Hinblick auf systemische Wirkungen, sind jedoch zentrale Effekte. Litscher und Kollegen konnten zeigen, dass durch Stimulation von bestimmten Akupunkturpunkten nicht nur eine generalisierte, sondern sogar eine spezifische Durchblutungssteigerung des Gehirns erreicht werden kann. So führte die Stimulation von Punkten, welche laut traditionell chinesischer Theorie der visuellen Wahrnehmung zugeordnet werden, zu einem erhöhten Blutfluss in der Arteria ophthalmica und Arteria supratrochlearis, während der Blutfluss in anderen zerebralen Gefäßen nahezu unverändert blieb.<sup>30,36,38</sup>

Durch Verwendung von bioelektrischen Messmethoden, multidirektionaler transkranieller Doppler-Sonographie und Nahinfrarotspektroskopie, konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass Akupunktur spezifische und reproduzierbare Effekte auf Gehirn und Auge hat.<sup>36</sup>

Diesen Forschungsergebnissen zufolge spielt das Gehirn aller Wahrscheinlichkeit nach eine Schlüsselrolle in der Vermittlung von akupunkturassoziierten spezifischen und systemischen Wirkungen.

### 1.2.4 Der Akupunkturpunkt Perikard 6 - "Neiguan"



Der Punkt „Neiguan“ liegt auf dem Perikardmeridian auf der Innenseite des Unterarms, zwischen den Sehnen der Mm. palmaris longus und flexor carpi radialis, in einer Entfernung von zwei Cun, also etwa drei Querfinger, proximal der Handgelenksfalte. (Das Cun - in der Abbildung mit einem \* gekennzeichnet - ist ein relatives Maß, welches der Daumenbreite bzw. 1,5 Querfingern der jeweiligen Person entspricht.)

Die Nadelapplikation erfolgt senkrecht, ungefähr 0,5 - 1 cm tief.<sup>28,31</sup>

**Abbildung 4: Lokalisation des Punktes "Neiguan".**

Der Akupunkturpunkt befindet sich somit in direkter Nähe zum Verlauf des Nervus medianus, welcher bei Stimulation mittels Nadel, sonographischen Untersuchungen zufolge, sogar manchmal penetriert wird. Es kam in dieser Studie, welche die Lokalisation der Nadelspitze im Verhältnis zur Lage des Nervus medianus sonographisch untersuchte, jedoch weder bei Kontakt der Nadelspitze zum Nerven, noch bei Penetration desselben zu bleibenden Schäden in Form von Parästhesien oder anderen neurologischen Störungen.<sup>39</sup>

"Neiguan" ist chinesisch und wird mit "innere Grenze" oder "innerer Pass" übersetzt.

Nach traditionell chinesischer Vorstellung reguliert "Neiguan" das Herz, und die Qi-Zirkulation in Thorax und Leber. Außerdem harmonisiert der Punkt den Magen, senkt gegenläufiges Qi und beruhigt den Geist-Shen.

Als Durchgangspunkt des Perikardmeridians, Kardinalpunkt des Wundermeridians "Yin Wei Mai" und Meisterpunkt des Thorax, ist "Neiguan" aufgrund seiner breiten Wirkung

einer der wichtigsten und am häufigsten verwendeten Akupunkturpunkte der traditionellen Akupunktur.<sup>28,31</sup>

Überträgt man die oben angeführten Wirkungen auf Krankheiten und pathophysiologische Mechanismen der westlichen Medizin, so ergeben sich zahlreiche Indikationen für die Anwendung des Punktes "Perikard 6":<sup>28,31</sup>

- Herz-Kreislaufkrankungen: funktionelle Herzbeschwerden wie Palpitationen und Tachykardie; Angina pectoris.
- Gastrointestinale Beschwerden: Ulcus ventriculi et duodeni, Gastritis, Sodbrennen, Singultus, Übelkeit und Erbrechen.
- Psychische oder psychiatrische Störungen: Nervösität, Schlafstörungen, Gedächtnisstörungen, Angst- und Unruhezustände.
- Akupunkturanästhesie bzw. -analgesie: Schmerzen im Unterarmbereich, Eingriffe im Thorax- oder Oberbauchbereich.

### **Forschungsergebnisse zur Wirkung von "Neiguan"**

Besonders die antiemetische Wirkung von "Perikard 6" ist seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung. In einem Review der Cochrane Library von 2009 wurde erneut bestätigt, dass verschiedene Stimulationsmethoden am Akupunkturpunkt "Neiguan" zu einer signifikanten Verminderung von postoperativer Nausea und Emesis führen. Die Effektivität der Stimulation von "Perikard 6" ist dabei der Wirkung konventioneller medikamentöser Therapien gleichzusetzen, zeigt jedoch weniger Nebenwirkungen.<sup>40</sup>

Ein weiteres interessantes Forschungsgebiet ist die Beeinflussung der ösophagealen bzw. gastralen Peristaltik. Es gibt Hinweise dafür, dass die Stimulation von "Perikard 6" in Kombination mit anderen Punkten zu einer Abnahme pathologischer schneller Kontraktionen bei gleichzeitiger Zunahme physiologischer langsamer Kontraktionen im Magen führt. Dies begünstigt die Verminderung von Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen.<sup>41</sup> Zusätzlich kommt es durch Stimulation von "Neiguan" im Tierexperiment zur signifikanten Abnahme transienter Öffnungen des unteren Ösophagussphinkters und zur Verminderung des Refluxes von Flüssigkeiten und Gasen. Somit kann eine Verbesserung der funktionellen Beschwerden bei gastroösophagealem Reflux erreicht werden.<sup>42</sup>

In Experimenten mit Ratten konnte gezeigt werden, dass Akupunktur am Punkt "Neiguan" einen positiven, regulierenden Einfluss auf durch Stress beeinträchtigte physiologische

Funktionen und Reaktionen besitzt.<sup>43,44</sup> Dabei wurden die Tiere unter standardisierten Bedingungen über einen längeren Zeitraum mit verschiedensten Stressoren wie Futterentzug, Hitze, Lärm oder Stroboskoplicht konfrontiert, wobei eine Gruppe gleichzeitig mehrmals am Punkt "Neiguan" stimuliert wurde. Anschließend wurden stressassoziierte Verhaltensänderungen wie verminderte Zuckeraufnahme und ängstliches Verhalten ausgewertet.

Es konnte gezeigt werden, dass Akupunktur am Punkt "Perikard 6" den stressinduzierten Verhaltensänderungen entgegenwirkte. Als neurobiologische Grundlage wurde eine Hemmung der zentralen Stressantwort angenommen.<sup>43</sup> In einem ähnlichen Experiment fand man einen Zusammenhang zwischen Stimulation an "Neiguan" und verbesserter Gedächtnisfunktion unter chronischem Stress. Hier wurde als neurophysiologische Grundlage eine Beeinflussung der Acetylcholinesterase-Aktivität im Hippokampus beschrieben.<sup>44</sup> Den Autoren zufolge könnten durch Stimulation von "Neiguan" analog auch beim Menschen positive Einflüsse auf durch Stress und Depressionen beeinträchtigte kognitive Funktionen und Verhaltensweisen induziert werden.<sup>43,44</sup>

Der Punkt "Neiguan" ist einer der am häufigsten verwendeten Punkte in der klinischen Akupunktur-Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen, daher wurden bereits einige Studien durchgeführt um den Effekt auf Herzfrequenz, Herzratenvariabilität und Blutdruck zu evaluieren.

Die alleinige Stimulation von "Perikard 6" kann dabei sowohl zu einer Erhöhung, als auch zu einer Senkung des Blutdruckes führen.<sup>41,45</sup> Als Erklärung für dieses Phänomen wird angenommen, dass die Reizung von "Neiguan" immer einen regulierenden Effekt erzielt, das heißt, dass es bei primär erhöhtem Blutdruck zu einer Senkung kommt, während bei primär niedrigem Blutdruck eine Erhöhung induziert wird.<sup>45</sup>

Auch bezüglich der Herzratenvariabilität konnten in einigen Studien Veränderungen durch Stimulation von "Neiguan" gezeigt werden. Die beobachtete Zunahme der HF bei gleichzeitiger Abnahme von LF und LF/HF-Quotient deutet dabei auf eine tendenzielle Aktivierung des Parasympathikus und Senkung des Sympathikus hin.<sup>45-48</sup>

In einer Studie, welche die Effekte der einseitigen Stimulation von "Neiguan" mit rotem und infrarotem Laserlicht mit einer Placebo-Messung ohne Stimulation verglich, konnten jedoch keine signifikanten Veränderungen der HRV und ihrer spektralen Anteile nachgewiesen werden.<sup>49</sup>



Bezüglich der Herzfrequenz besitzt der Punkt "Neiguan" Forschungsergebnissen zufolge eine negativ chronotrope, also frequenzsenkende, Potenz.<sup>48,50</sup> In einer Pilotstudie des TCM-Forschungszentrums in Graz zur Untersuchung von möglichen Veränderungen der Herzfrequenz und deren Variabilität durch die Stimulation des Punktes "Neiguan" mit blauem (violetter) Laserlicht konnte eine signifikante Senkung der Herzfrequenz nachgewiesen werden.<sup>50</sup> Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem Ergebnis einer anderen Studie, deren Autoren eine durch die Stimulation von "Neiguan" ausgelöste erhöhte vagale Aktivität als Ursache der Herzfrequenzsenkung annahmen.<sup>48</sup>

### **1.3 Herzratenvariabilität und Akupunktur**

Wie unter dem Kapitel “Neurobiologische Wirkmechanismen der Akupunktur“ bereits erwähnt, wird angenommen, dass durch Stimulation von Akupunkturpunkten eine Beeinflussung des vegetativen Nervensystems erreicht werden kann. Die Messung der Herzratenvariabilität erbringt objektive Daten über den Aktivitätslevel von Parasympathikus und Sympathikus und stellt somit eine optimale Untersuchungsmethode dar, um diese vegetativen Effekte der Akupunktur genauer zu beleuchten.

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in denen der Zusammenhang zwischen Akupunktur und der Veränderung einzelner Parameter der Herzratenvariabilität näher untersucht wurde.<sup>51-57</sup>

In einem kürzlich publizierten Review zu diesem Thema wurden zwölf Studien, in denen die Effekte von Nadelakupunktur und Sham-Akupunktur verglichen wurden, analysiert.<sup>51</sup> Dabei wurden Studien mit sehr unterschiedlichem Studienaufbau in die Meta-Analyse eingeschlossen, sodass eine Beurteilung der generellen Effektivität von Akupunktur bezüglich HRV-Beeinflussung nur schwer möglich war. In fünf dieser Studien konnten signifikante Veränderungen von Frequenzparametern der HRV gezeigt werden, während in der Meta-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Effekten von echter Akupunktur und Sham-Akupunktur bestand. Die Autoren des Reviews gaben folgende Interpretationsmöglichkeiten für die fehlende Evidenz eines Effekts der Akupunktur auf die Herzratenvariabilität an:<sup>51</sup>

- Die Akupunktur könnte eine ungeeignete Methode zur Beeinflussung der autonomen Herzfunktion sein.
- Eventuell ist Akupunktur zwar effektiv, wurde jedoch in den analysierten Studien suboptimal, z.B. unter Verwendung ungeeigneter Punkte, angewandt.
- Sowohl echte Akupunktur als auch Sham-Akupunktur könnten zu physiologischen Effekten führen, welche das Vegetativum beeinflussen.
- Akupunktur wirkt vielleicht nur unter pathologischen Bedingungen und nicht bei gesunden Probanden.

Betrachtet man die Ergebnisse einzelner Studien, so konnten in unterschiedlichen Settings immer wieder Veränderungen einzelner HRV-Parameter durch Akupunktur nachgewiesen werden. Je nach Studienaufbau kam es zu Erhöhung oder Erniedrigung von HF-Anteil, LF-

Anteil, LF/HF-Ratio oder TP der Herzratenvariabilität.<sup>52</sup> Eine mögliche Erklärung für die Heterogenität der Ergebnisse wäre die spezifische Wirkung bestimmter Akupunkturpunkte. So konnten in Studien mit gesunden Probanden durch Stimulation einzelner Punkte spezifische Effekte auf Herzfrequenz und HRV erzielt werden.<sup>53-57</sup>

Die Stimulation des Punktes "Dickdarm 4" (Hegu) führte beispielsweise in zwei unabhängigen Studien anfangs zu einer Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus, während nach Ende der Stimulation eine signifikante Erhöhung des HF-Anteiles mit anschließender Senkung der Herzfrequenz gemessen werden konnte.<sup>53,54</sup>

Durch Stimulation von "Perikard 4" (Ximen) konnte eine Senkung der Herzfrequenz erreicht werden, welche sowohl durch Gabe von Atropin als auch durch Gabe von Propranolol, abgeschwächt wurde. Die Autoren folgerten daraus, dass die akupunkturassoziierte Herzfrequenzsenkung auf einer Aktivierung der vagalen kardialen Afferenzen bei gleichzeitiger Hemmung der sympathischen Nervenaktivität beruht, wie sie auch im Rahmen des Barorezeptor-Reflexes beobachtet werden kann.<sup>55</sup>

Eine weitere Studie untersuchte den sedierenden Effekt von Akupressur am Akupunkturpunkt "Extrapunkt 1" (Yintang) im Vergleich zu Akupressur an einem Sham-Punkt. Interessanterweise kam es in beiden Gruppen zu einem verminderten LF/HF-Verhältnis, also zu einem relativen Überwiegen parasympathischer Einflüsse. Nach genauerer statistischer Analyse war diese Veränderung jedoch nur bei weiblichen Probanden nach Akupressur von "Yintang" signifikant. Die Autoren der Studie schlossen daraus, dass die Effekte von Akupressur möglicherweise geschlechtsspezifisch sind.<sup>56</sup>

In einer anderen sehr aufschlussreichen Studie wurde die Wirkung von Akupunktur nicht nur unter physiologischen Bedingungen, sondern auch nach Absolvierung einer mental anstrengenden Fahr-Simulator-Aufgabe, untersucht. Die erhobenen Daten zeigten, dass die Veränderungen der HRV nicht alleine von den gewählten Akupunkturpunkten, sondern zusätzlich von der mentalen und vegetativen Ausgangssituation der Probanden abhängen. Jene Untersuchungsteilnehmer, welche die fordernde Aufgabe absolviert hatten, zeigten bereits vor der Akupunkturbehandlung eine erhöhte Sympathikusaktivität mit erhöhter LF, erhöhtem LF/HF-Verhältnis und verminderter HF. Bei dieser Ausgangssituation führte die Stimulation von "Dickdarm 4" und "Perikard 6" zu einem Shift der sympathovagalen

Balance in Richtung Parasympathikus, das heißt es kam zu einer Senkung von LF-Bereich und LF/HF-Verhältnis bei gleichzeitiger Erhöhung der HF. Die Stimulation derselben Punkte führte hingegen bei Probanden, welche keine anstrengende Aufgabe erfüllen mussten, zu einer gleichzeitigen Aktivierung von HF und LF. In Summe kann man daraus schließen, dass Akupunktur eine situationsspezifische Wirkung besitzt, welche in diesem speziellen Fall der induzierten Stress-Antwort entgegenwirkte.<sup>57</sup>

Die Untersuchung der kardioregulatorischen Wirkung von Akupunktur bei Patienten mit affektiven Störungen ergab, dass die kombinierte Stimulation von mehreren "herzwirksamen" Punkten ("Herz 7", "Perikard 6", "Lenkergesäß 20", "Blase 62" und "Extrapunkt 6") eine signifikante Senkung der mittleren Herzfrequenz bewirkt. Diese Frequenzabsenkung, welche bei depressiven Episoden ausgeprägter war als bei Angststörungen, war begleitet von einer signifikanten Reduktion des LF/HF-Quotienten.<sup>27</sup> In Zusammenschau mit der Tatsache, dass bei affektiven Störungen allgemein eine relative Sympathikusüberaktivität beobachtet werden kann, könnte die akupunkturmedierte Aktivierung des parasympathischen Schenkels des ANS abermals als situationsspezifische, das heißt vom Ausgangsstatus abhängige Wirkung betrachtet werden.

Auch am Forschungszentrum für TCM in Graz konnte gezeigt werden, dass durch Akupunktur, abhängig von der Ausgangssituation, gegensätzliche Effekte erzielt werden können. So führte die Stimulation einer Kombination von Akupunkturpunkten ("Perikard 6", "Konzeptionsgefäß 6", "Magen 36" und "Milz 6") bei primär vagotonen Probanden zu einer Erhöhung der HF, hingegen bei primär sympathikotonen Probanden zu einer Erniedrigung der HF.<sup>52</sup>

Zusammenfassend kann man sagen, dass die in Studien nachgewiesenen Effekte der Akupunktur auf verschiedene Parameter der HRV abhängig vom methodischen Aufbau der Untersuchung stark variieren. Je nach Ausgangssituation der vegetativen Parameter, Geschlecht der Probanden, Punktauswahl und Beobachtungszeitraum konnte mittels Akupunktur eine Aktivierung oder Dämpfung der einzelnen ANS-Schenkel und somit eine variable Veränderung der sympathikovagalen Balance erreicht werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Arbeitshypothese**

Wie in vorherigen Abschnitten dieser Diplomarbeit ausführlicher beschrieben, gibt es Anhaltspunkte dafür, dass sowohl die Herzfrequenz als auch Parameter der HRV durch Stimulation von Akupunkturpunkten, unter anderem durch Reizung des Punktes Neiguan, beeinflusst werden können.

Die Arbeitshypothese der vorliegenden Diplomarbeit orientiert sich dabei im Speziellen an den Ergebnissen der Pilotstudie "Blue 405 nm laser light mediates heart rate – investigations at the acupoint ‘Neiguan‘ (Pe.6) in Chinese adults“, weshalb die Grundzüge der Studie kurz dargestellt werden.<sup>50</sup>

#### **2.1.1 Die Pilotstudie**

Am Forschungszentrum für TCM der medizinischen Universität Graz wurden weltweit die ersten wissenschaftlichen Arbeiten zur Wirkung von blauem bzw. violetter Laserlicht an Akupunkturpunkten durchgeführt. Litscher konnte zeigen, dass die Stimulation von "Dickdarm 4" (Hegu) eine signifikante Steigerung der lokalen Durchblutung und Temperatur nach sich zieht, womit als Grundlage für weitere Studien der Nachweis für reproduzierbare periphere Effekte erbracht wurde.<sup>38</sup>

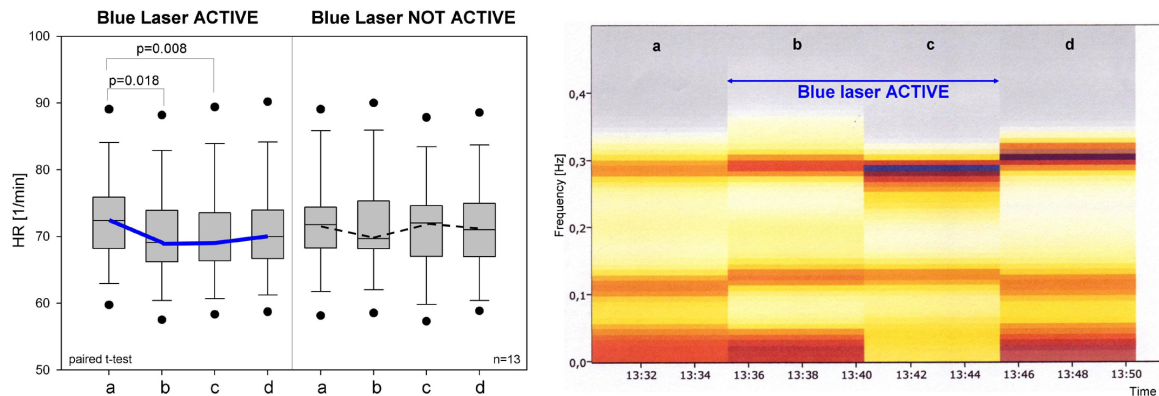
Die Studie "Blue 405 nm laser light mediates heart rate - investigations at the acupoint Neiguan (Pe.6) in Chinese adults" befasste sich in weiterer Folge erstmals mit der systemischen Wirkung von blauer (violetter) Laserakupunktur der Wellenlänge 405 nm.<sup>50</sup> Ziel der Studie war es, den Einfluss der Stimulation des Punktes "Neiguan" mit Lasernadeln auf die Herzfrequenz und deren Variabilität zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurde der Punkt "Neiguan" beidseits für zehn Minuten mit Laserlicht (405 nm) stimuliert und die elektrische Herzaktivität vor, während und nach Stimulation mittels kontinuierlichem EKG aufgezeichnet. Als Placebokontrolle wurde ein analoger Messzyklus ohne Aktivierung des Laserlichtes durchgeführt.

Die Auswertung der mittleren Herzfrequenz zeigte signifikante Veränderungen während der Stimulation mit Laserlicht, in Form einer Herzfrequenzsenkung bei zwölf der 13

untersuchten chinesischen Probanden. Im Placebo-Messzyklus kam es im Gegensatz dazu zu keiner einheitlichen Veränderung der Herzfrequenz.

Die Analyse der HRV erbrachte einen tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Anstieg des LF/HF-Verhältnisses während der Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht, der jedoch in ähnlicher Form auch während der Placebo-Phase auftrat.<sup>50</sup>



**Abbildung 5: Ergebnisse der Pilotstudie. Links: Box-Plot-Darstellung der signifikanten Herzfrequenzsenkung unter blauem (violetter) Laserlicht. Rechts: Beeinflussung der spektralen HRV-Anteile. (Adaptiert aus Referenz 59)**

## 2.1.2 Arbeitshypothese der vorliegenden Diplomarbeit

Die zu beweisende bzw. zu widerlegende Hypothese der vorliegenden Diplomarbeit ist in Analogie zur eben dargestellten Pilotstudie, dass die Herzfrequenz und deren Variabilität durch Stimulation des Punktes "Neiguan" mit blauem (violetter) oder rotem Laserlicht beeinflusst werden können.

## 2.2 Studienaufbau

Der empirische Teil der Diplomarbeit wurde in Form einer biomedizinischen, experimentellen Studie mit weiblichen und männlichen gesunden Probanden in kontrolliertem einfach blindem Studiendesign durchgeführt.

Pro Proband/in erfolgte eine einmalige etwa zweistündige Messung mit beidseitiger Stimulation des Akupunkturpunktes "Neiguan" bei gleichzeitiger Erhebung von Herzfrequenz, HRV und Blutdruck.

Jede der Stimulationsmethoden, das heißt kein Laser, roter Laser und blauer (violetter) Laser, kam bei jeder/m Probandin/en zum Einsatz, wobei diese Reihenfolge für alle Probandinnen/en bereits vor den Messungen festgelegt wurde.

Die anfangs geplante Randomisierung der Stimulationsverfahren wurde nicht durchgeführt, da der blaue (violette) Laser, den Ergebnissen der Pilotstudie zufolge, von den meisten Probandinnen als mittelstarker bis starker Reiz wahrgenommen wurde und somit eine teilweise Entblindung der Probandinnen/en zu erwarten war. Um etwaige Überlagerungen von längerfristigen Effekten dieses Laserlichts zu vermeiden wurde daher folgende Reihenfolge der Stimulationsmethoden festgelegt:

- 1) Placebomessung
- 2) Roter Laser
- 3) Blauer (violetter) Laser

Die erhobenen Daten wurden anschließend statistisch ausgewertet und zum Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Stimulationsverfahren herangezogen.

## **2.3 Probandinnen/en**

An der zugrundeliegenden Studie haben 24 gesunde Probandinnen/en mit einem durchschnittlichen Alter von  $23,6 \pm 1,5$  Jahren teilgenommen. Das Geschlechterverhältnis war mit 12 Frauen und 12 Männern ausgeglichen und wurde bewusst gewählt um etwaige genderspezifische Effekte der Stimulation aufdecken und auswerten zu können.

Im Gegensatz zur Pilotstudie, welche an erwachsenen Chinesinnen/en durchgeführt wurde, umfasste das Probandenkollektiv der vorliegenden Studie ausschließlich junge Österreicher/innen und Deutsche, die bis zu diesem Zeitpunkt keine oder kaum Erfahrung mit Akupunktur gemacht hatten.

Alle partizipierenden Probandinnen/en waren zum Zeitpunkt der Messung Studentinnen/en. Sie wurden, soweit es das Studiendesign erlaubte, über den Ablauf und die theoretischen Hintergründe der Studie, sowie über ihre Rechte als Probandin/en aufgeklärt und unterzeichneten eine vorgefertigte Einverständniserklärung.

## **2.4 Akupunkturpunkt**

Als Punkt für die Stimulation mit blauem (violetter) bzw. rotem Laserlicht wurde der Akupunkturpunkt "Neiguan" gewählt. "Neiguan", auch "Perikard 6" genannt, liegt auf der Innenseite des Unterarms, etwa drei Querfinger von der Handgelenksfalte entfernt, zwischen den Sehnen des Musculus palmaris longus und des Musculus flexor carpi radialis. Die angegebenen drei Querfinger Abstand entsprechen dem chinesischen Maß "2 Cun", also zwei Daumenbreiten, und orientieren sich als relatives Körpermaß an den Proportionen der/s Probandin/en. <sup>28,31</sup>

Die Wirkungen und Indikationen für den Akupunkturpunkt "Neiguan" wurden bereits im Kapitel "Der Akupunkturpunkt Perikard 6 – 'Neiguan'" im Rahmen der Einleitung besprochen.

## **2.5 Stimulationsmethoden**

Im Rahmen der Studie wurden die Effekte der Stimulationsverfahren, blauer (violetter) Laser und roter Laser, gegenübergestellt:

### **2.5.1 Roter Laser**

Seit der Entwicklung der Laserakupunktur wurde vorwiegend rotes und infrarotes Laserlicht zur Stimulation von Akupunkturpunkten verwendet. Dies begründet sich darauf, dass die Absorption im Gewebe für Licht mit einer Wellenlänge zwischen 650 nm und 900 nm am geringsten ist (Absorptionsminima bei 700 nm und 820 nm) und somit eine größere Eindringtiefe der Photonen erreicht werden kann. <sup>36,37</sup> Die Eindringtiefe eines fokussierten Laserstrahls, die zusätzlich zur Wellenlänge auch von der Leistungsdichte abhängt, beträgt somit für handelsübliche Lasernadeln mit rotem Licht etwa 1-2 cm und für Lasernadeln mit infrarotem Licht laut Weber sogar 5-10 cm. <sup>58</sup> Dementsprechend zeigt Rotlicht eine gute lokale Wirkung auf oberflächliche Strukturen und Infrarotlicht eine gute Wirkung auf tiefere Schichten. <sup>58</sup>



Wie in vorhergehenden Kapiteln ausführlicher beschrieben, konnten in mehreren Studien reproduzierbare periphere und zentrale Effekte mittels Stimulation von Akupunkturpunkten mit rotem Laserlicht erzielt werden, die mit Effekten der Nadelakupunktur vergleichbar sind.<sup>30,36-38</sup> Eventuell könnte die Lasernadelakupunktur der manuellen Akupunktur mit Metallnadeln in der klinischen Anwendung sogar überlegen sein, da zusätzlich zur punktspezifischen Wirkung, welche auch mit Metallnadeln erreicht werden kann, lokal spezifische Effekte des Laserlichts wie mitochondriale ATP-Synthese und bessere antiinflammatorische Wirkung zum Tragen kommen.<sup>37</sup>

### **2.5.2 Blauer (violetter) Laser**

Als neueste Weiterentwicklung der modernen Laserakupunkturtechnik wurden Lasernadeln entwickelt, welche mit blau-violetter Laserlicht strahlen.

Dieser "blaue Laser", wie er aufgrund der subjektiv wahrgenommenen blau-violetten Farbe genannt wird, emittiert gebündeltes, kohärentes Licht mit einer Wellenlänge von 405 nm, also einen Anteil des violetten Farbspektrums. Die Bezeichnung "blauer Laser" ist daher eigentlich nicht korrekt, sie wird jedoch auch in den meisten wissenschaftlichen Arbeiten und demzufolge auch in dieser Diplomarbeit verwendet.

Die Erforschung der biologischen Effekte von blauem (violetter) Laserlicht wird erst seit kurzem betrieben und konzentrierte sich bisher vor allem auf Wundheilung und intravasale Blutbestrahlung wohingegen der blaue (violette) Laser am Grazer Forschungszentrum für TCM erstmals als Stimulationsmethode an Akupunkturpunkten wissenschaftlich untersucht wird.<sup>38,50,59</sup> Erste Ergebnisse des Forschungsteams um Litscher zeigten, dass mit Lasernadeln, welche Laserlicht der Wellenlänge 405 nm emittieren, trotz der geringen Eindringtiefe von nur 1-2 mm, spezifische und reproduzierbare Effekte erzielt werden können. Durch Stimulation von "Dickdarm 4" konnte eine signifikante Erhöhung der regionalen Temperatur und Durchblutung erreicht werden, welche mittels Thermographie und Laser-Doppler-Flowmetrie nachgewiesen wurde. In einer weiteren Studie, die bereits unter dem Kapitel "Die Pilotstudie" beschrieben wurde, konnte eine signifikante Senkung der Herzfrequenz durch Stimulation des Punktes "Neiguan" gezeigt werden, welche von einem angenehmen, stress-reduzierten Gefühl begleitet wurde.<sup>60</sup>

In beiden Studien war auffällig, dass mehr als 90% der untersuchten Probanden die Stimulation durch den blauen (violetten) Laser als sofortigen, meist elektrisierenden Reiz, ähnlich dem mittels Metallnadel evozierbaren DeQi-Gefühl, wahrnahmen.<sup>50,59</sup> Das Erreichen dieses DeQi-Gefühls stellt vor allem nach traditioneller Vorstellung eine Prämisse für eine erfolgreiche Akupunktur-Behandlung dar.<sup>60</sup>

| <b>Die unter dem Markennamen "LASERmicroneedle®" eingeführten Lasernadeln, die im Rahmen dieser Studie verwendet wurden, besitzen folgende physikalische Eigenschaften:</b> |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Strahlungsquelle:</b>                                                                                                                                                    | Halbleiter-Injektionslaserdioden   |
| <b>Emissionswellenlänge:</b>                                                                                                                                                | 650-690 nm (rote Emission)         |
|                                                                                                                                                                             | 785-940 nm (infrarote Emission)    |
| <b>Strahlungsleistung:</b>                                                                                                                                                  | 35-40 mW pro Nadel (rote Emission) |
|                                                                                                                                                                             | 110 mW pro Nadel (blaue Emission)  |
| <b>Leistungsdichte:</b>                                                                                                                                                     | 5-10 W/cm <sup>2</sup>             |
| <b>Laserklasse:</b>                                                                                                                                                         | 3B                                 |

**Tabelle 1: Auflistung der Eigenschaften des LASERmicroneedle®-Systems.**

Zusätzlich zur Stimulation mittels blauem (violettem) oder rotem Laserlicht wurde ein Messzyklus ohne jegliche Stimulation, als Placebokontrolle, durchgeführt.

Die Stimulation erfolgte über sogenannte Lasernadeln, welche nicht, wie der Name vermuten lassen würde, eingestochen, sondern mit eigens dafür angefertigten Applikatoren auf die Hautoberfläche aufgeklebt werden. Die Platzierung der Lasernadeln erfolgte dabei jeweils zu Beginn eines Messzykluses unabhängig davon, ob der rote, der blaue (violette) oder kein Laser verwendet wurde.

## **2.6 Messvorgang**

Alle Messungen wurden unter standardisierten Bedingungen anhand eines vorgefertigten Messprotokolls durchgeführt.

Die Probandinnen/en wurden vor Beginn der Messungen über den Ablauf der Studie aufgeklärt und sie hatten sowohl vor als auch nach der Teilnahme an der Studie die Möglichkeit offen gebliebene Fragen zu stellen. Die Zustimmung zur Teilnahme an der

Studie und die Bestätigung der ausführlichen Aufklärung erfolgten jeweils vor Beginn der Messung schriftlich, in Form der vorgefertigten Einverständniserklärung.

Die Messungen wurden von der Autorin der Diplomarbeit unter Anleitung der beiden Diplomarbeitsbetreuer in einem ruhigen, abgedunkelten Raum, der als standardisierte Untersuchungsumgebung diente, durchgeführt.

Die Probandinnen/en lagen während der gesamten Messung auf einer Liege mit leicht erhöhtem Oberkörper. Zu Beginn wurden nach hygienischer Hautdesinfektion drei Klebeelektroden zur Abnahme des Elektrokardiogramms am Thorax der/des Probandin/en fixiert. Als Schutz vor der Laserstrahlung und um eine Verblindung der Probandinnen/en und somit eine Minimierung des Placeboeffekts zu ermöglichen, setzten die Probandinnen/en bereits vor dem ersten Messzyklus eine blickdichte Brille auf.

Anschließend erfolgten die Messungen, den verwendeten Stimulationsmethoden (blauer bzw. violetter Laser, roter Laser und kein Laser) entsprechend, in Form von drei Messzyklen, anhand eines vorgefertigten Messprotokolls. Jeder Zyklus umfasste 20 Minuten, wurde einzeln mittels HRV-Messgerät erfasst und gliederte sich in folgende Abschnitte:

- Einschalten des HRV-Messgerätes, Blutdruckmessung, 5 Minuten Ruhephase,
- Einschalten des blauen (violetten) oder roten Lasers für 10 Minuten,
- 5 Minuten Ruhephase ohne Stimulation, Blutdruckmessung, Abschalten des HRV-Messgerätes.

Der Placebo-Messzyklus erfolgte analog mit aufgeklebten Lasernadeln ohne dass ein Laserlicht eingeschaltet wurde. Zwischen den einzelnen Messzyklen wurde jeweils eine 10- bis 15-minütige Pause eingehalten, um eine Überlagerung der Stimulationseffekte weitestgehend zu vermeiden.

Neiguan

Nr.: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Name : \_\_\_\_\_

F / M

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Red laser ACTIVE

5 min

10 min

5 min

Blue laser ACTIVE

5 min

10 min

5 min

Laser NOT ACTIVE

5 min

10 min

5 min

**Abbildung 6: Messprotokoll für die Dokumentation der Studiendaten. (Patientendaten, Reihenfolge der Messzyklen, Blutdruckwerte am Anfang bzw. Ende jedes Messzykluses, subjektive Wahrnehmung der/des Probandin/en, insbesondere DeQi-Gefühl)**

Die Probandinnen/en wurden dazu aufgefordert alle wahrgenommenen Veränderungen umgehend mitzuteilen, sodass sämtliche subjektiven Eindrücke, insbesondere das empfundene DeQi-Gefühl betreffend, bereits während der Messung in ihrem zeitlichen Zusammenhang schriftlich festgehalten werden konnten.

## 2.7 Technisches Equipment zur Erfassung der Studiendaten

Für die Erfassung und Analyse der HRV wurde das System Medilog®AR12 Rekorder (Huntleigh Healthcare, Cardiff, Großbritannien) mit entsprechender Software verwendet.

|                                                                                    |                                                                                                             |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|  | <b>Der Medilog®AR12 Rekorder ist ein hochauflösender Langzeit-EKG-Rekorder mit folgenden Eigenschaften:</b> |                  |
|                                                                                    | Abmessungen (H x B x L):                                                                                    | 70 x 100 x 22 mm |
|                                                                                    | Gewicht, ohne Batterien:                                                                                    | 75 g             |
|                                                                                    | Batterien:                                                                                                  | 2 x 1,5 V AA     |
|                                                                                    | EKG-Kanäle:                                                                                                 | 3                |
|                                                                                    | Abtastfrequenz:                                                                                             | 4096 Hz          |
|                                                                                    | Frequenzbereich:                                                                                            | 0,1-1900 Hz      |
|                                                                                    | Triggeregenauigkeit:                                                                                        | < 0,24 ms        |
|                                                                                    | Max. Aufzeichnungslänge:                                                                                    | 72 Stunden       |

**Tabelle 2 und Abbildung 7: Der Medilog®AR12 Rekorder und seine physikalischen Eigenschaften.**  
(Mit freundlicher Genehmigung der SCHILLER AG)

Für die Auswertung wurden die mittels Compact Flash Card erfassten EKG-Rohdaten auf einen Computer übertragen und unter Verwendung der Medilog®Darwin HRV-Software (Huntleigh Healthcare, Cardiff, Großbritannien), welche als autoregressives Modell die Methode nach Burg anwendet, analysiert. Aufgrund der hohen Abtastrate und Auflösung des Medilog®AR12 Rekorders ist dabei eine äußerst exakte Detektion der R-Zacken des EKG-Signals und somit eine hohe Präzision der HRV-Analyse sowohl im Zeit- als auch im Frequenzbereich möglich. Unter Verwendung der neuen Fire of Life™ Software werden die spektralen HRV-Anteile zusätzlich in ihrem zeitlichen Ablauf graphisch dargestellt, wodurch eine Beurteilung der ANS-Funktion künftig erleichtert werden soll.

Basierend auf ihrer hohen Aussagekraft bei der Beurteilung des ANS wurden Herzfrequenz, Gesamtvariabilität der HRV (HRV<sub>ges</sub>) und LF/HF-Verhältnis als Analyseparameter für die spätere statistische Auswertung ausgewählt.

## **2.8 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Zum Nachweis von signifikanten Veränderungen der erhobenen Parameter wurden die statistischen Methoden T-Test, Paired T-Test und One-Way ANOVA verwendet, wobei das Signifikanzniveau mit  $p = 0,05$  festgelegt wurde. Die graphische Darstellung der Studiendaten erfolgte mittels Box-Plot-Illustrationen.

### 3 Ergebnisse

Auf den folgenden Seiten werden die Ergebnisse der biomedizinischen experimentellen Studie aus Daten von insgesamt 24 gesunden Probanden zusammengefasst.

Die Daten umfassen dabei die erhobenen Werte für Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und LF/HF-Verhältnis jeweils vor, während und nach Stimulation des Akupunkturpunktes “Neiguan“ mittels blauem (violetter) oder rotem Laserlicht bzw. während der Kontrollmessung ohne jegliche Stimulation.

Auch die DeQi-Empfindung wurde während jedem Messzyklus erhoben und wird als zusätzlicher Parameter im Rahmen dieses Kapitels zwischen den einzelnen Stimulationsmethoden verglichen.

Zusätzlich wurden im Rahmen aller Messungen Werte für systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie für den mittleren arteriellen Druck jeweils am Beginn und am Ende jedes Messzykluses erhoben.

Für ein besseres Verständnis werden einige ausgewählte Daten zusätzlich zur Auflistung in reiner Textform auch in Form von Box-Plots graphisch dargestellt. Die Box beinhaltet dabei jeweils die mittleren 50% der Daten, der Querstrich entspricht dem Median, die obere Begrenzung der Box der 75sten Perzentile und die untere Begrenzung der 25sten Perzentile. Die Balken außerhalb der Box kennzeichnen zusätzlich die 90ste und 10te Perzentile der erhobenen Datenmenge.

### 3.1 Veränderung der mittleren Herzfrequenz

Es zeigte sich weder in der Placebomessung noch nach Stimulation mit rotem oder blauem (violetttem) Laserlicht eine signifikante Veränderung der Herzfrequenz.

Die mittlere Herzfrequenz betrug zu Beginn des Placebo-Messzykluses  $68,6 \pm 16,3$  Schläge/Minute und am Ende  $67,7 \pm 14,1$  Schläge/Minute. Vor und nach roter Laserstimulation wurde die Herzfrequenz mit  $65,8 \pm 12,4$  Schlägen/Minute bzw. mit  $64,9 \pm 12,8$  Schlägen/Minute gemessen. Vor der Stimulation mit blauem (violetttem) Laserlicht lag sie bei  $65,5 \pm 11,5$  Schlägen/Minute, danach bei  $64,7 \pm 11,7$  Schlägen/Minute.

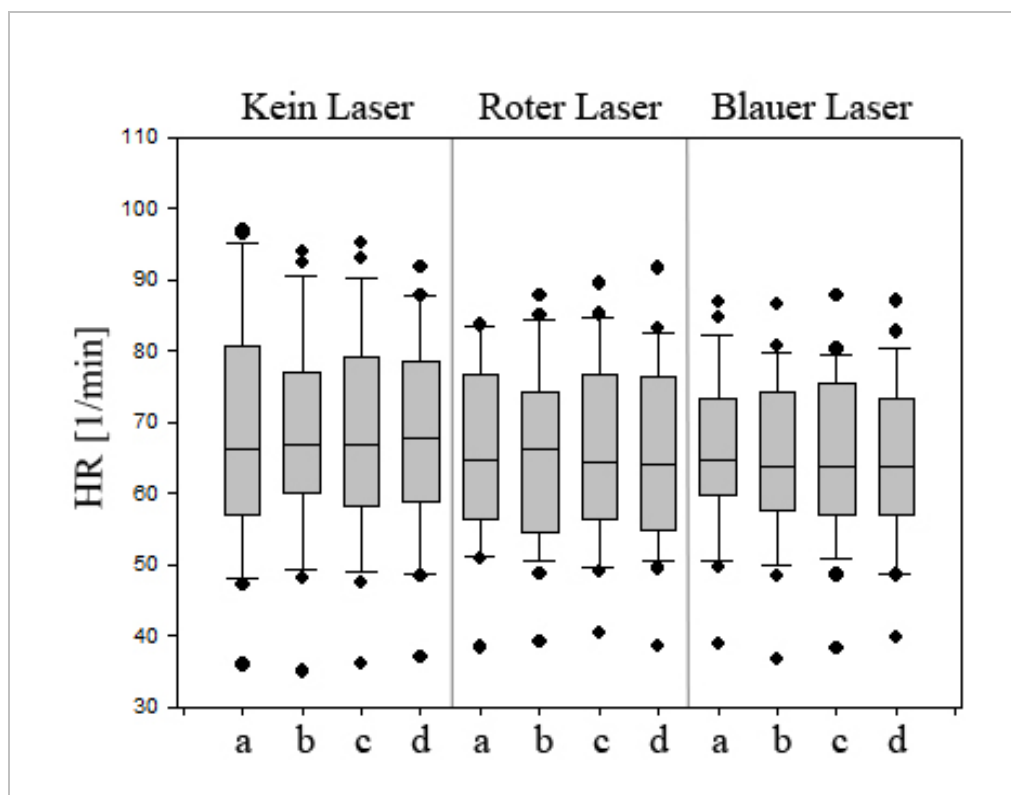


Abbildung 8: Box-Plot-Darstellung der mittleren Herzfrequenz der Gesamtgruppe (n = 24)



### 3.2 Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität

In keinem der Messzyklen konnte eine signifikante Veränderung der Gesamtvariabilität der Herzfrequenz festgestellt werden.

Die HRV lag zu Beginn der Placebo-Phase bei  $6525,9 \pm 5105,7 \text{ ms}^2/\text{Hz}$  und am Ende bei  $6513,2 \pm 5298,6 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ . Vor der Stimulation mit rotem Laserlicht wurde eine Gesamtvariabilität von  $7872,8 \pm 5816,4 \text{ ms}^2/\text{Hz}$  gemessen, im Gegensatz zu  $8597,9 \pm 6397,4 \text{ ms}^2/\text{Hz}$  bzw.  $8082,6 \pm 6831,0 \text{ ms}^2/\text{Hz}$  während und  $9343,9 \pm 8581,9 \text{ ms}^2/\text{Hz}$  nach Stimulation. Die Total Power betrug vor der Bestrahlung von "Neiguan" mit blauem (violetter) Laserlicht  $8820,5 \pm 7219,4 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ , während der Stimulation  $7972,9 \pm 6144,3 \text{ ms}^2/\text{Hz}$  bzw.  $8446,504 \pm 7112,9 \text{ ms}^2/\text{Hz}$  und danach  $8154,3 \pm 7324,3 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ .

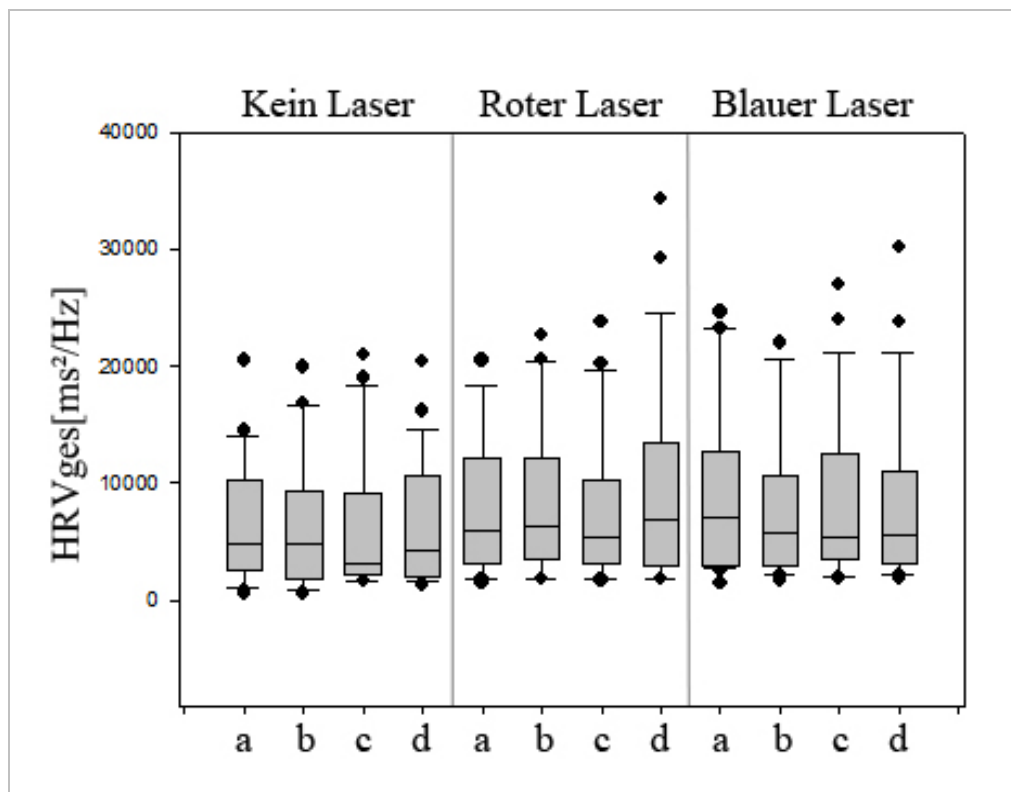


Abbildung 9: Box-Plot-Darstellung der Gesamtvariabilität der Gesamtgruppe (n = 24)

### 3.3 Veränderungen des LF/HF-Verhältnisses

In der Auswertung der gemessenen Daten für das LF/HF-Verhältnis konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden.

Am Beginn bzw. am Ende der Placebomessung lag der LF/HF-Quotient bei  $2,78 \pm 2,24$  bzw.  $2,95 \pm 2,10$ . Vor der Stimulation mit rotem Laserlicht betrug das LF/HF-Verhältnis  $2,69 \pm 2,23$  und nach der Stimulationsphase  $2,77 \pm 1,81$ . Die Stimulation durch blaues (violett) Laserlicht führte zu einer nicht signifikanten Absenkung des LF/HF-Verhältnisses von  $2,75 \pm 1,76$  vor der Stimulation auf  $2,46 \pm 1,82$  bzw.  $2,56 \pm 2,00$  während der Bestrahlung mit blauem (violetter) Laserlicht und geringfügigem Wiederanstieg auf  $2,62 \pm 2,06$  nach Ende der Stimulation.

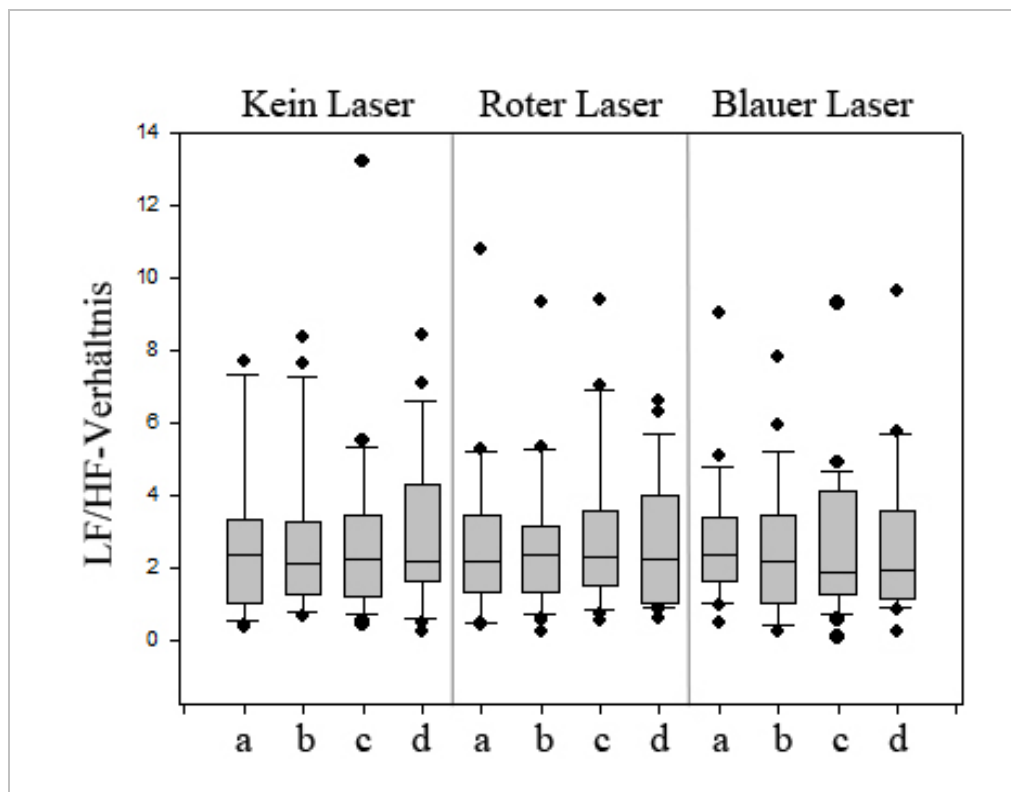


Abbildung 10: Box-Plot-Darstellung des LF/HF-Verhältnisses der Gesamtgruppe (n = 24)

### 3.4 Ergebnisse der Blutdruckmessung

Die Ergebnisse der Blutdruckmessung, welche bei jedem Probanden jeweils am Beginn und am Ende jedes Messzykluses erhoben wurden, werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt:

|                          | <b>Systolischer<br/>Blutdruck [mmHg]</b> | <b>Diastolischer<br/>Blutdruck [mmHg]</b> | <b>Mittlerer arterieller<br/>Druck [mmHg]</b> |
|--------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Beginn Placebo</b>    | 121,8 ± 11,0                             | 73,5 ± 8,9                                | 85,3 ± 8,5                                    |
| <b>Ende Placebo</b>      | 117,6 ± 10,3                             | 70,0 ± 6,7                                | 81,7 ± 7,8                                    |
| <b>Vor blauem Laser</b>  | 116,8 ± 10,4                             | 71,7 ± 5,3                                | 80,9 ± 6,0                                    |
| <b>Nach blauem Laser</b> | 117,1 ± 9,3                              | 71,4 ± 7,0                                | 81,3 ± 7,4                                    |
| <b>Vor rotem Laser</b>   | 116,3 ± 9,4                              | 71,1 ± 10,0                               | 81,7 ± 8,9                                    |
| <b>Nach rotem Laser</b>  | 115,5 ± 8,9                              | 71,4 ± 6,5                                | 81,5 ± 6,8                                    |

**Tabelle 3:** Auflistung der Blutdruckwerte am Anfang bzw. Ende jedes Messzykluses.

Die Blutdrucksenkung während der Placebo-Phase erreichte dabei sowohl für den systolischen ( $P = 0,004$ ) als auch für den diastolischen Blutdruckwert ( $P = 0,035$ ), wie auch für den mittleren arteriellen Druck ( $P = 0,011$ ), das Signifikanzniveau von  $P < 0,05$ .

### 3.5 Analyse der Probandinnen/en mit signifikanter Herzfrequenzsenkung nach blauem (violetter) Laserlicht

Bei 15 der untersuchten Probandinnen/en (mittleres Alter:  $23,2 \pm 1,1$  Jahre; mittlere Größe:  $172,5 \pm 8,3$  cm; mittleres Gewicht:  $66,6 \pm 11,6$  kg; Geschlecht: 8 f, 7 m) kam es sowohl während als auch nach der Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht zu einer signifikanten Absenkung der Herzfrequenz.

Die Herzfrequenz sank dabei vom Ausgangswert von  $66,1 \pm 11,2$  Schlägen/Minute direkt nach der Stimulation auf  $64,3 \pm 10,7$  Schläge/Minute und erreichte nach einem tendenziellen Wiederanstieg auf  $65,2 \pm 10,3$  Schläge/Minute schließlich einen minimalen Wert von  $64,0 \pm 11,3$  Schlägen/Minute in der Ruhephase nach erfolgter Stimulation.

Bei denselben 15 Probandinnen/en traten im Vergleich weder während der Stimulation mit rotem Laserlicht noch während der Placebophase signifikante Veränderungen der Herzfrequenz auf.

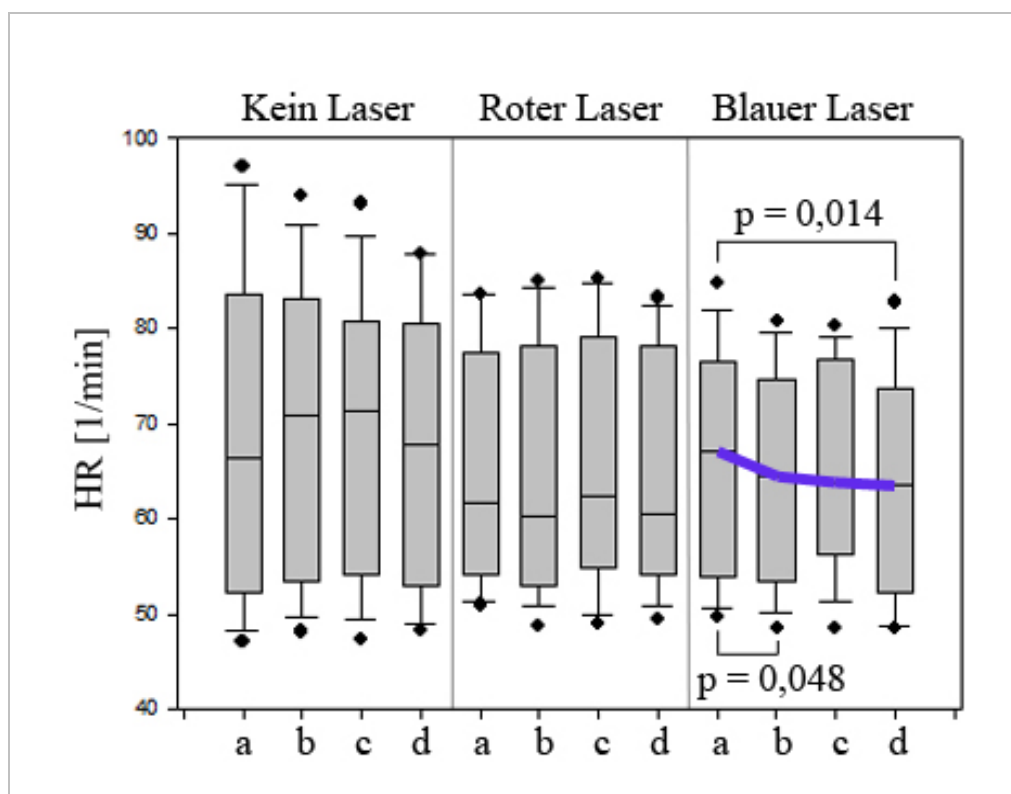
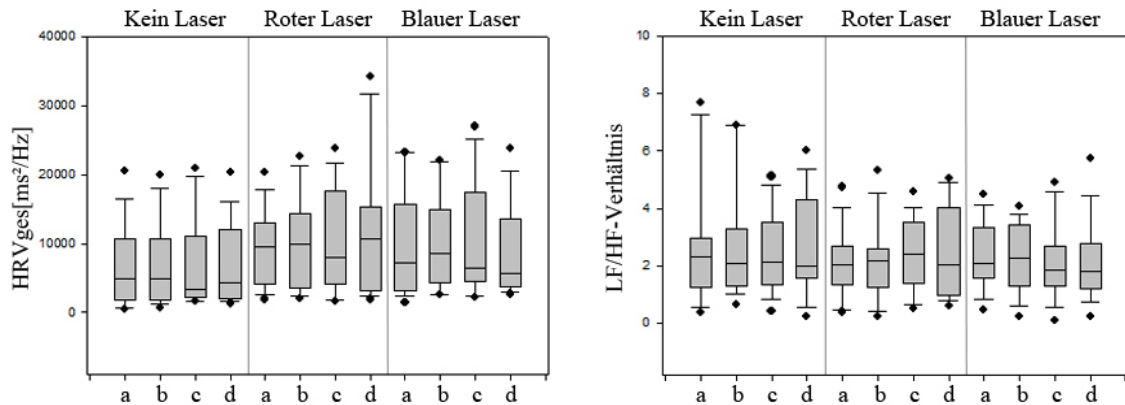


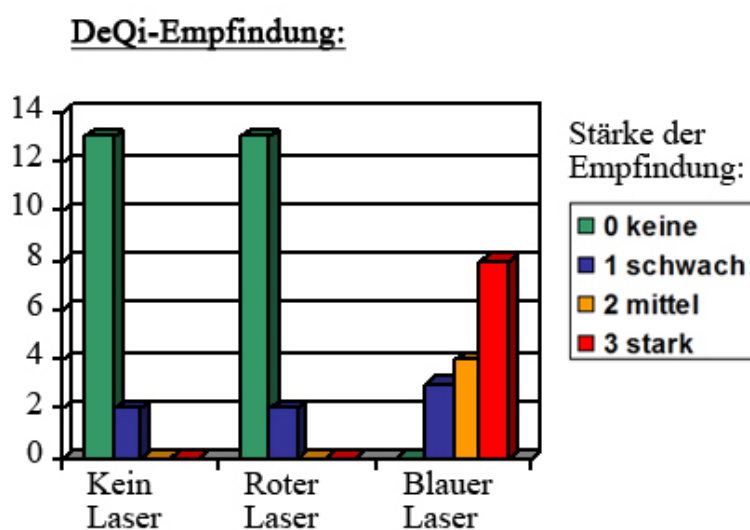
Abbildung 11: Box-Plot-Darstellung der mittleren Herzfrequenz jener 15 Probandinnen/en, bei denen eine signifikante Senkung der Herzfrequenz auftrat.

Die Auswertung der HRV, des LF/HF-Verhältnisses und der gemessenen Blutdruckwerte bei denselben 15 Probandinnen/en erbrachte keine signifikanten Veränderungen der Parameter während oder nach der Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht.



**Abbildung 12:** Box-Plot-Darstellung der Gesamtvariabilität (links) und des LF/HF-Verhältnisses jener 15 Probandinnen/en, bei denen eine signifikante Senkung der Herzfrequenz auftrat.

Eine Gegenüberstellung der subjektiv empfundenen Reizwahrnehmung, welche im Rahmen der Akupunkturforschung als DeQi-Gefühl bezeichnet wird, zeigte, dass die Stimulation des Punktes “Neiguan“ von allen 15 Probandinnen/en als meist starker Reiz wahrgenommen wurde, während in den Messzyklen mit rotem Laserlicht und ohne Stimulation des Punktes nur schwache Sensationen angegeben wurden.



**Abbildung 13:** Darstellung der DeQi-Empfindung.

## 4 Diskussion

Die wissenschaftliche Untersuchung der Effekte von blauem bzw. violetter Laserlicht als Stimulationsmethode von Akupunkturpunkten ist ein weltweit vollkommen neues Forschungsgebiet, das erstmals durch Litscher und seine Kolleginnen/en aufgegriffen wurde. Bereits die ersten Studien zu diesem Thema lieferten dabei erstaunliche und vielversprechende Ergebnisse, sowohl periphere als auch zentrale Wirkungen betreffend:

- Durch Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht konnten eine gesteigerte Durchblutung und eine erhöhte Temperatur in der Umgebung des Akupunkturpunktes erreicht werden, womit der Nachweis einer spezifischen peripheren Wirkung von blauer (violetter) Lasernadelakupunktur erbracht wurde.<sup>38,59</sup>
- In einer Pilotstudie an 13 erwachsenen, chinesischen Probandinnen/en wurde eine signifikante Herzfrequenzsenkung während und nach der Stimulation von "Neiguan" mit blauem (violetter) Laserlicht nachgewiesen, welche während der Placebokontrolle nicht auftrat.<sup>50</sup>

Ziel der experimentellen Studie "Veränderungen der Herzrate und deren Variabilität durch unterschiedliche Stimulationsmethoden am Punkt 'Neiguan'" war es, die Ergebnisse der Pilotstudie von Litscher und seinem Team an einem größeren Kollektiv nachzuweisen. Im Gegensatz zur Pilotstudie, an der ausschließlich akupunkturerfahrene, chinesische Probandinnen/en teilnahmen, wurden die Messungen dieser Diplomarbeit an österreichischen und deutschen Studentinnen/en durchgeführt, welche bis dahin keine oder kaum Erfahrung mit Akupunktur gemacht hatten.

Zusätzlich zur Placebo-Kontrolle wurde überdies ein Messzyklus mit roter Lasernadelakupunktur am Punkt "Neiguan" durchgeführt, sodass erstmals ein direkter Vergleich zwischen den Effekten von rotem und blauem (violetter) Laserlicht möglich war. Da der Akupunkturpunkt, die Stimulationsmethode mittels Lasernadel und auch die Stimulationsdauer in beiden Messzyklen übereinstimmten, kann man folglich davon ausgehen, dass unterschiedliche Effekte während und nach der Stimulation direkt von der Wellenlänge des verwendeten Laserlichtes abhängen.

Wie im Kapitel "Ergebnisse" umfassend dargestellt, konnten in der Auswertung der Daten der Gesamtgruppe keine signifikanten Effekte der Stimulation von "Neiguan" auf die

Herzfrequenz und deren Variabilität nachgewiesen werden. Dabei führte weder die Stimulation mit rotem Laserlicht noch die Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht zu einer signifikanten Beeinflussung der eben genannten Parameter. Auch die separat durchgeführte geschlechtsspezifische Analyse der erhobenen Daten erbrachte weder signifikante Veränderungen der Herzfrequenz und HRV innerhalb der einzelnen Gruppen, noch konnten signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der weiblichen und männlichen Probanden festgestellt werden. Eine Analyse nach Leistungsfähigkeit, bei der die Gruppe der Sportler mit der Gruppe der Nicht-Sportler (Ausgangs-Herzfrequenz  $<$  bzw.  $>$  Median = 66,3/min) verglichen wurde, erbrachte ebenfalls keine signifikanten Veränderungen. Auf eine Darstellung dieser separat durchgeführten Analysen im Rahmen des Kapitels "Ergebnisse" wurde daher verzichtet.

Betrachtet man allerdings jene 15 Probandinnen/en genauer, bei denen eine signifikante Senkung der Herzfrequenz nach Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht auftrat, so konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Stimulation mit rotem Laserlicht bei denselben 15 Probandinnen/en zu keiner Veränderung der Herzfrequenz führte. Demnach konnte ausschließlich der blaue (violette) Laser eine Herzfrequenzsenkung durch Stimulation von "Neiguan" induzieren.

Ein weiterer auffälliger Unterschied beim Vergleich der beiden Stimulationsmethoden war die unterschiedliche Wahrnehmung der Reizung am Punkt "Neiguan" und in direkter Nähe des Punktes. Alle 15 Probandinnen/en, bei denen eine signifikante Herzfrequenzsenkung nach dem blauen (violetter) Laser auftrat, nahmen die Stimulation mit diesem Laser sofort nach Aktivierung des Laserlichtes als "Kribbeln", "Brennen", "Stechen" oder "elektrisierendes Gefühl", analog dem DeQi-Gefühl, welches mit einer Metallnadel ausgelöst werden kann, wahr, wobei die Intensität dieser Empfindung von acht der 15 Probandinnen/en als stark, von weiteren vier Probandinnen/en als mittelstark und von den restlichen drei als schwach klassifiziert wurde. Im Gegensatz dazu wurde die Stimulation mit rotem Laserlicht nur von zwei der 15 Probandinnen/en als schwache Empfindung wahrgenommen.

Da zwei der Probandinnen/en sogar während der Placebo-Phase ein schwaches Reizgefühl angaben, spielt sicherlich auch die Erwartungshaltung der Probandinnen/en bei der Angabe von subjektiven Reizwahrnehmungen eine große Rolle. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass die mechanische Reizung beim Aufkleben der Lasernadeln ausreicht um bei sehr sensitiven Menschen, vor allem durch die gerichtete

Aufmerksamkeit, eine schwache Empfindung auszulösen. Die schwachen Reizwahrnehmungen, welche während der Rotlicht- und der Placebo-Phase auftraten, können jedoch eindeutig von der Wahrnehmung des blauen (violetten) Laserlichts, welches wesentlich intensiver empfunden wird, abgegrenzt werden. Diese Beobachtung ist insofern interessant, als somit eine Assoziation zwischen dem empfundenen DeQi-Gefühl und der Herzfrequenz-senkenden Wirkung des blauen (violetten) Laserlichtes angenommen werden kann.

Das DeQi-Gefühl wird vor allem in der traditionellen Theorie der Akupunktur als Kriterium für die exakte Lokalisation und Stimulation eines Punktes angesehen und gilt somit in weiterer Folge als wichtige Voraussetzung für die Effektivität einer Behandlung.<sup>28,31</sup> DeQi wird übersetzt mit "Erreichen des Qi" bzw. "Ankommen des Qi" und bezieht sich auf das Gefühl, das wahrgenommen wird, wenn nach traditioneller Vorstellung das Qi, also der Energiefluss der Meridiane, über die Nadel oder alternative Stimulationsmethoden erreicht wird und somit reguliert werden kann.<sup>28,61</sup> Das DeQi-Gefühl wird dabei sehr unterschiedlich wahrgenommen und am häufigsten als Taubheit, Wundsein, Schmerz, Druck, Schwere, Kribbeln, Stechen, Brennen, Pochen, "Ameisenlaufen", Wärme oder Kälte beschrieben. Diese heterogene Wahrnehmung steht aller Wahrscheinlichkeit nach mit den jeweils aktivierten Nervenfasern im Zusammenhang, wobei beispielsweise Taubheitsgefühl und Kribbeln den Gruppe-II-Fasern, Druck und Schwere den Gruppe-III-Fasern und Wundsein den langsamen Gruppe-IV-Fasern zugeordnet werden.<sup>28,61,62</sup>

Eine interessante Studie zu diesem Thema verglich die periphere Wirkung von oberflächlicher und tiefer Stimulation von "Magen 36" (Zusanli) mit der Wirkung, die bei tiefer Stimulation und zusätzlicher Auslösung des DeQi-Gefühls erreicht werden kann. Die DeQi-Stimulation führte dabei zum größten Anstieg der Muskel- und Hautdurchblutung und war somit den beiden anderen Methoden eindeutig überlegen. Die Autoren folgerten daraus, dass das Auslösen des DeQi-Gefühls der reinen Stimulation des Punktes überlegen ist und auch die Intensität des Reizes eine Rolle für die zu erwartende Effektivität spielt.<sup>63</sup> Legt man diese Erkenntnisse auf die Ergebnisse der vorliegenden Diplomarbeit um, so ergeben sich interessante Interpretationsmöglichkeiten. Demnach könnte das Auslösen des DeQi-Gefühls, wie oben bereits angedeutet, als entscheidende Grundvoraussetzung für die Wirkung der Akupunktur, in diesem Fall gemessen als Senkung der Herzfrequenz, betrachtet werden. Weiters könnte man annehmen, dass der blaue (violette) Laser, als



Stimulationsmethode mit größter Intensität der Reizwahrnehmung, dem roten Laser in seiner Effektivität generell überlegen ist.

Natürlich bleibt die Frage zu beantworten, warum nicht alle 24 Probandinnen/en mit einer Herzfrequenzsenkung auf die Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht reagiert haben. Zusätzlich zum DeQi-Gefühl, könnte dabei der Beobachtungszeitraum eine Rolle spielen. Wie bereits im Kapitel "Akupunktur und Herzfrequenzvariabilität" beschrieben, wurde während der Reizung eines Akupunkturpunktes häufig zuerst eine Sympathikusaktivierung und erst verzögert eine Senkung der Herzfrequenz beobachtet.<sup>53,54</sup> Die volle Ausprägung der Herzfrequenzsenkung wurde dabei beispielsweise nach 25-minütiger Stimulation des Punktes "Dickdarm 4" (Hegu) erst am Ende einer 60-minütigen Beobachtungsphase ohne jegliche Stimulation erreicht.<sup>53</sup> Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Stimulation eines Punktes primär zu einer Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus führt, wobei die Sympathikusaktivierung endet, sobald die Stimulation des Punktes eingestellt wird, während die Parasympathikusaktivierung länger anhält. Somit kommt es erst nach dem Ende der Stimulationsphase zu einem relativen Überwiegen der vagalen kardialen Einflüsse und somit zur Senkung der Herzfrequenz.<sup>53,63</sup>

Überträgt man diese Theorie auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie, so wurde der Beobachtungszeitraum im Anschluss an die 10-minütige Stimulationsphase mit fünf Minuten eventuell zu kurz gewählt, sodass längerfristige Wirkungen der Stimulation mittels blauem (violetter) Laserlicht bei einigen Probandinnen/en möglicherweise erst später auftraten und somit erst außerhalb des erfassten Messzykluses ein signifikantes Ausmaß erreichten. Jedenfalls war der Effekt bei jenen 15 Probandinnen/en, bei denen eine Senkung der Herzfrequenz in Assoziation mit dem blauen (violetten) Laserlicht auftrat, erst nach Beendigung der Stimulation am stärksten, wodurch die Theorie gestützt wird, dass manche Effekte der Akupunktur verzögert auftreten. In weiteren Untersuchungen, welche sich mit der Beeinflussung des vegetativen Nervensystems durch Akupunktur beschäftigen, sollte daher auf eine ausreichende Dauer der Beobachtung nach erfolgter Stimulation geachtet werden, um auch verzögerte Effekte in die Auswertung der Ergebnisse mit einbeziehen zu können.

In diesem Zusammenhang ist es vielleicht interessant zu erwähnen, dass einige der Probandinnen/en von sich aus retrospektiv berichteten, dass sie am Tag nach der Untersuchung besonders entspannt und ausgeglichen gewesen wären und sich gleichzeitig ausgesprochen "fit" gefühlt hätten. Ähnliche Eindrücke waren bereits im Rahmen der

Pilotstudie, dort jedoch noch während der Messungen, angeführt worden.<sup>50</sup> Die subjektiven Wahrnehmungen von Entspannung, Ausgeglichenheit und körperlicher Fitness könnten zentrale Wirkungen der Stimulation von "Neiguan" widerspiegeln, welche entsprechend der Aussage der eben genannten Probandinnen/en weit über die Dauer des Experimentes hinaus andauert hätten. Da diese Eindrücke jedoch nicht prospektiv erhoben wurden, eine Zuordnung zu einer spezifischen Stimulationsmethode nicht möglich ist und auch eine gewisse Beeinflussung der Probandinnen/en durch ihre subjektive Erwartungshaltung nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine objektive Beurteilung potentieller Zusammenhänge nicht möglich.

Eine genauere Untersuchung der kurzfristigen und langfristigen Effekte der Stimulation von "Neiguan" auf das subjektive Befinden der Probandinnen/en könnte jedoch ein interessantes Forschungsgebiet für zukünftige Studien darstellen, vor allem da die beruhigende und angstlösende Wirkung von "Neiguan" mit der zentralen Modulation vegetativer Funktionen in Zusammenhang gebracht wird, wobei auch in diesem Kontext eine über die Dauer der Stimulation hinausreichende punktspezifische Wirkung beschrieben wurde.<sup>64</sup>

Wie in den Kapiteln "Herzratenvariabilität und Akupunktur" und "Forschungsergebnisse zur Wirkung von 'Neiguan'" bereits ausgeführt, gibt es Hinweise für eine positive Wirkung der Akupunktur auf die sympathikovagale Balance, welche sich durch eine Zunahme der hochfrequenten gegenüber den niederfrequenten HRV-Anteilen auszeichnet.<sup>51-57</sup> Bei der Auswertung der Studiendaten der vorliegenden Diplomarbeit konnten jedoch für die Gesamtgruppe keine signifikanten Veränderungen der HRV, gemessen als TP und LF/HF-Verhältnis, nach Stimulation des Punktes "Neiguan" nachgewiesen werden.

Die Autoren einer ähnlichen Studie, bei der nach einseitiger Stimulation von "Neiguan" mit rotem und infrarotem Laserlicht ebenfalls keine signifikante Veränderung der HRV-Parameter auftrat, gaben als mögliche Erklärung eine interindividuell unterschiedliche optische Beschaffenheit der Haut und des Unterhautgewebes mit folglich variabel ausgeprägter Beeinträchtigung der Energieübertragung zum Akupunkturpunkt an.<sup>49</sup> Diese Möglichkeit kann durchaus in Betracht gezogen werden, erscheint hier jedoch insofern nicht als plausibler Erklärungsansatz, als in zahlreichen Studien mit denselben technischen Voraussetzungen (LASERneedle® System) sehr wohl signifikante Ergebnisse erzielt worden sind.<sup>30,36-38</sup> Darüber hinaus kann man alleine aufgrund der Herzfrequenzsenkung bei 15 der 24 Probandinnen/en und der meist starken DeQi-Wahrnehmung zumindest beim

blauen (violetten) Laser von einer ausreichenden Stimulation des Akupunkturpunktes ausgehen.

Ein anderer Erklärungsansatz für die fehlende Signifikanz der HRV-Veränderung wäre eine interindividuell unterschiedliche Reaktion auf die Stimulation von "Neiguan". So wurde beispielsweise bezüglich der Beeinflussung des Blutdruckes postuliert, dass die Stimulation von "Neiguan" bei hypertensiven Personen zu einer Senkung und bei hypotensiven Personen zu einer Erhöhung des Blutdruckes führt.<sup>45</sup> Eine vom funktionellen Ausgangszustand der Probandinnen/en abhängige Reaktion auf die Punktstimulation wäre in ähnlicher Weise durchaus auch für die Herzfrequenz und die erhobenen HRV-Parameter denkbar. Diesbezüglich könnte unter anderem der Erschöpfungszustand zu Beginn der Messungen eine entscheidende Rolle spielen, da der modulierende Effekt der Akupunktur scheinbar nicht nur von der Wirkung des untersuchten Punktes, sondern auch vom Grad der Müdigkeit der/des Probandin/en abhängt, wobei bei gestressten und erschöpften Probandinnen/en eine stärkere Akupunkturwirkung zu erwarten wäre.<sup>57</sup> In zukünftigen Studien könnten Erschöpfungszustand und psychosoziale Stressoren vor Beginn der Studie erfasst werden, um eine etwaige Beeinflussung der HRV-Parameter und der punktspezifischen Wirkung erheben zu können.

Das Kollektiv der Probandinnen/en zeichnete sich vor allem bezüglich der Gesamtvariabilität durch eine enorme Streuung der Ausgangswerte aus, sodass alleine aufgrund dieser ausgeprägten Schwankungsbreite ein Nachweis von signifikanten Veränderungen erschwert wird. Um diese Problematik in zukünftigen Studien zu vermeiden könnte einerseits eine strengere Selektion, andererseits eine Stratifizierung der Probandinnen/en anhand der Gesamtvariabilität erfolgen, was wiederum ein größeres Kollektiv voraussetzen würde.

In einem Review, der sich mit den Effekten der Akupunktur auf die HRV auseinandersetzte, wurde in den Raum gestellt, dass generell nur unter pathologischen Bedingungen mit einer signifikanten Beeinflussung der HRV-Parameter zu rechnen ist und daher ganz allgemein keine positiven Ergebnisse an einem gesunden Probandinnen/en-Kollektiv nachgewiesen werden können.<sup>51</sup>

Der Begriff der Pathologie könnte vor allem im Kontext der TCM differenziert betrachtet werden und im Sinne einer gestörten Balance interpretiert werden. Verfolgt man diesen Gedanken weiter, wäre es wiederum denkbar, dass ein bestimmter Wert für ein Individuum

relativ zu seinem persönlichen Idealwert bereits erhöht ist, während derselbe Absolutwert wiederum bei einer anderen Person relativ zu ihrem individuellen Idealwert erniedrigt ist. Dementsprechend würde die Stimulation von "Neiguan", der traditionellen Vorstellung entsprechend, bei diesen eben beschriebenen Personen zu einer diametral entgegengesetzten Wirkung führen, sodass folglich im Mittel keine signifikante Veränderung der HRV nachweisbar wäre. Dieses Phänomen könnte in künftigen Studien anhand von mehrmaligen Untersuchungen derselben/desselden Probandin/Probanden analysiert werden.

Bei der Auswertung der Blutdruckwerte, welche zusätzlich zur kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung erhoben wurden, wurde eine signifikante Blutdrucksenkung während der Placebo-Phase festgestellt. Dieses unerwartete Ergebnis lässt sich am ehesten darauf zurückführen, dass die Messung ohne Laserstimulation als erster Messzyklus durchgeführt wurde. Die Blutdrucksenkung entspricht daher am ehesten einem "zur Ruhe kommen" der Probandinnen/en durch die entspannte Körperposition im Liegen und die verminderte Wahrnehmung visueller Reize durch die blickdichte Brille. Obwohl genau aus diesem Grund auf eine Ruhephase vor dem Beginn der eigentlichen Messungen geachtet wurde, dürfte diese mit etwa 10 Minuten zu kurz bemessen worden sein, sodass die Probandinnen/en zu Beginn der Placebomessung noch keine vollständige Entspannung erreicht hatten. Bei zukünftigen Untersuchungen sollte daher unbedingt eine ausreichende Ruhephase von etwa 30 Minuten vor Beginn der Messungen eingehalten werden, in der die Probandinnen/en bereits eine entspannte Position mit geschlossenen Augen einnehmen, um eine Verfälschung der erhobenen Daten, insbesondere der Blutdruckwerte, zu verhindern.

## **4.1 Konklusionen**

Die Stimulation des Akupunkturpunktes “Neiguan“ bewirkte in der Gesamtgruppe keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz und ihrer Variabilität. Auch separat durchgeführte Analysen in Hinblick auf geschlechtsspezifische Effekte oder Leistungsfähigkeit erbrachten keine signifikanten Unterschiede.

Bei jenen 15 Probandinnen/en, bei denen eine Herzfrequenzsenkung nach Stimulation mit blauem (violetter) Laserlicht auftrat, führte der rote Laser zu keiner signifikanten Veränderung der Herzfrequenz, sodass man davon ausgehen kann, dass ausschließlich der blaue (violette) Laser eine Senkung der Herzfrequenz induzieren kann.

Das DeQi-Gefühl, welches während der Stimulation mit 405 nm Laserlicht wesentlich häufiger und intensiver wahrgenommen wurde, könnte eine entscheidende Rolle für die Wirkung der Laserakupunktur spielen.

Wahrscheinlich ist die Reaktion auf Akupunktur interindividuell unterschiedlich und hängt insbesondere vom vorbestehenden funktionellen Status der/des Probandin/en ab. Um aussagekräftige Werte zu erhalten, sollten daher möglichst viele Einflussfaktoren prospektiv erfasst werden, um Gruppen mit verschiedener Ausgangssituation hinsichtlich unterschiedlicher Effekte vergleichen zu können. Außerdem wäre eine mehrmalige Untersuchung der einzelnen Probandinnen/en unter exakt gleichen Bedingungen sinnvoll, um reproduzierbare individuelle Ergebnisse nachzuweisen.

Um aussagekräftige, valide Werte zu erhalten sollte auf eine ausreichende Ruhephase vor Beginn der Messungen und einen adäquaten Beobachtungszeitraum nach Ende der Stimulationsphasen geachtet werden.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Klinke R, Bauer C. Physiologie. 5th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.
- (2) Eller-Berndl D. Herzratenvariabilität. Wien: Verlagshaus der Ärzte GmbH; 2010.
- (3) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- (4) Wang Shu-He, Yang Shou-Zhong, Flaws B, editor. The pulse classic. A translation of the Mai Jing. Boulder: Blue Poppy Press; 1997. p. 259.
- (5) Wenckebach KF, Winterberg H. Die unregelmässige Herztätigkeit. Leipzig: Engelmann; 1927.
- (6) Wilhelmson B. Die Schwankungen der Pulsfrequenz bei Belastung des Herzens. *Z exper Med* 1932;85:248-61.
- (7) Hon EH, Lee MD. Electronic evaluation of the fetal heart rate: patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:814-26.
- (8) Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285:916-8.
- (9) Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-3.
- (10) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
- (11) Löllgen H. Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik: Herzfrequenzvariabilität. *Dtsch Arztebl* 1999;96:2029-32.
- (12) Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:H151-3.
- (13) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.

- (14) Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990;258:H967-76.
- (15) Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90:1826-31.
- (16) Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010;141:122-31.
- (17) Hottenrott K. 4. Internationales Symposium Herzfrequenzvariabilität am 1. November 2008 in Halle/Saale - Abstracts. *Dtsch Z Sportmed* 2009;60:17-30.
- (18) Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ Jr, Sorlie P, Heiss G. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Cardiol* 1995;76:906-12.
- (19) Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, Barthélémy JC, Tschopp JM, Roche F et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace* 2006;8:521-9.
- (20) Silvetti MS, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *Int J Cardiol* 2001;81:169-74.
- (21) Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:593–601.
- (22) Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers: Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998;19:1334–41.
- (23) Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* 2003;42:1106-11.
- (24) Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998;32:293-7.
- (25) Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86:309-12.

- (26) Monda M, Viggiano A, Vicidomini C, Viggiano A, Iannaccone T, Tafuri D, De Luca B. Espresso coffee increases parasympathetic activity in young, healthy people. *Nutr Neurosci* 2009;12:43-8.
- (27) Agelink MW, Sanner D, Eich H, Pach J, Bertling R, Lemmer W, Klieser E, Lehmann E. Beeinflusst Akupunktur die autonom kardiale Regulation bei Patienten mit leichten depressiven Episoden oder Angststörungen. *Fortschr Neurol Psychiat* 2003;71:141-9.
- (28) Stux G, Stiller N, Berman B, Pomeranz B. Akupunktur. Lehrbuch und Atlas. 7th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
- (29) Stör W, Irnich D. Akupunktur: Grundlagen, Praxis und Evidenz. *Schmerz* 2009;23:405-18.
- (30) Litscher G, Schikora D. Lasernadel-Akupunktur. Wissenschaft und Praxis. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2004.
- (31) Focks C, Hillenbrand N. Leitfaden. Chinesische Medizin. 5th ed. München: Elsevier; 2006.
- (32) Manheimer E, Wieland S, Kimbrough E, Cheng K, Berman BM. Evidence from the Cochrane Collaboration for Traditional Chinese Medicine therapies. *J Altern Complement Med* 2009;15:1001-14.
- (33) Bäcker M, Gareus I, Knoblauch NTM, Michalsen A, Dobos GJ. Akupunktur in der Schmerztherapie: Hypothese zu adaptiven Prozessen. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004;11:335-45.
- (34) Liu XG, Morton CR, Azkue JJ, Zimmermann M, Sandkühler J. Long-term depression of C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A delta-fibres in the adult rat. *Eur J Neurosci* 1998;10:3069-75.
- (35) Irnich D, Beyer A. Neurobiologische Grundlagen der Akupunkturanalgesie. *Schmerz* 2002;16:93-102.
- (36) Litscher G. High-tech laser acupuncture is Chinese medicine. *Medical Acupuncture* 2008;20:245-54.
- (37) Schikora D. Laserneedle acupuncture: a critical review and recent results. *Medical Acupuncture* 2008;20:37-42.
- (38) Litscher G. Modernization of traditional acupuncture using multimodal computer-based high-tech methods: recent results of blue laser and teleacupuncture from the Medical University of Graz. *J Acupunct Meridian Stud* 2009;2:202-9.



- (39) Streitberger K, Eichenberger U, Schneider A, Witte S, Greher M. Ultrasound measurements of the distance between acupuncture needle tip at P6 and the median nerve. *J Altern Complement Med* 2007;13:585-91.
- (40) Lee A, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD003281.
- (41) Shiotani A, Tatewaki M, Hoshino E, Takahashi T. Effects of electroacupuncture on gastric myoelectrical activity in healthy humans. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:293-8.
- (42) Wang C, Zhou DF, Shuai XW, Liu JX, Xie PY. Effects and mechanisms of electroacupuncture at PC6 on frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation in cats. *World J Gastroenterol* 2007;13:4873-80.
- (43) Kim H, Park HJ, Han SM, Hahm DH, Lee HJ, Kim KS, Shim I. The effects of acupuncture stimulation at PC6 (Neiguan) on chronic mild stress-induced biochemical and behavioral responses. *Neurosci Lett* 2009;460:56-60.
- (44) Kim H, Park HJ, Shim HS, Han SM, Hahm DH, Lee H, Shim I. The effects of acupuncture (PC6) on chronic mild stress-induced memory loss. *Neurosci Lett* 2011;488:225-8.
- (45) Chang S, Chao WL, Chiang MJ, Li SJ, Lu YT, Ma CM, et al. Effects of acupuncture at Neiguan (PC 6) of the pericardial meridian on blood pressure and heart rate variability. *Chin J Physiol* 2008;51:167-77.
- (46) Wu JH, Chen HY, Chang YJ, Wu HC, Chang WD, Chu YJ, Jiang JA. Study of autonomic nervous activity of night shift workers treated with laser acupuncture. *Photomed Laser Surg* 2009;27:273-9.
- (47) Hausmann B. Veränderungen der Herzratenvariabilität (HRV) während Low Level Lasernadelakupunktur: Placebokontrollierte Studie an 19 herzgesunden Probanden. *DZA* 2008;51:17-23.
- (48) Huang ST, Chen GY, Lo HM, Lin JG, Lee YS, Kuo CD. Increase in the vagal modulation by acupuncture at neiguan point in the healthy subjects. *Am J Chin Med* 2005;33:157-64.
- (49) Hübscher M, Vogt L, Banzer W. Laser needle acupuncture at Neiguan (PC6) does not mediate heart rate variability in young, healthy men. *Photomed Laser Surg* 2007;25:21-5.
- (50) Litscher G, Xie Z, Wang L, Gaischek I. Blue 405 nm laser light mediates heart rate - investigations at the acupoint Neiguan (Pe.6) in Chinese adults. *North Am J Med Sci* 2009;1:226-31.
- (51) Lee S, Lee MS, Choi JY, Lee SW, Jeong SY, Ernst E. Acupuncture and heart rate variability: a systematic review. *Auton Neurosci* 2010;155:5-13.

- (52) Litscher G. Bioengineering assessment of acupuncture, part 7: heart rate variability. *Crit Rev Biomed Eng* 2007;35:183-95.
- (53) Haker E, Egekvist H, Bjerring P. Effect of sensory stimulation (acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects. *J Auton Nerv Syst* 2000;79:52-9.
- (54) Streitberger K, Steppan J, Maier C, Hill H, Backs J, Plaschke K. Effects of verum acupuncture compared to placebo acupuncture on quantitative EEG and heart rate variability in healthy volunteers. *J Altern Complement Med* 2008;14:505-13.
- (55) Nishijo K, Mori H, Yosikawa K, Yazawa K. Decreased heart rate by acupuncture stimulation in humans via facilitation of cardiac vagal activity and suppression of cardiac sympathetic nerve. *Neurosci Lett* 1997;227:165-8.
- (56) Arai YC, Ushida T, Matsubara T, Shimo K, Ito H, Sato Y, Wakao Y, Komatsu T. The influence of acupuncture at extra 1 acupuncture point on the spectral entropy of the EEG and the LF/HF ratio of heart rate variability. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;[Epub ahead of print].
- (57) Li Z, Wang C, Mak AF, Chow DH. Effects of acupuncture on heart rate variability in normal subjects under fatigue and non-fatigue state. *Eur J Appl Physiol* 2005;94:633-40.
- (58) Weber M. Nadeln aus Licht: Vorstellung einer neuen Therapiemethode. *DZA* 2005;48:24-32.
- (59) Litscher G, Wang L, Xie Z, Gaischek. Blauer Laser in der Akupunktur: ein erster Review Report. *Schweiz Z Ganzheitsmed* 2010;22:167-170.
- (60) Wang L, Litscher G. Modern technology for acupuncture research: A short review from the Medical University of Graz. *Chinese Medicine* 2010;1:59-62.
- (61) Kong J, Gollub R, Huang T, Polich G, Napadow V, Hui K et al. Acupuncture de qi, from qualitative history to quantitative measurement. *J Altern Complement Med* 2007;13:1059-70.
- (62) Hui KK, Nixon EE, Vangel MG, Liu J, Marina O, Napadow V et al. Characterization of the "deqi" response in acupuncture. *BMC Complement Altern Med* 2007;7:33.
- (63) Sandberg M, Lundeborg T, Lindberg LG, Gerdle B. Effects of acupuncture on skin and muscle blood flow in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:114-9.
- (64) Bai L, Yan H, Li L, Qin W, Chen P, Liu P et al. Neural specificity of acupuncture stimulation at pericardium 6: evidence from an FMRI study. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:71-7.