

Diplomarbeit

„Positive Beeinflussung antiinflammatorischer Prozesse durch die Akupunktur unter Berücksichtigung der neurohumoralen Pathophysiologie“

eingereicht von

Ronald Schmidt

Geburtsdatum: 06.04.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Stronach Forschungseinheit für komplementäre und integrative Lasermedizin und TCM-Forschungszentrum Graz

unter der Anleitung von

Gerhard Litscher, Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Dr.scient.med.

und

Lu Wang, Priv.-Doz. Dr.med.univ.

erschienen im Jahr

2013

Ort, Datum

Unterschrift

Abstract

Every single day our immune system has to fend off an enormous number of exogenous noxas. It keeps the pro- and anti inflammatory factors in good balance to take proper care of the invaders. But the system can lose its stability and overreact against its own cells, causing an autoimmune disease. Until today the only cure is a consequent therapy with long term medication with severe side effects. The consuming patients require new alternative treatments. Traditional Chinese Medicine could represent such an alternative with acupuncture.

For this diploma thesis the online database pubmed was used to search with the variables “*acupuncture, antiinflammation, prevention*” for the latest research in this field. The manifold findings show that a lot of studies have found a positive anti inflammatory effect in which multiple pathophysiological pathways are involved. The only similarity of the pathways consists in the activation of endogenous processes which have no side effects. The sorted literature analysis displayed nine main anti inflammatory pathways which were induced by acupuncture. Three of them convinced the most in their effects and thus should be used for further investigations in research:

The parasympathetic influence is described by the “*cholinergic antiinflammatory pathway*”. Mental relaxation and acupuncture increase the vagus nerve activity which is followed by an extensive acetylcholine secretion. In the follow up the immune cell receptors are again responsible for performing the appropriate answer.

The Hypothalamus-Hypophysis-Adrenal-Axis is one of the most important pathways and leads to secretion of cortisol, which is the best known anti inflammatory hormone and drug. Defined acupuncture therapy could activate this axis and arrange adequate endogenous cortisol blood levels.

Beside acetylcholine and cortisol also catecholamines, serotonin and opioids could be boosted by acupuncture and interact with immune cell receptors which ends in an anti inflammatory action.

The known roots of all named pathways are in the brain. But the signaling pathway from the needle insertion to the brain and the intracerebral processing remains unknown. Hypotheses describe for example an „immunological homunculus“ or an „immunological sixth sense“.

Also unexplored is the theory of the Yin Yang balance in the human body, which causes in our society a Yin deficiency. This is associated with a parasympathetic deficiency which leads to an increase of autoimmune diseases. Because of that every successful acupuncture therapy needs a distinguished evaluation of the Yin Yang status. This fact must be considered in further research.

Traditional Chinese Medicine is a holistic medicine which examines the whole body. Only if new projects follow these aspects the combination of western research and Chinese medicine could fulfill the slogan of the Medical University of Graz, *Salus aegroti suprema lex* (to heal the sick, be highest law), to the fullest.

Gliederungsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Ziel und Aufbau	2
2.1. Fragestellung	2
2.2. Aufbau	3
2.3. Methodisches Vorgehen	5
3. Definition	6
3.1. Akupunktur - Ein Zweig der Traditionellen Chinesischen Medizin	6
3.1.1. Das Wesen der Traditionellen Chinesischen Medizin	6
3.1.2. Die Akupunktur im westlichen Gesundheitssystem	7
3.1.3. Was ist eine Entzündung und wie wird sie aus Sicht der TCM therapiert?	8
3.2. Entzündung - Das labile Gleichgewicht	11
3.2.1. Entstehung, Ablauf und Ziel	11
3.2.2. Angeborenes unspezifisches Immunsystem	12
3.2.3. Erworbenes spezifisches Immunsystem	13
3.2.4. Endogene antiinflammatorische Prozesse	14
3.2.5. Exogene antiinflammatorische Prozesse	15
3.2.6. Krankheitsbilder der Entzündungsdysregulation	16
3.2.7. Zytokine	17
3.2.8. Warum werden andere Wege der Therapie benötigt?	19
4. Studienanalyse	20
4.1. Parasympathikus – „Cholinergic-Anti-inflammatory-Pathway“	21
Kurzdiskussion	23
4.2. Parasympathikus – Akupunktur und der „Cholinergic-Anti-inflammatory-Pathway“	25
Kurzdiskussion	26
4.3. Sympathikus	28
Kurzdiskussion	29
4.4. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	31
Kurzdiskussion	34
4.5. Opioide und Serotonin	36
Kurzdiskussion	37
4.6. Neuropeptide - CGRP und Substanz P	39
Kurzdiskussion	41
4.7. Homöostase der T-Helferzellen	43
Kurzdiskussion	44
4.8. Rheumatischer Formenkreis	46
Kurzdiskussion	46
4.9. Gehirn - „The Sixth Sense“ und „Immunologischer Homunculus“	48
Kurzdiskussion	49
5. Schlussdiskussion	51
5.1. Antiinflammatorische Akupunktur	51
5.2. Studienmodalitäten	53
5.3. Antiinflammatorische Signalwege	54

6. Zusammenfassung.....	56
7. Glossar	58
8. Abkürzungsverzeichnis	59
9. Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis	61
10. Quellenangabe	62

1. Einleitung

Jeden Tag ist unser Organismus einer Vielzahl von Mikroorganismen, chemischen und physikalischen Einflussfaktoren ausgesetzt. Für eine erfolgreiche Abwehr dieser Noxen ist das Immunsystem von immenser Bedeutung. Allein durch die Einleitung, Regulierung und Beendigung einer Entzündungsreaktion kann unser Körper in einem gesunden Zustand gehalten werden (Böcker & Aguzzi, 2008).

Das System basiert auf einer Homöostase, die aber schnell in ein Ungleichgewicht kippen kann, sodass eine Hypo- oder Hypersensibilität entsteht (Sousa et al., 2013). Immer mehr Menschen erkranken an einer Hypersensibilität, die mit teuren und nebenwirkungsreichen Medikamenten behandelt werden muss (Ärzte Zeitung, 2006). Warum die Prävalenz zunimmt ist weitgehend unklar. Spekulationen reichen von veränderten Nahrungsgewohnheiten (Johnson et al., 2012), über Reduzierung von UV-Exposition (Schwalfenberg, 2012) bis zur Stresserhöhung (Rohleder, 2012).

Gerade Letzteres lässt sich in Verbindung mit der Philosophie der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) bringen. In einem gesunden Organismus sind die beiden Hälften Yin und Yang im Gleichgewicht (Reininger et al., 2008). Stress entspricht hierbei dem Yang und zu viel Yang führt zu einer Steigerung der Entzündungsreaktion. Dieses Postulat könnte die Wirkungsweise der antiinflammatorischen Akupunktur erläutern, welche durch die Herstellung einer Homöostase sowohl eine Hypo- als auch eine Hypersensibilität des Immunsystems ausgleicht. Der Yin-Yang-Ausgleich ist eine philosophische Theorie. Ein manifester Zusammenhang kann jedoch durch westlich orientierte Studien bewiesen werden.

2. Ziel und Aufbau

2.1. Fragestellung

Die vorliegende Diplomarbeit soll zu einem tieferliegenden Verständnis der antiinflammatorischen Wirkungsmechanismen der Akupunktur beitragen. Dabei werden wichtige neurohumorale Signalwege aufgezeigt und Einflussgrößen hervorgehoben, die in direkter Verbindung zum Immunsystem stehen, um somit ein möglichst komplettes Bild des aktuellen Forschungsstands wiederzugeben. Die Wissensbasis hierfür stellt die Literaturrecherche mit der *pubmed* Datenbank dar.

Nicht nur im asiatischen Raum wird auf dem Gebiet der TCM intensiv geforscht. Auf der gesamten Welt wird mit unterschiedlichsten Apparaturen und Messgrößen die Akupunktur analysiert. Dabei zeichnen sich vielfältige Herangehensweisen aber auch Nachweislücken und fehlerhafte Experimente ab. Dementsprechend ist ein weiteres Ziel die Darstellung neuerer Forschungsansätze der antiinflammatorischen Akupunktur. Außerdem kann die Analyse der unterschiedlichsten Apparaturen und Messgrößen zur Verbesserung der zukünftigen Experimente genutzt werden, um empirische und valide Ergebnisse zu liefern.

2.2. Aufbau

Zu einem besseren Verständnis werden unter dem Punkt Definition die beiden Suchvariablen „*Akupunktur*“ und „*Entzündung*“ beschrieben.

Im Definitionsabschnitt der **Akupunktur** werden die funktionellen und philosophischen Eigenschaften der TCM dargestellt, sodass Yin-Yang, Qifluss, Homöostase und Meridiane keine fremden Begriffe mehr sein werden. Zudem wird auf die Relevanz der Akupunkturforschung für die moderne Medizin eingegangen, indem bereits fest etablierte Therapiekonzepte vorgestellt werden. Im Anschluss erfolgt eine kurze Erläuterung der pathologischen Entzündungsprozesse, die aus Sicht der TCM wirken.

Der Definitionsabschnitt der **Entzündung** erläutert die wichtigsten Begrifflichkeiten. Darüber hinaus werden Aufgaben der Reaktion und ausgewählte Zytokine beschrieben. Es folgt eine Einführung in die angeborene und erworbene Immunabwehr, die einmal aktiviert auch wieder gedrosselt werden muss, sodass passend zum Thema bekannte antiinflammatorische Prozesse exogener und endogener Natur aufgelistet werden. In einem letzten Abschnitt wird die Bedeutung neuer antientzündlicher Therapiekonzepte dargestellt.

Die **Studienanalyse** entspricht dem Hauptteil der Diplomarbeit, in der die verschiedenen Studien und Reviews zum Diplomarbeitsthema „*Positive Beeinflussung antiinflammatorischer Prozesse durch die Akupunktur unter Berücksichtigung der neurohumoralen Pathophysiologie*“ in übersichtlicher Form dargestellt werden. Dabei ergeben sich neun Themenkomplexe. Aus der großen Anzahl lässt sich schließen, wie viele verschiedene Wege möglicher Akupunkturmechanismen existieren. Alle Wege sind dabei untereinander vernetzt, dennoch war es angebracht, diese zu trennen und soweit wie möglich einzeln darzustellen. Die Abschnitte 1, 3, 4, 5, 6 und 9 thematisieren die Postulate über die Hauptwege der antiinflammatorischen Akupunktur, wobei hingegen die Abschnitte 2, 7 und 8 viel stärker auf die eigentlichen veränderbaren Entzündungsparameter eingehen. Innerhalb der Themenkomplexe erfolgt eine chronologische Reihung der Studien, sodass eine Entwicklung der Ergebnisse bis zum aktuellen Wissensstand gezeigt werden kann. Hierdurch können auch eventuelle Folgefehler der Forschung aufgedeckt werden. Jeder Themenkomplex spiegelt dabei nicht alle vorhandenen Studien wider. Es wurde versucht, die richtungsweisenden Experimente hervorzuheben beziehungsweise, wenn dies nicht möglich war, die vielen

experimentellen Sackgassen aufzuzeigen. Unterstützung erhält die Anschaulichkeit dieses Abschnitts durch die Einbindung von Grafiken der Wirkungswege.

Bei der Erstellung des Hauptteils sind unmittelbar während des Schreibens zahlreiche Kritikpunkte aufgefallen. So konnten verschiedenste neue Forschungsansätze, innere Widersprüche und unvollständige Experimentanordnungen in den Studien aufgedeckt werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde entschieden, jeden Themenkomplex direkt im Anschluss in einer **Kurzdiskussion** zu analysieren. Würden alle Anmerkungen in eine abschließende Diskussion einfließen, würde dies für den Leser zu einem unzumutbaren Quellen-Text-Diskussionsabgleich führen. Dabei ist anzumerken, dass jede Diskussion nur eine Widerspiegelung der eigenen Meinung ist. Um die Hypothesen zu verifizieren, bedarf es weiterer Studien.

Statt wie üblich alle Quellenangaben im „*Vancouver Style*“ darzustellen, wurde die Entscheidung getroffen, den „*Scandinavian Journal of Medicine Style*“ zu verwenden. Dadurch können Autoren und Publikationsjahre ohne aufwändiges Nachblättern direkt mitverfolgt werden. Dieser Zitationsstil gestaltet die Nachrecherche der Literatur aus Sicht des Autors schneller.

Ergänzend zu den Kurzdiskussionen erfolgt in dieser Diplomarbeit eine abrundende **Schlussdiskussion**. In dieser werden jedoch nicht die einzelnen Studien kritisch betrachtet, sondern Gedanken genereller Natur zu antiinflammatorischer Akupunktur, Signalwegen und Studienmodalitäten erläutert.

2.3. Methodisches Vorgehen

Eine systematische Übersichtsarbeit soll den aktuellen Forschungsstand wiedergeben. Dafür ist es nötig, möglichst viele wissenschaftliche Artikel zu dem Thema zu finden und strukturiert darzustellen. Für die Recherche wurde die Literaturdatenbank *pubmed* verwendet und für die Quellenangaben assistierte die Software *Citavi*.

Die erste Suchanfrage in *pubmed* mit den Begriffen „*acupuncture prevention antiinflammation*“ ergab elf Treffer. Diese beinhalteten Reviews, Patientenfälle und Tierstudien. Beim Durcharbeiten dieser elf Literaturquellen zeigte sich eine große Vielfalt der bereits analysierten antiinflammatorischen Wirkungswege der Akupunktur. Alle waren stark untereinander verbunden, sodass sich eine geordnete Darstellung schwierig gestaltete. Durch die Anwendung eines Mindmaps konnte ein Überblick verschafft und schnell Lücken in der Forschung aufgedeckt werden. Um die Wirkungswege genauer zu erläutern, mussten über 100 weitere Literaturquellen ergänzt werden, welche exemplarisch für den aktuellen Forschungsstand stehen. Nach mehreren Umstellungen des Mindmaps ergaben sich zusammengefasst schließlich neun Hauptthemenkomplexe.

Mit *Citavi* wurde das händisch erstellte Mindmap in den Computer übertragen. Sehr einfach und übersichtlich konnten hier alle Quellen eingefügt und eine Sortierung nach den Inhalten vorgenommen werden.

3. Definition

3.1. Akupunktur - Ein Zweig der Traditionellen Chinesischen Medizin

3.1.1. Das Wesen der Traditionellen Chinesischen Medizin

Das biopsychosoziale Modell ist das Leitmotiv des neuen Curriculums an der Medizinischen Universität Graz. Genau diese Kombination aus biologischen, psychologischen und sozialen Komponenten vereint die TCM in sich. Diese besteht aus den folgenden fünf Säulen: der chinesischen Heilkräuterlehre, der Akupunktur, der chinesischen Ernährungslehre, der Tuina Massage und der QiGong Technik (Al-Khafaji, 2010). Alle fünf Komponenten sind gleichberechtigt und wirken im gleichen Ausmaß auf den Menschen ein. Leider hat in unserer westlichen Welt bisher nur die Akupunktur einen medizinisch relevanten Stellenwert eingenommen. Die Lücken und Fortschritte der Akupunkturforschung auf dem Gebiet der entzündlichen Prozesse sollen in dieser Arbeit hervorgehoben werden. Dazu bedarf es einer Erläuterung des Wesens der TCM.

Alle Techniken der TCM beruhen auf den gleichen Basisprinzipien. Eines davon beschreibt die Homöostase des Menschen, welche im gesunden Körper durch äußere und innere Einflussfaktoren nicht aus dem Gleichgewicht gebracht werden kann. Der kranke Mensch erfährt durch einen pathogenen Faktor ein Ungleichgewicht, sodass die Homöostase zusammenbricht (Al-Khafaji, 2010). Ziel der TCM Therapie ist es, diese Balance wieder herzustellen. Das Konzept drückt sich in der chinesischen Philosophie mit Yin und Yang aus. Es beschreibt die Dualität des Lebens, welche sich zum Beispiel in Mann und Frau, Tag und Nacht, innen und außen darstellt. Das Yin-Yang-Symbol in *Abbildung 1* veranschaulicht die Harmonie, Homöostase, dieser zwei entgegengesetzten Größen (Silbernagl & Lang, 2009).

Das zweite wesentliche Prinzip beruht auf dem Qi, der Energie. Dieses fließt immer in allen Tieren, Pflanzen und Umwelt und ist gleichbedeutend mit dem Leben. Erfahrene chinesische Ärzte beschreiben eine zyklische Abfolge des Qi flusses auf definierten Leitungsbahnen, welche von der Körpermitte zu den Enden der Extremitäten und wieder zurück verlaufen. Die genaue Lokalisation der Bahnen wird durch die Meridiane beschrieben. Auf diesen sollen die circa 360 Akupunkturpunkte angeordnet sein (Pschyrembel & Bach, 2010).

Diese Punkte gilt es nun mit verschiedensten Stimulationstechniken zu beeinflussen. Dabei ist das Ziel wieder einen regelrechten Qi Fluss herzustellen, denn Stagnationen von Qi entlang des Körpers verursachen Krankheiten. Somit wird versucht, durch die richtige Kombination von Punkten einen geordneten Qi Fluss aufzubauen. Dieses Gleichgewicht muss dabei dem Yin-Yang-Prinzip entsprechen (Reininger et al., 2008). Die Stimulation der Punkte kann durch unterschiedlichste Techniken erfolgen. Es kann die Akupunkturnadel mittels elektrischen Stroms, Laser, Moxibution oder speziellen Stichtechniken beeinflusst werden. Dabei entwickelt jeder Akupunkteur seine individuelle Vorgehensweise (Stux & Sahn, 2007).

Für eine erfolgreiche Behandlung muss der Akupunkteur noch ein drittes Prinzip beherrschen. Die Fünf Elemente Theorie beschreibt den Zusammenhang verschiedener Noxen und Organsysteme untereinander. Hierdurch kann die eigentlich krankmachende Ursache von multimorbiden Patienten therapiert werden. Dies erlaubt, entgegen der westlichen Medizin, einen ganzheitlichen Ansatz (Hempfen & Brugger, 2009).

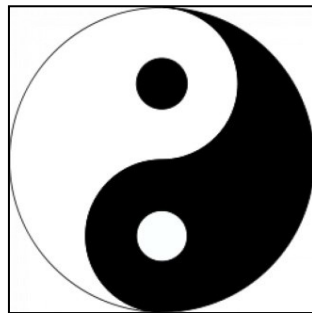


Abbildung 1: Yin-Yang-Symbol modifiziert nach (Reininger et al., 2008, Seite 39)

3.1.2. Die Akupunktur im westlichen Gesundheitssystem

In den verschiedensten Feldern der Medizin findet sich mittlerweile die TCM wieder. Eine über 3000 Jahre alte Technik aus dem asiatischen Raum hat somit auch in das westliche Gesundheitssystem Einzug gehalten (Robson, 2003). Nach dem Mittelalter brachten portugiesische Missionare die fernöstlichen Heilungspraktiken nach Europa (Unschuld, 1998). Wegbereiter einer ausgedehnten Etablierung in Europa waren schließlich Mediziner und Forscher wie Paul Nogier und Frank Bahr (Bahr & Strittmatter, 2010). Sie entwickelten die Ohrakupunktur und leiteten wichtige Forschungsarbeiten in die Wege, sodass auch einige

Kritiker der TCM überzeugt wurden. Im 21. Jahrhundert sind bereits zahlreiche TCM Techniken nicht mehr aus dem medizinischen Alltag wegzudenken.

Es wird zum Beispiel der Punkt Blase 67 in der Geburtshilfe zur Drehung des Embryos angewendet. Effektiv und schnell soll hierdurch die gefährliche Beckenendlage vor der Geburt abgewendet werden können (West, 2008).

Ein weiterer Ansatz wird bei postoperativer Nausea und Emesis verfolgt. In diesem Fall soll der Punkt Kreislauf 6 sogar besser gegen Übelkeit und Erbrechen wirken als die herkömmlichen Antiemetika (Lee & Fan, 2009).

Das größte Einsatzfeld liegt aber sicherlich in der Schmerztherapie. Aus einem Review ging hervor, dass Akupunktur effektiv in der Behandlung von Migräne, Nackenschmerzen, Spannungskopfschmerzen und peripherer Osteoarthritis ist (Lee & Ernst, 2011). Insbesondere Migränepatienten profitieren immens von der Behandlung, welche die gleiche Effektivität wie Medikamente aufweist, aber weniger Nebenwirkungen besitzt (Li et al., 2012). Nicht zuletzt aufgrund der guten Studienlage werden die Behandlungskosten für Kopf-, Wirbelsäulen- und Knieschmerzen mittlerweile in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen (Stux & Sahn, 2007).

Die Finanzierungsmoral der Krankenkassen zeigt die Bedeutung der evidenzbasierten Forschung. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die Akupunktur eine der anerkanntesten Methoden der alternativen Medizin. Auch zu den immunmodulatorischen Effekten existieren bereits zahlreiche Studien. Jedoch wurde aus diesen Ergebnissen noch keine klinische Schlussfolgerung gezogen.

3.1.3. Was ist eine Entzündung und wie wird sie aus Sicht der TCM therapiert?

Der folgende Abschnitt soll die relevanten anamnestischen Daten und Therapiekonzepte der TCM für Überreaktionen des Immunsystems aufzeigen. Dabei ist die individuell auf den Patienten abgestimmte Therapie der entscheidende Vorteil einer immunmodulatorischen Akupunktur gegenüber der medikamentösen Therapie (ÖGKA Skripten).

Die für die Erläuterungen nötigen Literaturnachweise werden durch Lerninhalte aus der Akupunkturausbildung an der Österreichischen Gesellschaft für Kontrollierte Akupunktur (ÖGKA) ergänzt.

Eine Entzündung ist eine generelle Schwäche des Abwehr-Qi und eines Yin-Yang-Ungleichgewichts. Wind, Kälte und Feuchtigkeit sind die pathogenen Einflüsse, die die Hypersensibilität oftmals auslösen oder verstärken. Eine Abwehr-Qi Schwäche kann durch Moxibustion oder tonisierende Stichtechnik des Milz/Pankreas- und Nieren-Meridians verbessert werden. In der angewandten Punktekombination werden Yin-Yang ausgleichende Aspekte berücksichtigt (Stux & Sahn, 2007).

Eine typische Krankheit für diese Schwäche und Einflussfaktoren ist die rheumatoide Arthritis. Hier beschreibt das *Bi Syndrom*, warum Kälte starke Schmerzen verursacht, die durch Wärme gelindert werden, wie Wind wandernde Schmerzen mit Bewegungseinschränkung auslösen kann und weshalb andauernde Schmerzen mit einem Trägheitsgefühl eine Feuchtigkeitsproblematik darstellen (Stux & Sahn, 2007).

Viele Allergien korrelieren mit dem Lungen-Meridian. Dieser ist hauptverantwortlich für die Haut und das Organ Lunge, sodass allergietypische Hautausschläge, Neurodermitis und Asthma hierüber behandelt werden können. Insbesondere bei Asthma muss eine Unterscheidung zwischen Fülle- und Schwächetyp getroffen werden. Füllestörungen beruhen auf Veränderungen der Asthmasymptome durch Wind und Kälte. Bei Schwächestörungen kann die Niere das Lungen Qi nicht mehr empfangen (Stux & Sahn, 2007).

Neben der Meridianbetrachtung existieren spezielle Akupunkturpunkte mit antiinflammatorischer Bedeutung. Zum Beispiel ist Leber 13 ein Punkt mit Acetylcholin (ACH) stimulierender Wirkung, Dreierwärmer 3 ist der Kortisolpunkt und Dreierwärmer 5 ist der Meisterpunkt des Immunsystems. Letzterer gleicht sowohl eine Über- als auch eine Unteraktivität des Immunsystems aus. Alle Entzündungspunkte sollen auf der linken Körperhälfte stärker wirksam sein als auf der rechten (ÖGKA Skripten).

Zahlreiche antientzündliche Kräutermischungen repräsentieren die wichtige chinesische Kräutermedizin. Weihrauch, Myrrhe und Teufelskrallen werden speziell bei rheumatoider Arthritis angewandt. Das *Shānghán lùn Prinzip* beschreibt, wie Entzündungen mit Schärfe aus dem Körper ausgetrieben werden. Außerdem soll eine Ernährungsumstellung bei Allergien eine deutliche Symptomreduktion hervorrufen. Als theoretischer Hintergrund wird eine Reinigung des Interstitiums von Transmitterstoffen vermutet (Li et al., 2003). Diese Reinigung wird auch in einer von Prof. Dorfer speziell entwickelten *Ost West Kur* erreicht. Die 20-tägige Kur soll den Körper in der ersten Phase entschlacken und in der zweiten Phase wieder aufbauen (Akupunkturzentrum Graz).

Nach einer ausführlichen Anamnese erhält jeder Patient unter Berücksichtigung der dargestellten Techniken sein individuelles Behandlungsschemata. Dadurch kann zum Beispiel

die Behandlung einer Birkenpollenallergie bei verschiedenen Patienten mit einer unterschiedlichen Punktekombinationen erfolgen.

3.2. Entzündung - Das labile Gleichgewicht

3.2.1. Entstehung, Ablauf und Ziel

Millionen verschiedener Faktoren beeinflussen jeden Tag den menschlichen Körper. Dabei können chemische und physikalische Reize, Mikroorganismen von außen und körpereigene Reize von innen einwirken. Infektionskrankheiten durch Mikroorganismen stellen den größten äußeren Teil dieser schädigenden Einflüsse dar. Damit diese abgewehrt werden können, hat die Natur ein komplexes System aufgebaut. Das Ziel des sogenannten Immunsystems ist es, die Noxe zu beseitigen und deren Folgen zu lindern.

Zur Durchführung dieser Aufgaben läuft im Körper ein Entzündungsprozess ab, der meist zwei parallel verlaufende Phasen hat (siehe *Abbildung 2*). Bei der lokalen Entzündung kommt es zu Durchblutungsstörungen, Permeabilitätsänderungen und Blutplasmaexsudation. Bei der systemischen Entzündungsreaktion wird die Leukozythese gefördert, die Produktion der Akute-Phase-Proteine gesteigert und der Stoffwechsel hochgefahren. Beide zusammen sind für die typischen Entzündungszeichen *Calor, Rubor, Dolor, Tumor* und *Functio laesa* verantwortlich. Der lateinische Ausdruck für Entzündung, *Inflammation* (Anzünden), beschreibt am besten alle fünf Qualitäten, die aus dieser Kombination resultieren (Böcker & Aguzzi, 2008).

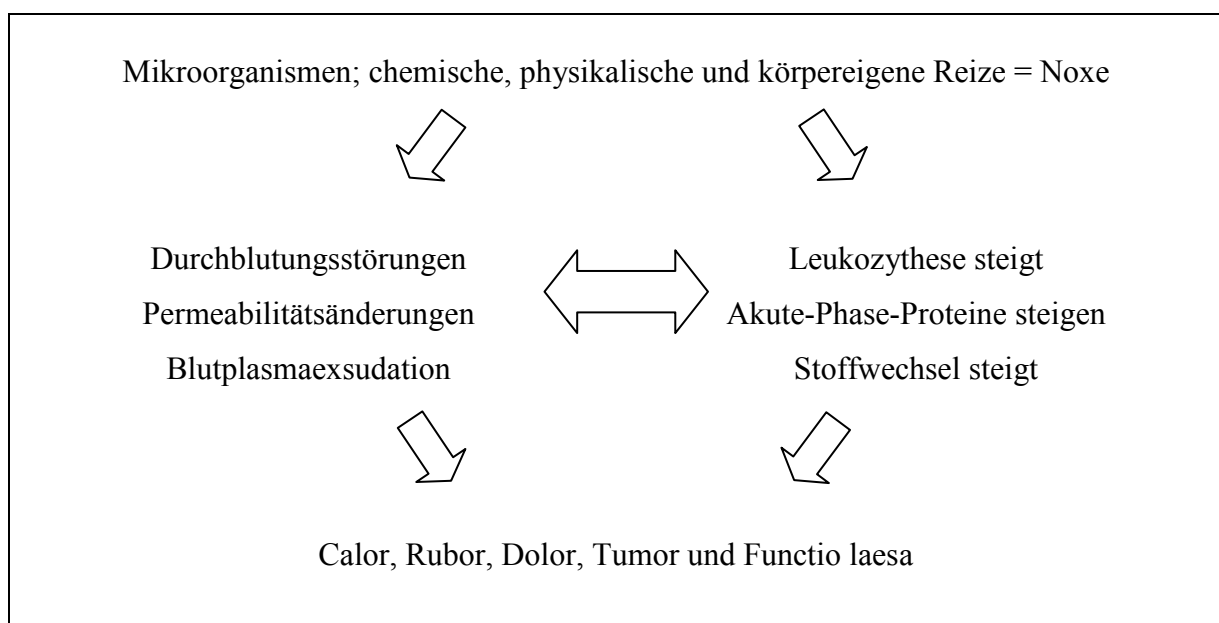


Abbildung 2: Überblick über lokale und systemische Entzündungsreaktion

Die Koordinierung aller inflammatorischen Abläufe erfolgt über Zellen und Botenstoffe. Es kann jede Zelle mit einer anderen über chemische Verbindungen in Kontakt treten, den Entzündungsprozess steuern und selbstregulatorisch agieren. Über diesen Mechanismus wird auch die kontrollierte Beendigung der Entzündung eingeleitet.

Es existiert eine Untergliederung in ein angeborenes unspezifisches und ein erworbenes spezifisches Immunsystem. Beide Systeme wirken über humorale und zelluläre Mechanismen, wobei diese im spezifischen Immunsystem an seltene Antigene (Keime) angepasst werden können. Hingegen unterliegt die unspezifische Abwehr einer Statik, welche lediglich Entzündungsreaktionen einleitet, herkömmliche Antigene eliminiert und entstandene Zelltrümmer beseitigt.

Das gesamte System kann aufgrund seiner Komplexität schnell aus dem Gleichgewicht geraten, welches die Entstehung von Immundefiziten und Autoimmunkrankheiten fördert (Janeway, 2002).

3.2.2. Angeborenes unspezifisches Immunsystem

Das angeborene Immunsystem stellt den Erstkontakt mit einem Keim her, leitet wichtige Entzündungsprozesse ein und versucht so weit wie möglich, den Keim eigenständig zu vernichten. Es kann durch Toll-like Rezeptoren an seinen Zellen auf Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP) reagieren. Die PAMPs sind spezielle Strukturen, die nur auf körperfremden Geweben vorkommen. Zudem existiert durch den Major Histocompatibility Complex (MHC) auch ein Schutz der körpereigenen Zellen. Alle körpereigenen Zellen weisen die MHC Moleküle auf ihren Membranen auf und können somit nicht vom Immunsystem angegriffen werden (Böcker & Aguzzi, 2008).

Die Faktoren des Komplementsystems, ein Teil der angeborenen humoralen Immunabwehr, sind immer im Blutplasma vorhanden. Sie erkennen Antigene an ihrem PAMPs oder Antigen-Antikörper-Komplexen und leiten eine Aktivierung der zellulären angeborenen Immunantwort ein (Böcker & Aguzzi, 2008).

Bei dieser wirken Granulozyten, Monozyten und Natürliche Killerzellen zusammen. Granulozyten versuchen den Keim durch Sekretion von Lysozymen, Proteasen und Entzündungsmediatoren zu immobilisieren. Die Hauptaufgabe der Monozyten besteht in der Phagozytose der Mikroorganismen. Sie finden sich als gewebespezifische Makrophagen in den verschiedensten Interstitien wieder und werden ihrer Gesamtheit als

Mononukleäres-Phagozytierendes-System (MPS) bezeichnet. Die Natürlichen Killerzellen beschäftigen sich schließlich mit der Apoptose der infizierten körpereigenen Zellen und entarteten Tumorzellen (Silbernagl & Lang, 2009, siehe *Abbildung 3*)

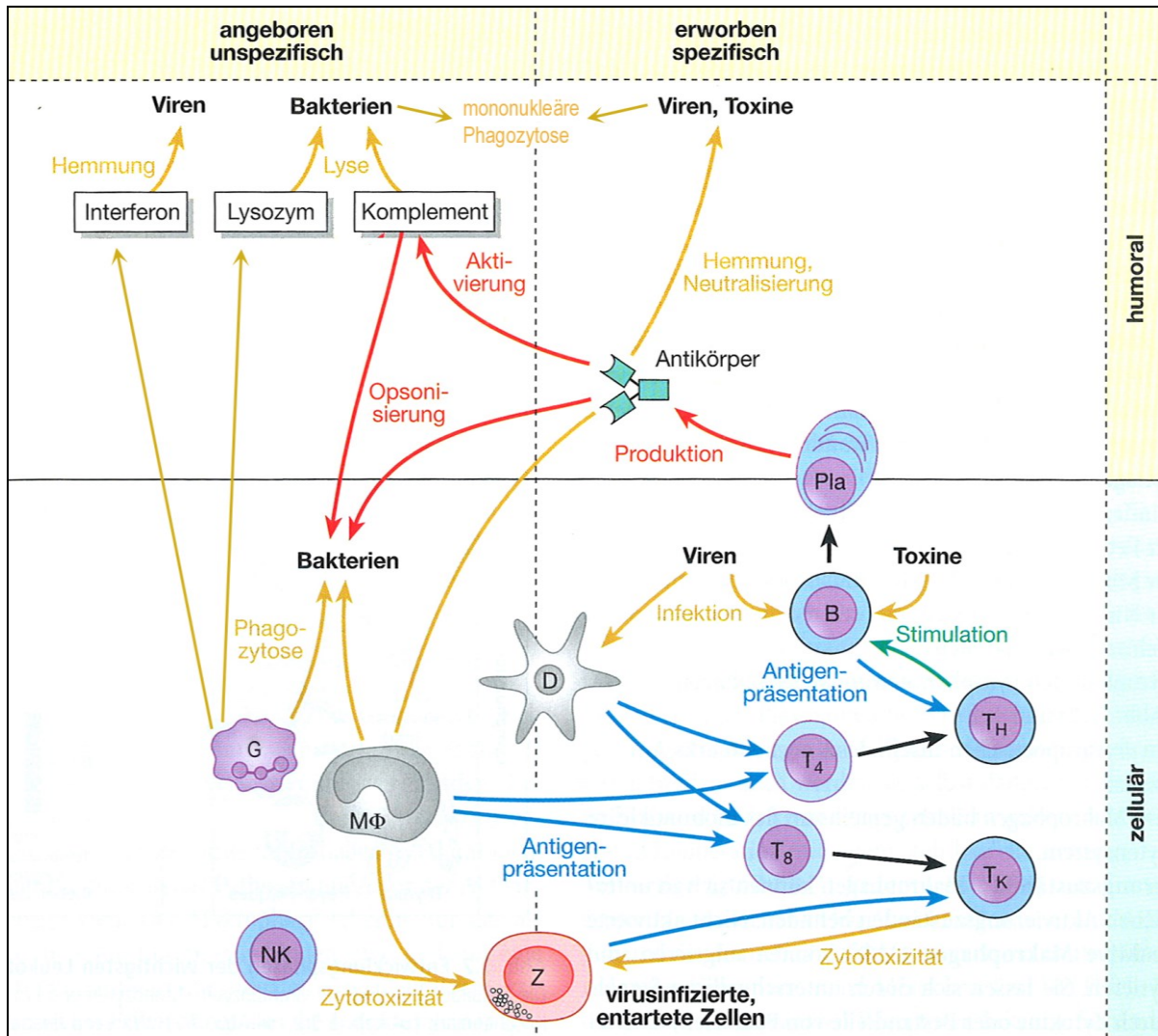


Abbildung 3: Komponenten des Immunsystems ohne Darstellung von Gedächtniszellen und spezifischen T-Helferzellen modifiziert nach (Speckmann, 2008, Seite 347)

Braune Pfeile = Aktionen des Abwehrsystems, blaue Pfeile = Antigenpräsentationen, grüne Pfeile = Stimulationswege, rote Pfeile = Wechselwirkungen innerhalb des Abwehrsystems, B = B-Zelle, D = geschädigte Zelle mit Antigen auf der Oberfläche, G = Granulozyt, MΦ = Monozyt, NK = Natürliche Killerzelle, Pla = Plasmazelle, T₄ und T₈ = Native-T-Zellen, T_H = T-Helferzelle, T_K = zytotoxische T-Zelle, Z = infizierte oder entartete Körperzelle

3.2.3. Erworbenes spezifisches Immunsystem

Die spezifische Immunabwehr ist dafür zuständig, unbekannte Keimstrukturen zu erkennen und gezielt zu vernichten. Bei Erstkontakt mit einem neuen Keim muss eine adäquate

Immunantwort aufgebaut werden, sodass bei einer Reinfektion sofort passende Abwehrzellen zur Verfügung stehen.

Die spezifische humorale Immunabwehr stellt passende Antikörper (AK) her. Diese dienen der Hemmung und Neutralisierung von Keimen, welche schließlich von Makrophagen phagozytiert werden. Hierfür nehmen Native-B-Zellen eine Noxe auf und präsentieren deren Antigene (AG) an ihrer Oberfläche. Die T-Helferzelle-Typ2 dockt an die AG präsentierende B-Zelle an und leitet die Proliferation von kompatiblen B-Zellen ein. Diese wandeln sich zu Antikörper produzierenden Plasmazellen um. Außerdem entstehen B-Gedächtniszellen, die bei Reinfektion schneller passende Antikörper zur Verfügung stellen können (Klinke & Bauer, 2005; Silbernagl & Lang, 2009). Sollten Native-B-Zellen ein körpereigenes Antigen bilden und nicht mit der T-Helferzelle-Typ2 interagieren, wird die autoreaktive-B-Zelle inaktiviert (Neumann, 2008), (siehe *Abbildung 3*).

Bei der spezifischen zellulären Immunabwehr sollen nicht korrekt funktionierende körpereigene oder körperfremde Zellen erkannt und durch Apoptose eliminiert werden. Dazu muss die geschädigte Zelle Antigene auf deren Oberflächen präsentieren und mit einer Nativen-T-Zelle in Kontakt treten. Im Folgenden beginnt die Proliferation von vier verschiedenen Arten von T-Zellen. Die Zytotoxische-T-Zelle versucht die geschädigte Zelle durch Apoptose zu zerstören. Die T-Gedächtniszelle versucht länger im Blut zu verweilen um bei Reinfekt parat zu stehen. Die T-Helferzelle-Typ1 aktiviert Makrophagen und unterhält so die Entzündung. Die T-Helferzelle-Typ2 sorgt für die B-Zell-Aktivierung (Klinke & Bauer, 2005; Silbernagl & Lang, 2009), (siehe *Abbildung 3* und *8*).

3.2.4. Endogene antiinflammatorische Prozesse

Neben der positiven und negativen Selektion von B- und T-Zellen während des Reifungszyklusses wird auch der Ablauf der Entzündung kontrolliert. Hierfür hat die Natur zwei sehr wirkungsvolle Systeme entwickelt.

Die Regulatorische-T-Zelle übernimmt einen Großteil der schnell wirksamen antiinflammatorischen Aufgaben. Mit ihren spezifischen Zelloberflächenrezeptoren dockt sie an Zellen des Immunsystems an und schüttet zwei wichtige Zytokine aus. Transforming Growth Factor Beta (TGF-beta) inhibiert die Proliferation von B- und T-Zellen und Interleukin-10 verhindert die Aktivierung von Makrophagen und die Differenzierung von

Nativen-T-Zellen zu T-Helferzellen-Typ1. Außerdem induziert die Regulatorische-T-Zelle eine Apoptoseeinleitung (Neumann, 2008).

Ein weiterer wichtiger endogener Immunsuppressor ist das Stresshormon Kortisol. Dieses wird über die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) in den Körper ausgeschüttet. Physiologisch unterliegt es einem quantitativen Maximum während der Aufwachphase. Dabei fördert es kurzfristig einen Hypertonus und die Bereitstellung von Energiesubstraten. Durch die Genexpression beeinflusst Kortisol langfristig die Bildung von Beta2-Adrenorezeptoren und antiinflammatorischen Zytokinen aus den Immunzellen (Lüllmann et al., 2010), (siehe *Abbildung 7*).

3.2.5. Exogene antiinflammatorische Prozesse

Nicht nur die Natur versucht die Entzündung zu kontrollieren, sondern auch der Mensch greift durch die moderne Medizin in den Prozess ein. Hierfür hat er zahlreiche medikamentöse und physikalische Therapieoptionen.

Die Nicht-Steroidalen-Antirheumatika (NSAR) sind die bekanntesten Medikamente. Sie hemmen die Cyclooxygenase-1 und -2 in der Produktion der Eicosanoide. Dabei tritt ein antiphlogistischer, analgetischer, antipyretischer und antithrombotischer Effekt ein. Sie können als Kurz- und Langzeitmedikation eingesetzt werden. Jedoch muss das Nebenwirkungsprofil beachtet und immer protektiv mittherapiert werden (Lüllmann et al., 2010).

Kortisol ist das meistverwendete Langzeitmedikament. Es entspricht qualitativ dem endogenen Kortisol, ist jedoch wesentlich höher dosiert und kann somit auch einen Morbus Cushing auslösen. Die entzündungshemmende Wirkung ist sehr effektiv, jedoch ruft sie Nebenwirkungen psychogener, osteolytischer und mineralkortikoider Art hervor. Außerdem muss man ein schleichendes Absetzen des Medikamentes durchführen, da sonst ein Kortisolentzugssyndrom resultiert (Lüllmann et al., 2010).

Die Disease-modifying-antirheumatic-drugs (DMARD) werden häufig bei Organtransplantationen eingesetzt. Die lang wirksamen Medikamente können durch Veränderungen der Proliferationseigenschaften und Funktionsmodulation der Zytokine die immunologische Zellfunktion einschränken (Lüllmann et al., 2010).

Sehr neue und vermeintlich nebenwirkungsarme Arzneien stellen die Biologicals dar. Es sind Antikörper, die spezifische Rezeptoren oder Zytokine der Entzündungskaskade blockieren.

Das Problem ist, dass sie sehr teuer und ihre Spätfolgen noch nicht abschätzbar sind (Lüllmann et al., 2010).

Alle exogenen antiinflammatorischen Therapieformen besitzen schwer kontrollierbare Nebenwirkungen. Besonders gravierend ist die durch die Immunsuppression resultierende Infektanfälligkeit. Die Diskrepanz zwischen Hypersensibilität und Immundefekt wird durch die moderne Medizin kaum zu lösen sein. Eine ganzheitliche Medizin wie die TCM bietet hierfür bessere Ansätze. Diese werden in der vorliegenden Diplomarbeit genauer erläutert.

3.2.6. Krankheitsbilder der Entzündungsregulation

Warum das Immunsystem kontrolliert werden muss, wird deutlich, wenn man die verschiedenen Krankheitsbilder betrachtet, die bei Dysregulation entstehen. Durch die spezifische zelluläre und humorale Immunabwehr kann der Körper fremde Zellen und Mikroorganismen erkennen und eliminieren. Dieses feine Gefüge kann aber schon durch winzige genetische oder umwelttechnische Variationen aus dem Gleichgewicht geraten. Dabei tritt ein Immundefekt oder eine Hypersensibilität auf. Letzteres äußert sich entweder in einer überschießenden Abwehrreaktion, der Allergie, oder in einer falsch gerichteten Reaktion gegen körpereigene Zellen oder Proteine, der Autoimmunkrankheit (Krautzig & Renz-Polster, 2012).

Die Allergie ist eine Überreaktion des Immunsystems auf harmlose körperfremde Antigene, sogenannte Allergene. Es werden vier Reaktionstypen unterschieden, wobei die Typ-I-Allergie die wichtigste darstellt. Hierbei sind nach einem Allergenerstkontakt Mastzellen und IgE bei der Abwehrreaktion gegen Pollen und Stäube beteiligt (Neumann, 2008).

Bei Autoimmunerkrankungen entsteht eine Überreaktion des Immunsystems auf harmlose körpereigene Antigene. Hierbei laufen Fehlregulationen auf Ebene der B-Zell-Aktivierung, der T-Helferzelle-Typ2 und der regulatorischen-T-Zelle ab. Die entstehenden autoreaktiven Antikörper können jeweils einer bestimmten Krankheit zugeordnet werden. Typische Autoimmunerkrankungen sind Myasthenia gravis, Diabetes mellitus Typ I oder rheumatoide Arthritis. Kennzeichnend für das letztgenannte Krankheitsbild sind ziehende Schmerzen im Bewegungsapparat. Jedoch bedeutet dies nicht, dass alle Autoimmunkrankheiten rheumatische Ursachen haben. Es besteht lediglich ein großer Anteil an Gemeinsamkeiten (Neumann, 2008; Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., 8. Auflage 2011).

Bei einem Immundefekt können einfachste Infektionskrankheiten nicht mehr selbstständig ausheilen, sodass oft nur eine sterile Atmosphäre das Überleben sichert. Die Unterteilung erfolgt in angeborene und erworbene Immundefekte, wobei letztere häufig durch das HI-Virus ausgelöst werden.

In bestimmten Situationen ist eine starke Unterdrückung des Immunsystems jedoch gewünscht. Bei Transplantationen muss die T-Zell-Aktivität gedrosselt werden, ansonsten würde das Transplantat auf Grund inkompatibler MHC-Komplexe abgestoßen werden. Ähnlich wichtig ist eine Immunreduktion bei einer Graft-versus-Host-Erkrankung, welche häufig nach Knochenmarkstransplantation auftritt (Krautzig & Renz-Polster, 2012).

Die Prävalenz der Dysregulationen des körpereigenen Abwehrsystems ist progredient (Ärzte Zeitung, 2006). Daher wird die Bedeutung an medikamentösen, physikalischen und alternativen Therapieansätzen stetig zunehmen. Die Akupunktur bietet hier eine der interessantesten komplementärmedizinischen Möglichkeiten.

3.2.7. Zytokine

Die Entzündungsprozesse werden über Zytokine vermittelt. Dabei wirken antiinflammatorische Zytokine (Antiinflammatoria) bremsend und proinflammatorische Zytokine (Proinflammatoria) fördernd. Jedoch trifft diese strenge Einteilung nicht immer zu. Je nach Entzündungsfortschritt und Versuchstier können sich die Aufgaben ändern (Murtaugh et al., 2009).

Alle in der Diplomarbeit erwähnten Zytokine sind in der *Tabelle 1* dargestellt. Diese Liste ist nicht als vollständig zu betrachten. Sie soll dem Leser lediglich eine Orientierungshilfe geben.

Zytokin	Produzierende Zellen	Wirkung
CRP pro	Hepatozyten	Unspezifische Entzündungsmarker, Opsonin, Anregung des Komplementsystems
IL-1 pro	Monozyten / Makrophagen, B-Zellen	Fieber, Aktivierung der T-Zellen, Makrophagenaktivierung
IL-4 anti (pro)	Th2-Zellen, Mastzellen	Wachstumsstop von Th1-Zellen und Makrophagen, Aktivierung von B-Zellen
IL-6 pro	Monozyten / Makrophagen, Endothelzellen	Akute-Phase-Protein Produktion anregend, Fieber, Wachstum und Differenzierung von T- und B- Zellen
IL-10 anti	Th2-Zellen, Monozyten / Makrophagen	Entzündungshemmend, verhindert Makrophagenaktivierung, hemmt COX-2, hemmt Native-T-Zell Differenzierung
IL-13 pro	T-Zellen	Wachstum von B-Zellen, Hemmung der Th1- Zellen, Produktion entzündungsfördernder Zytokine durch Makrophagen
IL-18 pro	Monozyten / Makrophagen	Aktivierung von B-Zellen und NK-Zellen, IgE Produktionsreduktion
IFN-gamma pro	T-Zellen, NK-Zellen	Aktivierung von Makrophagen, Zunahme von MHC-Klasse-II-Molekülen, Abtötung von Th2- Zellen, Antikörperklassenwechsel von IgM zu IgG
TGF-beta anti	Regulatorische-T-Zelle	Inhibition von B- und T-Zell Proliferation
TNF-alpha pro	Monozyten / Makrophagen, T- Zellen, NK-Zellen	Lokale Entzündung, Fieber, Endothelaktivierung
VEGF pro	endotheliale und epitheliale Zellen, Tumorzellen	Angiogenese, Vasodilatation

*Tabelle 1: Zytokintabelle modifizierte Darstellung nach (Onmeda-Redaktion)
pro = proinflammatorisch, anti = antinflammatorisch*

3.2.8. Warum werden andere Wege der Therapie benötigt?

Allergien und Autoimmunerkrankungen sind auf dem Vormarsch. Die Prävalenz der Erkrankungen steigt (Ärzte Zeitung, 2006) und somit auch ihre mediale Bedeutung. Daher existieren heutzutage sogar schon im Anschluss an den Wetterbericht Pollenflugkarten für Allergiker. Die Behandlungsmöglichkeiten sind jedoch auf einem Stand von vor 30 Jahren stehengeblieben.

Immer noch ist das beliebteste Medikament vieler Ärzte Kortisol. Bei der Verschreibung müssen jedoch das große Nebenwirkungsspektrum und die schwierige Dosisregulation in Kauf genommen werden. Die meisten Daueranwender von Kortisol erleiden Osteoporose, Depressionen, Ödemneigungen, Diabetes und eine Thromboserisikosteigerung. Zudem kann durch eine zu hohe Dosierung ein Cushing Syndrom entstehen und beim schleichenden Absetzen ein Kortisolentzugssyndrom auftreten (Ruß & Endres, 2010). Trotzdem ist Kortisol seit langer Zeit das einzige effektive Medikament gegen diesen Krankheitskomplex. Zahlreiche neue Medikamente sind wesentlich teurer und nicht so universell einsetzbar. Zu berücksichtigen ist auch, dass mit jeder medikamentösen immunsuppressiven Therapie in das Abwehrgleichgewicht exogen eingegriffen wird, sodass immer die Hypersensibilität und ein Immundefekt genau beobachtet werden müssen (Lüllmann et al., 2010).

Dabei ist gerade die Entzündung ein sehr universell beeinflussbarer Prozess, der nicht nur mit Medikamenten, sondern auch psychisch (Stressreduktion, Familienberatung) und physikalisch (Physiotherapie, Kryotherapie) therapiert werden kann. Außerdem sind die meisten alternativen Behandlungsmethoden kostengünstiger und nebenwirkungsärmer.

Die wenigsten Nebenwirkungen im Vergleich zur Wirkung stellt nach Meinung des Autors der Diplomarbeit die Akupunktur dar. Kein bekanntes Medikament besitzt ähnliche Qualitäten. In dieser Arbeit wird ersichtlich, auf wie vielfältige Art und Weise die Akupunktur die endogene Homöostase wieder herstellen kann. Einen großen Stellenwert haben die durch Akupunktur aktivierten physiologischen Regelkreisläufe, welche ein deutlich reduziertes Nebenwirkungsspektrum aufweisen.

4. Studienanalyse

Bis heute sind längst nicht alle Einflussfaktoren der Immunologie bekannt. Daher kann auch die immunologische Wirkung der TCM nicht zur Gänze erläutert werden. Dennoch lassen sich in der Literatur selbst nach aktuellem Wissensstand erstaunlich viele Vernetzungen von physiologischen und pathologischen Prozessen finden, die von der Akupunktur beeinflusst werden. Zur Darstellung dieser Zusammenhänge werden in den folgenden neun Themenkomplexen erläuternde Studien angeführt. Allen diesen Themen ist gemein, dass immunologische Steuerungsmechanismen auf einem komplexen System aus eng verschalteten neurologischen, humoralen und exogenen Faktoren beruhen. Die Mechanismen der TCM beruhen dabei auf zwei wesentlichen Prinzipien (Peng, 2008).

Eines davon beschreibt die Steuerung der HHNA, dessen Aktivierung eine Reduktion der körpereigenen immunologischen Funktion hervorruft (Li et al., 2007). Es ist längst bekannt, dass Kortisol als Endprodukt der HHNA immunmodulatorisch wirkt. Dies wurde auch in Studien ohne TCM Hintergrund bewiesen (Bellavance & Rivest, 2012).

Der zweite wichtige Mechanismus wirkt über das Vegetativum. Dieser Weg ist sehr komplex und daher noch nicht vollständig aufgeklärt. Afferente Vagusnervenfaser sollen Signale der ablaufenden Entzündung an den Nucleus solitarius leiten, dort erfolgt eine Signalwandlung, von der aus antiinflammatorische Zytokine aus dem Liquor in die Peripherie gelangen (Matthay & Ware, 2004).

Nach Meinung des Autors der Diplomarbeit sind beide Wege aufgrund der vielen Zwischenschritte stark beeinflussbar. Bei jeder Signalumschaltung können endogene Faktoren wie zum Beispiel Nervenendigungen, Hormone oder Elektrolytverschiebungen, als auch exogene Faktoren wie zum Beispiel durch Akupunktur, eine Signalveränderung auslösen. Daher haben sich bei der Recherche nicht nur diese beiden Hauptwege als erklärungs-würdig erwiesen. Um ein möglichst komplettes Bild des aktuellen Forschungsstands wiederzugeben, mussten auch andere Mechanismen analysiert werden, sodass insgesamt neun Themenkomplexe entstanden.

4.1. Parasympathikus – „*Cholinergic-Antiinflammatory-Pathway*“

Eine der ersten größeren Studien, die sich mit der Rolle des Acetylcholins (ACH) im Rahmen einer Entzündung beschäftigten, wurde von Borovikova et al. im Jahr 2000 publiziert. Hierbei induzierte man in einer Makrophagen Zellkultur eine Entzündungsreaktion mit Lipopolysacchariden, die einen Anstieg der Proinflammatoria in dem Zellkulturmedium auslöste. Wurde zusätzlich ACH beigemischt, konnte eine Verminderung der proinflammatorischen und eine Erhöhung der antiinflammatorischen Zytokine beobachtet werden. Dieses in vitro Experiment bewies, dass ACH, als parasympathischer Überträgerstoff, eine kontrollierende Funktion in der Entzündungshomöostase zu Gute kommt. Um die Forschungsergebnisse auch auf den Nervus Vagus als parasympathischen Hauptnerv zu erweitern, designten Borovikova et al. auch ein in vivo Experiment. Hierfür wurden Ratten mit Lipopolysacchariden infiziert, um eine tödliche Endotoxämie hervorzurufen. Durch eine elektrische Stimulation des Vagus konnte die Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) Synthese in der Leber unterdrückt und sogar ein sich entwickelnder septischer Schock abgewendet werden. Es zeigte sich, dass bei der Aktivierung des Nervus Vagus ACH freigesetzt wird, wodurch eine entstehende Entzündungsreaktion unterdrückt werden konnte (Borovikova et al., 2000).

Um diese Ergebnisse zu verifizieren, entwickelten Gallowitsch-Puerta & Tracey weitere Experimente an vagotomierten Tieren. Aufgrund der Leitungsunterbrechung des Nervus Vagus erfolgte, wie erwartet, keine TNF-alpha Unterdrückung in diesen Tieren. Zusätzlich identifizierten sie den Nicotinic-Acetylcholine-Rezeptor-alpha7 (nAChR-alpha7) als verantwortlichen ACH Rezeptor an den Makrophagen (Gallowitsch-Puerta & Tracey, 2005). Die intrazelluläre Aktivierung vom nAChR-alpha7 wurde in gastrointestinalen Makrophagen nachgewiesen. Der molekulare Weg hat seinen Ursprung in der Aktivierung der Tyrosinkinase Jak2, welche den Transkriptionsfaktor STAT-3 einschaltet. Dieser bewirkt die Transkription und Translation zum membranständigen nAChR-alpha7 (Jonge et al., 2005), (siehe *Abbildung 4*).

Der Zusammenhang zwischen Rezeptor, ACH, Nervus Vagus und Entzündung wurde in zahlreichen Experimenten verifiziert. Zum Beispiel zeichnete sich an einer nAChR-alpha7 knockout Maus, nach einer Vagusstimulation, kein antiinflammatorischer Effekt mehr ab (Pavlov & Tracey, 2006). In einem weiteren Experiment wurde durch eine Murine-Injektion

in eine Mäusepfote eine entzündliche Schwellung hervorgerufen, die durch eine Stimulation des Nervus Vagus unterdrückt werden konnte (Wang et al., 2004).

Es zeigt sich, dass alle Zellen des MPS die nAChR-alpha7 Rezeptoren besitzen. Somit kann man von einer ubiquitären Blockierung der Synthese von Proinflammatorien ausgehen, welche bei einmaliger Aktivierung des Vagus im gesamten Körper bemerkbar ist (Pavlov & Tracey, 2004).

In einem Review aus dem Jahr 2002 wurde von Kevin Tracey das erste Mal der „*inflammatorische Reflex*“ erwähnt. Er beschreibt, dass die durch den Nervus Vagus innervierten Zellen des MPS ein Reaktionsgefüge bilden. Dieses bewirkt bei Entzündung eine Verlangsamung des Herzschlags, eine Beschleunigung der Verdauung und eine Steuerung der antiinflammatorischen Zytokine. Tracey bezeichnete dies auch als den „*Cholinergic-Antiinflammatoric-Pathway*“ (CAP) (Tracey, 2002). Nachdem Tracey zusätzlich die Ergebnisse von Borovikova et al. bestätigte, war dies die Geburtsstunde eines bedeutenden Ausdrucks (Tracey, 2007), (siehe *Abbildung 4*).

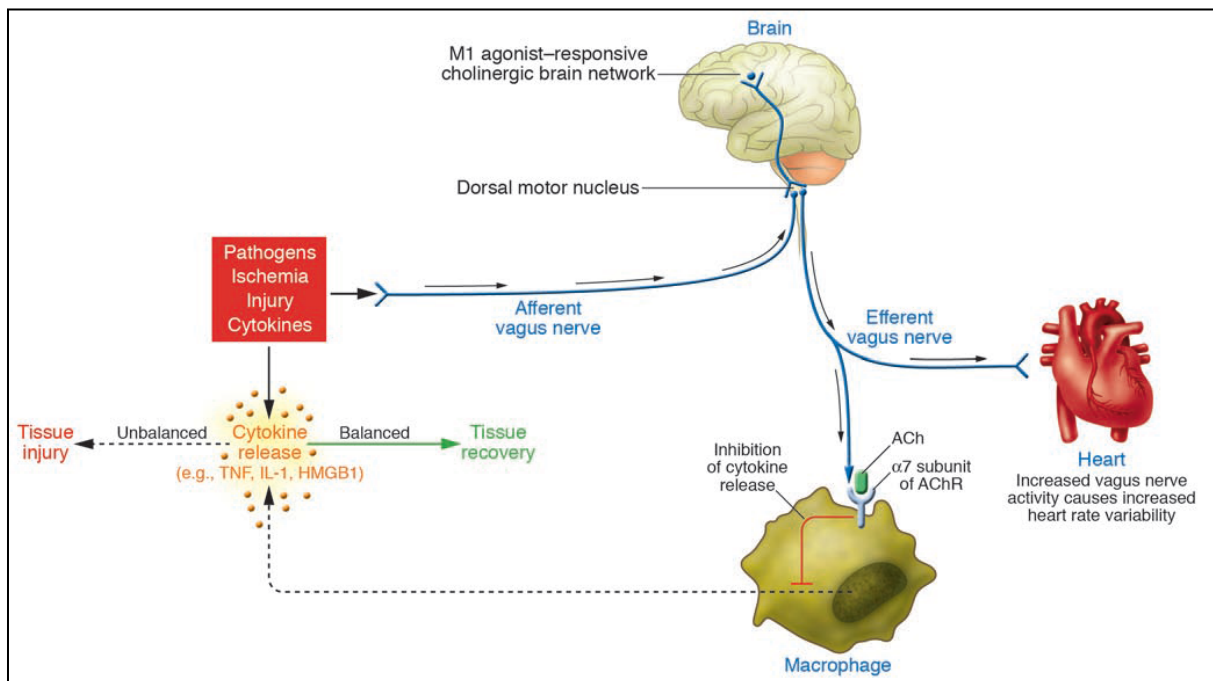


Abbildung 4: Der „*Cholinergic-Antiinflammatoric-Pathway*“ modifiziert nach (Tracey, 2007, Seite 291)

Kurzdiskussion

Der CAP stellt auf den ersten Blick noch keinen Bezug zur Akupunktur her. Jedoch muss dabei beachtet werden, dass die Akupunkturtherapie nicht nur über Nadelstiche wirkt. Von der Anamnese bis zur Behandlung stimmt sich der Patient auf einen langsameren Lebensrhythmus ein. Somit wird der alltägliche Stress abgelegt und eine Entspannungsphase eingeleitet. Diese Entspannung wird nicht nur in der TCM genutzt. Zum Beispiel wird auch bei Massagen eine Reduktion des Herzschlags und des Blutdrucks beobachtet (Kaye et al., 2008). Die Folgen sind eine Deaktivierung des Sympathikus und eine Aktivierung des Parasympathikus. Hierdurch wird ersichtlich, wie eine Akupunkturbehandlung auch Entzündungsprozesse reduzieren kann, obwohl die Behandlung nicht auf ein derartiges Krankheitsbild abzielt.

Ein wichtiges Konzept der TCM ist der Ausgleich von Yin und Yang. Das Yin beschreibt die Beruhigung, Entspannung und Erholung, während das Yang für den Tag, den Stress und die hektischen Anteile in unserem Leben steht (ÖGKA Skripten). Vermutlich leiden viele Menschen in unserer modernen Gesellschaft unter einem Yang-Überschuss und einem Yin-Mangel. In der Übersetzung könnte dies einem Sympathikus-Überschuss und einem Parasympathikus-Mangel entsprechen. Dieser kann sich in einer hohen Prävalenz von autoimmunologischen Krankheiten wie Allergien, rheumatischen Erkrankungen und Diabetes äußern. Die Anwendung von Akupunktur versucht wieder ein Gleichgewicht herzustellen, sodass Yin und Yang und somit auch Sympathikus und Parasympathikus in Balance kommen. Eine Studie könnte den Zusammenhang zwischen Yang-Überschuss und Sympathikus-Aktivität und Yin-Überschuss und Parasympathikus-Aktivität darstellen. Jedoch ist dies nur in der Humanmedizin möglich, denn nur in einem Anamnesegespräch können die Charakteristika von Yin und Yang aufgedeckt werden.

Mit dem Prinzip des Yin-Yang-Ausgleichs arbeiten auch Meditationsformen des QiGongs. Dabei werden die Atmung und der Herzschlag des Körpers soweit heruntergefahren, dass man als geübter Qigong Praktizierender direkten Einfluss auf sein Vegetativum hat. Alle ähnlichen Entspannungsübungen fördern somit antiinflammatorische Prozesse (Gamus, 2011).

Die Aktivierung des Parasympathikus liegt nicht nur in Entspannungstechniken begründet. Es ist bekannt, dass auch Ernährung (Johnson et al., 2012) und UV-Exposition (Schwalfenberg, 2012) eine Steuerung ausweisen. Eine Studie mit Ausschluss aller Störgrößen fehlt bis dato. Es stellt sich die Frage: Welcher Faktor nimmt eigentlich die Aktivierung des

Parasympathikus vor? Der Autor vermutet, einen großen Einfluss hat die Akupunktur selbst, aber auch die entspannte Situation während des Arztbesuches.

Insbesondere Experimente am Menschen gestalten sich auf Grund der schlechten Negativkontrollen als schwierig. Die folgenden drei Patientengruppen könnten dafür eine Alternative darstellen: Diabetiker, Patienten mit rezidivierenden Magengeschwüren, und Epileptiker.

Am einfachsten lässt sich an Diabetikern mit einer zentralen Neuropathie die parasympathische Steuerung darstellen. Sie besitzen infolge der Denervierung des Herzens keine beziehungsweise nur eine geringe vegetativ gesteuerte Herzratenvariabilität. Daher sollten aufgrund des nichtfunktionierenden CAPs die TNF Werte erhöht sein.

Bei Patienten mit rezidivierenden Magengeschwüren kann zur Sekretionsreduktion von Magensäften eine Vagotomie durchgeführt werden. Hierbei könnte die Monozytenaktivität des Magens nach der Vagotomie verringert sein und somit eine Aussage über die parasympathische Steuerung liefern.

Bei Epileptikern wird in einem drohenden Anfall der Nervus Vagus mit elektrischen Strömen gereizt. Auch hier können durch neue Experimente Aussagen über das Entzündungsgeschehen im Menschen getroffen werden.

Ein Experiment, welches unabhängig von Negativkontrollen durchgeführt werden kann, ist die Protokollierung einzelner Monozyten Subtypen. In den verschiedenen Organen können die Zellen gezählt und die nAChR-alpha7 Dichte gemessen werden. Aus den Ergebnissen könnten sich organspezifische Wirkungsunterschiede des CAPs ableiten lassen.

Durch eine genauere Erforschung des CAPs kann ein neuer Regulationsprozess in das Grundlagenwissen der Physiologie übernommen werden. Dafür müssen weitere Studien mit größeren Fallzahlen, ausgereifteren Negativkontrollen und Protokollierungen verschiedenster Zytokine durchgeführt werden. Die Sammlung der Daten kann schließlich in Metanalysen den eindeutigen Zusammenhang darstellen, sodass die parasympathische Immunmodulation in die Lehrbücher der Physiologie aufgenommen werden könnte.

4.2. Parasympathikus – Akupunktur und der „Cholinergic-Antiinflammatory-Pathway“

Der erste bewiesene Zusammenhang zwischen dem CAP und der Akupunktur wurde bereits 1974 von Matsumoto erbracht. Bei einem am Menschen durchgeführten Experiment regte der Punkt Magen 36 die Peristaltik messbar an. Entsprechend konnten Patienten mit drohenden Ileus nach einer Operation erfolgreich therapiert werden. Außerdem zeigte Matsumoto, dass die Behandlung von ein und demselben Akupunkturpunkt nicht nur eine Wirkungsrichtung aufweist. In einem Folgeexperiment konnte mit Cholecystokinin 8 die Darmaktivität gesteigert, die Gallenblasensekretion gefördert und ein Sättigungsgefühl erreicht werden. Im Anschluss erfolgte eine gleichwertige Akupunkturbehandlung von Magen 36, woraufhin sich die Peristaltik reduzierte (Matsumoto, 1974). Zhao stellte eine Verbindung zwischen dem ACH und der TCM her, indem man an mit Schaferythrozyten preimmunisierten Mäusen eine deutliche systemische Entzündungsreaktion auslöste. Durch die Anwendung von Elektroakupunktur (EA) reduzierte sich ein Großteil der proinflammatorischen Zytokine im Mäuseplasma. Wurden diese preimmunisierten Mäuse aber zusätzlich mit Hemicholine-3 (einem ACH Syntheseblocker) behandelt, so blieb der antiinflammatorische Effekt der EA aus. Zhao bewies hierdurch, dass der CAP durch Akupunktur beeinflusst wird und ohne ACH keine Reaktion aufzeigt. Außerdem postulierte er, dass die Hauptwirkung der antiinflammatorischen Akupunktur in Magen 36 über den Parasympathikus abläuft (Zhao, 1995). Der gleiche Akupunkturpunkt wurde auch von Noguchi & Hayashi verwendet. In deren Experiment erhöhte sich unter EA die Menge an Magensäure. Jedoch konnte eine solche Produktionssteigerung nicht bei Vagotomie beobachtet werden, deswegen war eine Signalübertragung nur über afferente oder efferente Vagusnervenfaser möglich (Noguchi & Hayashi, 1996).

Der Magen- und Milz/Pankreas-Meridian korrespondieren am engsten mit dem Nervus Vagus. Punktekombinationen an diesen beiden Meridianen sind ideal für eine antientzündliche Akupunkturtherapie (Stux & Sahn, 2007). Ein interessanter Punkt, der nicht diesem Muster folgt, ist Kreislauf 6. Wird er gestochen, kann eine Reduktion der Herzratenvariabilität erfolgen, welche über den Nervus Vagus wiederum eng mit dem Parasympathikus in Verbindung steht (Shi et al., 1995).

Den besten therapeutischen Zugang zum Nervus Vagus bietet jedoch nicht die Körperakupunktur, sondern das Ohr. Nirgendwo sonst im Körper ist der Parasympathikus so leicht zugänglich wie in einem oberflächlichen Vagusnervengeflecht im Bereich der Concha

des Ohres. Mit der Entdeckung dieser Strukturen wurde die Aurikulomedizin ein elementarer Bestandteil der TCM (Pollmann, 2002). Dabei wird im Gegensatz zur Körperakupunktur nicht der nicotinerge Rezeptor genutzt, sondern ein muscarinerge Rezeptor angesteuert. Den Beweis erbrachte ein Muscarinrezeptorblock mit Atropinmethylbromid. Daraufhin konnte nach der Ohrakupunktur keine Ödemabschwellung und keine Schmerzschwellenerhöhung mehr registriert werden, die vor dem Block noch ausgeprägt zu beobachten waren (Zhang et al., 2013). Körper- und Ohrakupunktur muss man in der Therapie jedoch keinesfalls getrennt anwenden. Haker et al. zeigten, dass der Körperakupunkturpunkt Lunge 4 in Kombination mit dem Ohrakupunkturpunkt Lunge 1 direkt das parasympathische System beeinflussen. Für diese Studie wurden zwölf gesunde Probanden ausgewählt, bei denen zur Evaluierung Körpertemperatur und Blutdruckwechsel aufgenommen wurden (Haker et al., 2000). In einer weiteren Ohrakupunkturstudie wurde an 14 gesunden Menschen, mittels ausgedehnter Blind- und Negativkontrollen, die Vagusstimulation nachgewiesen. Als Messgröße diente erstmalig das Respiratory sinus arrhythmia adjusted for tidal volume (RSA-TR) zur Bestimmung der vegetativen Aktivität (La Marca et al., 2010).

Die in der „*Deutschen Zeitschrift für Akupunktur*“ veröffentlichten Fallberichte von den Therapieerfolgen von chronisch kranken Patienten zeigen die steigende Bedeutung der TCM. Besonders bewährt hat sich die Aurikulomedizin in der Behandlung von chronischen und akuten Entzündungen (Zhang et al., 2013). Der Nervus Vagus ist aber nicht nur durch die Akupunktur beeinflussbar. In breiter Anwendung befinden sich auch Verhaltensänderungen, Meditationen, Hypnose, Biofeedback und kognitive Relaxationstherapien (Tracey, 2007).

Kurzdiskussion

Nach der Meinung des Autors wurde der CAP bisher nur ansatzweise im Zusammenhang mit Akupunktur analysiert. In den vorhandenen Studien wurden meistens nur Punkte auf dem Milz/Pankreas- und Magen-Meridian verwendet. Einzelne Quellen bezeichneten diese sogar als die am engsten korrespondierenden Meridiane mit dem Nervus Vagus (Stux & Sahn, 2007). Wieso soll aber nur über diese Meridiane eine Beeinflussung erfolgen?

Vermutlich entspricht in der TCM der Parasympathikus dem Yin. Aus den Inhalten der ÖGKA Ausbildung sind dem Autor die Yin stimulierenden Punkte Niere 3,

Konzeptionsgefäß 4 und YinTang bekannt. Diese wurden aber bislang in keinen Studien verwendet.

Für eine genauere Analyse empfiehlt es sich, alle beeinflussenden Qualitäten des Nervus Vagus aufzulisten und entsprechende Punkteprogramme für vermeintlich parasymphatisch korrelierende Krankheiten zu entwerfen. In einem systematischen Review kann schließlich eine Liste der Krankheiten mit den erfolgreich verwendeten Punktekombinationen eine Schlussfolgerung auf die aktivierenden Hauptmeridiane liefern. Die am häufigsten verwendeten Punkte entsprechen dann den Punkten mit der stärksten parasymphatischen Akupunkturwirkung. Somit könnte das Postulat von Zhao et al., dass Magen 36 die Hauptaktivierung des CAP vornimmt, entweder bestätigt oder verworfen werden.

Der Zusammenhang zwischen der Concha des Ohres und dem Nervus Vagus wurde in erster Linie anatomisch beleuchtet. Vielleicht spielen auch andere Nervenfasern oder mehrfache Verschaltungen eine entscheidende Rolle. Außerdem wurde nur der Überträgerstoff Muscarin analysiert. Es ist nicht auszuschließen, dass noch weitere Neurotransmitter einen Einfluss ausüben. Die existierenden Forschungslücken könnten zum Beispiel durch Experimente mit vagotomierten Mäusen geschlossen werden.

Als Ersatz für Experimente am Menschen können die zahlreichen Fallberichte dienen. Durch eine Metaanalyse kann der vegetative Einfluss der Aurikulomedizin bewiesen werden, sodass mittels evidenzbasierter Medizin die Ohrakupunktur Einzug in den westlichen Medizinalltag hält.

Viele der oben aufgeführten Experimente analysierten lediglich die Herzratenvariabilität und den Blutdruck. Dabei muss die Messung nicht auf diese einfachen Parameter beschränkt bleiben. Auf Grund der Erkenntnis von Jonge et al. kann auch auf molekularer Ebene ein Zusammenhang erforscht werden. Tierexperimente bieten hierfür die Basis, um auch humanorientierte Studien zu rechtfertigen.

Neben den zahlreichen molekularen Messwerten bietet auch die Verwendung des RSA-TR einen interessanten Ansatz. Er berücksichtigt viele der messbaren parasymphatischen Effekte und bietet somit einen wichtigen Parameter für weitere Forschungen. Wenn neue Studien dieses System zur Evaluierung nutzen würden, könnte in unmittelbarer Zukunft ein qualitativ hochwertiges Review geschrieben werden, welches die Beeinflussbarkeit des CAPs durch die Akupunktur bestätigt.

4.3. Sympathikus

Gleichzeitig zur parasympathischen Aktivierung wird auch der Sympathikus beeinflusst. Es werden parallel zum CAP efferente Sympathikusfasern erregt, welche das Nebennierenmark stimulieren und erhebliche Mengen an Katecholaminen ausschütten. Wie in *Abbildung 5* dargestellt, können diese an den Beta-2-Rezeptoren von Immunzellen andocken und die Produktion antiinflammatorischer Zytokine, wie IL-10, steigern und proinflammatorische Zytokine, wie TNF-alpha, IL-1, IL-6 und IL-18, senken (Matthay & Ware, 2004).

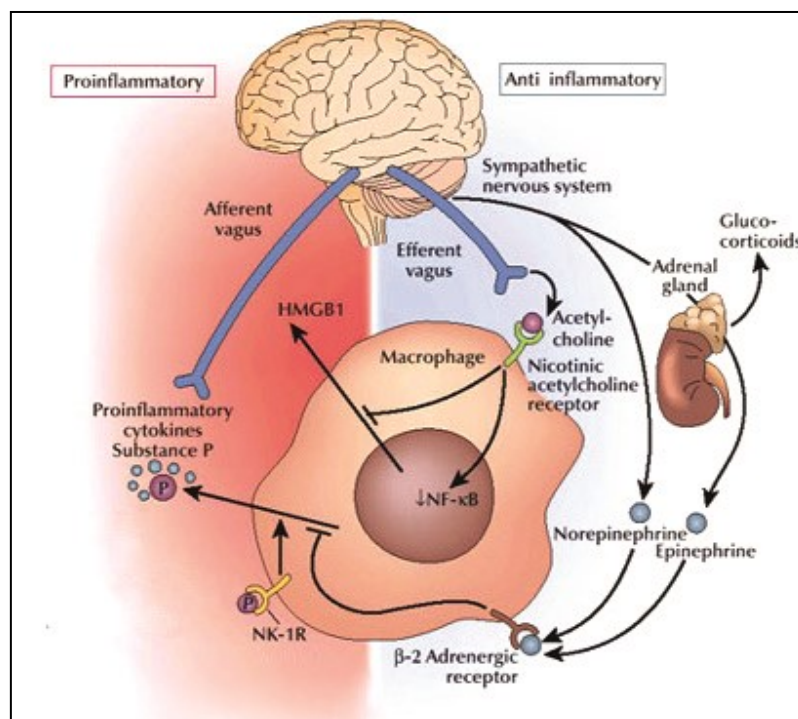


Abbildung 5: Sympathischer und Parasympathischer Signalweg modifiziert nach (Kavoussi & Ross, 2007, Seite 253)

Kim et al. bewiesen die Beeinflussbarkeit des sympathischen Steuerungswegs durch Akupunktur. Eine mit Carrageen-Lösung infizierte Rattenpfote konnte durch EA an Magen 36 bei niedriger Frequenz (LFA) das sympathische postganglionische Neuron und bei hoher Frequenz (HFA) die sympathische Nebennierenmark-Achse aktivieren. Als Marker für alle Experimente wurde die Leukozyteninfiltration, die Myeloperoxidaseaktivität und der Hitzeakzeptanztest genutzt. Diese Studie zeigte unterschiedliche Wirkungen von HFA und LFA. Demnach ist bei Adrenektomie kein Effekt unter HFA Therapie aufgetreten. Die Wirkung von LFA konnte durch die Verabreichung von 6-Hydroxydopamin, ein selektives noradrenerges Neurotoxin, gehemmt werden. Die Verabreichung von Propranolol, ein

Beta-Rezeptor-Antagonist, blockierte die Wirkung von HFA und LFA (Kim et al., 2008). Lee et al. lieferten einen weiteren Beweis. In Mäusen wurde eine allergische Reaktion hervorgerufen, welche die T-Helferzellen-Typ2 und IgE Level ansteigen ließ. Durch EA an Magen 36 konnte dieser Anstieg verhindert werden. Wurde vor der Therapie jedoch ein Alpha-Rezeptor-Antagonist wie Phenotolamin gegeben, konnte keine Reduktion der IgE Level beobachtet werden (Lee et al., 2007). Auf drei Ebenen wird somit die Aktivierung der sympathischen Achse dargestellt. Im Ganglion, im Nebennierenmark und in den T-Helferzellen bewirkt eine Behandlung von Magen 36 in Entzündungsprozessen einen antiinflammatorischen Effekt.

Der menschliche Körper ist sich über den Effekt der sympathischen Entzündungssuppression bewusst, da bei rheumatoider Arthritis sowohl die Anzahl der sympathischen Nervenfasern als auch der Sensorischen C Fasern im Gelenk reduziert ist. Somit kann keine sympathisch gesteuerte Immunsuppression stattfinden (Straub & Cutolo, 2001).

Kurzdiskussion

Das traditionelle Modell beschreibt eine unabhängige Aktivierung der beiden vegetativen Zweige, jedoch konnten bereits zentrale und periphere Interaktionen beschrieben werden (Ondicova & Mravec, 2010). Zum Beispiel zeigt die Studie von Matthay et al., dass parallel zu der Aktivierung des parasympathischen CAPs auch die sympathische Katecholaminausschüttung steigt. Vielleicht verläuft dieser Prozess dosisunabhängig, sodass beispielsweise ab 50 % des Wirkungsmaximums nur noch der parasympathische Teil aktiv ist. Leider existieren nur wenige erläuternde Studien zu diesem Thema. In einem Review könnten alle verfügbaren Daten der vegetativen Interaktion zusammengeführt werden.

Sehr gute Blind- und Negativkontrollen wurden in den beiden Experimenten von Kim et al. 2008 und Lee et al. 2007 verwendet. Für den Autor stellt sich hier eine schlüssige Beweisführung dar. Durch Adrenektomie und adrenergen Rezeptorblock können die Ergebnisse zweifelsfrei mit dem Sympathikus in Verbindung gebracht werden. Dennoch fehlen beweisende Experimente mit Menschen und weitere Analysen mit größeren Fallgruppen.

Die verwendeten Messparameter wie Leukozyteninfiltration, Myeloperoxidaseaktivität und Hitzeakzeptanztest sind sinnvolle Untersuchungsgrößen für zukünftige Versuche. Einen weiteren interessanten Ansatz verfolgte eine modifizierte Software für einen Kipptischversuch von Prof. Skrabal aus Graz (Gratze et al., 1998). Hierbei wird die Impulsrate des Glomus-caroticum aufgezeichnet, welche Auskunft über die sympathische und parasympathische Aktivität gibt.

Eine Standardisierung der Messverfahren kann eine bessere Erstellung von Metaanalysen ermöglichen. Auf der anderen Seite würden durch permanente Anwendung eines Standardmessverfahrens systematische Bias hervorgerufen. Diese könnten oft erst nach Jahren aufgedeckt und korrigiert werden.

Nach der Meinung des Autors ist die von Kim et al. verwendete Unterscheidung zwischen HFA und LFA aus einem historischen Hintergrund gewachsen. Bei der Analyse der verschiedenen Studien ist oft aufgefallen, dass Frequenzunterschiede in der EA gemacht wurden. Dabei war der Effekt bei HFA meist ausgeprägter. Der Autor glaubt, dass HFA lediglich die Häufigkeit der Behandlung aufgrund des schnelleren Wirkungseintritts reduzieren kann. Somit ist die Quantität der HFA vielleicht etwas besser, aber die Qualität ist identisch. Ein bisher noch nicht veröffentlichtes Review zu diesem Thema könnte die tatsächlichen Wirkungsunterschiede der verschiedenen Frequenzen in objektiver Form analysieren.

Die von Straub et al. veröffentlichten Aspekte zur rheumatoiden Arthritis lassen zwei mögliche pathologische Mechanismen vermuten. Zum einen könnte eine Entzündung schon lange aktiv sein, sodass der Körper aus Energiespargründen nicht mehr versucht, dagegen anzukämpfen, in dem er seine afferenten sympathischen Fasern, welche als Rezeptoren dienen, aus dem Entzündungsgebiet abzieht. In der Folge kann die Arthritis ungehemmt grassieren. Zum anderen könnten, ähnlich wie bei der Multiplen Sklerose, Nervenfasern schrumpfen. Somit kann keine Homöostase der Immunfaktoren mehr stattfinden und das System kippt zu Ungunsten einer Pathologie um. Um diese Hypothesen zu verifizieren, müssten weitere Experimente etabliert werden.

Den sympathisch gesteuerten antientzündlichen Signalweg hält der Autor für unglaubwürdig. Vermutet wird, dass er nur ein unbedeutender Nebeneffekt der Akupunktur ist. Dennoch sind durch die qualitativ hochwertigen Studien stichhaltige Verbindungen hergestellt worden, die weiteren Forschungsaufwand rechtfertigen.

4.4. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Basis der HHNA ist eine komplexe Hormonkaskade, welche durch negative Rückkopplung gesteuert werden kann. Den Ausgangspunkt bildet der Nucleus paraventricularis im Hypothalamus. Hier wird, wie in *Abbildung 6* dargestellt, das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) gebildet. Dieses gelangt über Portalgefäße in den Hypophysenvorderlappen, um dort die Sekretion von Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) zu aktivieren. Proopiomelanocortin (POMC) aus der Hypophyse bildet die Vorstufe von ACTH, Melanozytenstimulierendem Hormon (MSH) und Beta-Endorphin. Das ACTH gelangt über den systemischen Blutkreislauf zur Nebennierenrinde, in der es die Produktion von Sexualhormonen, Mineralokortikoiden und Glukokortikoiden anregt. Letzteres, auch als Kortisol bekannt, ist hauptverantwortlich für die Reduktion einer Immunreaktion. Daher wird es therapeutisch bei Autoimmunkrankheiten und Allergien eingesetzt (Klinke & Bauer, 2005).

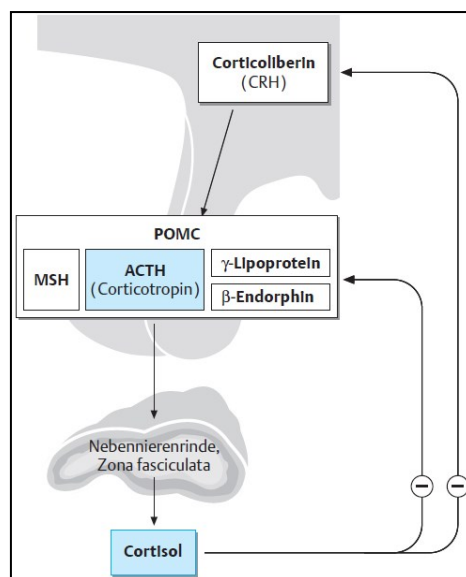


Abbildung 6: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse modifiziert nach (Huppelsberg & Walter, 2007, Seite 211)

Die ersten Verbindungen dieser Hormonkaskade zur TCM wurden 1987 dargestellt. Es konnte bewiesen werden, dass EA in gleichem Ausmaß Beta-Endorphin und ACTH beeinflusst. Außerdem ist Endorphin zwischen dem Zentralnervensystem und der Peripherie frei beweglich und kann somit an zahlreichen Signalübertragungsstellen eine Schmerzunterdrückung bewirken (Strauss, 1987).

Die Aktivierung der HHNA konnte 1996 durch Pan et al. nachgewiesen werden. Sie zeigten, dass durch EA oder noxische Stimulation die mediobasalen hypothalamischen Kerne aktiviert

werden. Diese Kerne bilden den Ausgangspunkt für die CRH Sekretion, welche die gesamte HHNA antreiben (Pan et al., 1996).

Die Beeinflussbarkeit der Hormonkaskade ermöglicht eine endogene Steigerung des Kortisolspiegels. Endgültig beweisende Experimente gestalteten Li et al. In einer Rattenpfote wurde durch die Injektion von Freudschem Adjuvans eine Immunreaktion hervorgerufen. In der unbehandelten Kontrollgruppe führte dies zu einer Schwellung der Pfote und eines Körpertemperaturanstiegs. Die behandelten Tiere wurden mit EA an Gallenblase 30 therapiert. Bei ihnen zeigten sich eine Gewebehormonerhöhung von CRH und eine Plasmahormonerhöhung von ACTH und Kortisol. Außerdem stellte sich eine mildere Pfotenschwellung und milderer Körpertemperaturanstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe ein. Bei Ratten, die keine Injektion mit Freudschen Adjuvans erhielten und somit keine Immunreaktion hatten, aber trotzdem elektroakupunkturiert wurden, konnte keine Veränderung der CRH-, ACTH- und Kortisolspiegel beobachtet werden. Ebenso zeigte sich keine Aktivierung der HHNA bei adrektomierten Tieren und bei der Gabe eines Kortisolrezeptorblockers. Mit diesem Experiment wurde die Induzierbarkeit der HHNA durch Akupunktur dargestellt (Li et al., 2007; Li et al., 2008).

Welchen molekularen Weg Kortisol in der Abwehrzelle beschreibt, ist größtenteils bekannt und in *Abbildung 7* dargestellt. Die Zellen stehen unter dem Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen oder dem antiinflammatorisch wirkenden Kortisol. Für beide Substanzklassen existieren Bindungsstellen an den Zellmembranen. Zytokine binden an einen dieser Rezeptoren und lösen das im Zytoplasma befindliche Nf-kappaB aus seiner Verbindung. Dies dockt an die DNA an, um über Transkriptions- und Translationsvorgänge weitere proinflammatorische Proteine freizusetzen. Hierbei agiert Kortisol als Antagonist. Es bindet ebenso an einem membranständigen Rezeptor, inaktiviert Nf-kappaB im Zytoplasma und blockiert so die Proinflammatoriasynthese. Außerdem bildet es einen eigenen Translationsfaktor, der für die Bildung antiinflammatorischer Proteine verantwortlich ist (Lüllmann et al., 2010). Ein Großteil der proinflammatorischen Wirkung wird durch die Enzyme Cyclooxygenase (COX) und Lipoxigenase (LOX) katalysiert, welche aus der Arachidonsäure die aktiven Prostaglandine und Leukotrine bilden. Diese Enzyme sind für eine Vasodilatation, Bronchokonstriktion und Chemotaxis der Entzündungszellen verantwortlich (Neumann, 2008). Auch in diesen Schritt greift Kortisol ein und verhindert die Bildung der Ausgangssubstanz Arachidonsäure. Eine Entzündungsprogression wird somit verhindert (Hong & Levine, 1976). Zusammenfassend betrachtet bewirkt Kortisol

intrazellulär eine indirekte Bildungsblockierung von proinflammatorischen Proteinen, eine direkte Aktivierung von antiinflammatorischen Proteinen und eine Syntheseblockierung der Arachidonsäure.

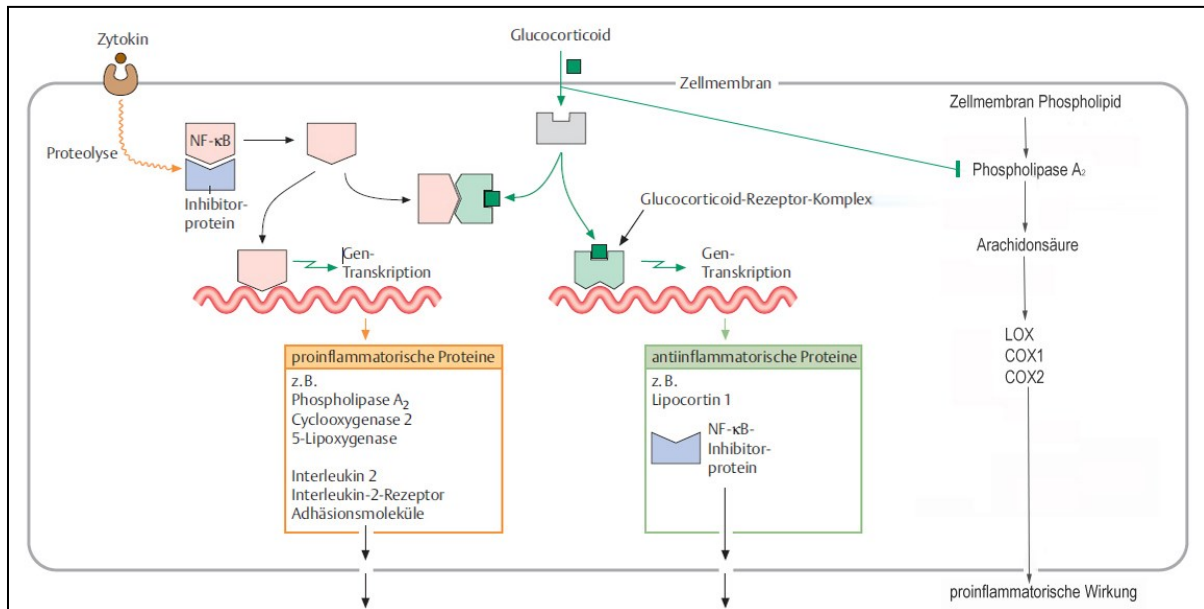


Abbildung 7: Intrazellulärer Kortisolweg modifiziert nach (Lüllmann et al., 2010, Seite 384)
Glucocorticoid = Kortisol

Li et al. konnten den gesamten durch Akupunktur induzierten antiinflammatorischen Signalweg vom Nucleus paraventricularis bis zum Kortisol beschreiben. Die Suche nach den wichtigen Transmittersubstanzen auf neuronaler Ebene erfolgte in Experimenten mit einer induzierten Entzündung einer Rattenpfote. Nach Akupunktur von Gallenblase 30 zeigte sich eine Serumlevelerhöhung von ACTH, CRH und Kortisol sowie eine Pfotenabschwellung als auch ein im Gewebe des Nucleus paraventricularis vermehrtes CRH Vorkommen (Li et al., 2007; Li et al., 2008).

Der intrazelluläre Weg wurde durch Lee et al. bereits 2006 untersucht. Hierfür infizierten sie eine Rattenpfote mit einer Carrageen-Lösung, welche eine Pfotenschwellung und Körpertemperaturanstieg der Ratte induzierte. Nach einer EA Behandlung an Magen 36 und Milz/Pankreas 6 wurde Rückenmarksgewebe entnommen. Die in diesem Gewebe gemessenen COX1-, COX2- und Prostaglandin-Mengen lagen deutlich unter denen von unbehandelten Ratten. Dieses Muster entsprach den erwarteten Resultaten, die durch den Nf-kappaB Weg beschrieben wurden (Lee et al., 2006).

Auch bei rheumatoider Arthritis ist die endogene Kortisolproduktion stark vermindert (Straub & Cutolo, 2001). Eine adäquate exogene Applikationsmenge von Kortisol ist daher das Ziel

von Therapien gegen Autoimmunkrankheiten. Eine gezielte dosisangepasste Steigerung der endogenen Produktion kann dabei durch Akupunktur erreicht werden (Lee et al., 2006).

Kurzdiskussion

Die HHNA ist fest in den medizinischen Lehrbüchern verankert. Sie ist der wichtigste hormonelle Weg der Energiebereitstellung und Entzündungssuppression. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde der extra- und intrazellulären Signalweg aufgezeigt, denn an den vielen Übertragungsstellen kann die Akupunkturforschung ansetzen.

Insbesondere Li et al. haben auf diesem Gebiet zahlreiche beweisende Daten geliefert. Leider beschreiben diese nur den extrazellulären Weg. Es wäre wünschenswert, wenn auch Studien zu der intrazellulären Kaskade von Li et al. zur Verfügung stünden. Somit würde der gesamte durch Akupunktur beeinflussbare HHNA Weg von einer Forschergruppe dargestellt. Hierdurch können zufällige Fehler reduziert werden. Jedoch steigt die systembedingte Fehlerrate entsprechend an. Beide Studien sind aufgrund der geringen Fallzahl und der schwachen Negativ- und Blindkontrollen als fragwürdig zu betrachten. Es fehlen weitere Forschungsergebnisse, um solide Reviews und Metaanalysen gestalten zu können.

Der von Li et al. verwendete Punkt Gallenblase 30 entspricht zwar einem Akupunkturpunkt mit antiinflammatorischer Wirkung, er ist aber bei weitem nicht einer der wichtigsten Punkte für die Aktivierung der HHNA. Aus der ÖGKA Ausbildung ist dem Autor der ACTH Punkt Leber 13 und der Kortisol Punkt Dreierwärmer 3 bekannt. Es sind bisher kaum Studien zu diesen Punkten publiziert worden, wobei sie gerade in der Behandlung von Allergien eine hervorragende Wirkung zeigen müssten.

Neben den Forschungslücken zu den intrazellulären Signalwegen fehlen auch Studien zum zerebralen Signalweg. Der Reiz der Kortisolsekretion beginnt bereits im Gehirn. Es könnte durch eine Stimulation der typischen ACTH und Kortisol beeinflussenden Punkte eine funktionelle Magnetresonanztomografie (MRT) Untersuchung die aktiven Gehirnareale darstellen. Entsprechend der Theorie von K. Tracey könnte hierdurch die Karte eines „immunologischen Homunculus“ erstellt werden (Tracey, 2007), (siehe 4.9. Gehirn - „The Sixth Sense“ und „Immunologischer Homunculus“).

Bei rheumatoider Arthritis sind neben der verminderten endogenen Kortisolproduktion auch die sympathischen Nervenfasern und Sensorischen C Fasern verringert (Straub & Cutolo, 2001). Eventuell können auch noch weitere pathologische Mechanismen eine Rolle spielen. Dabei stellt sich die Frage, ob die Verminderung der Hormone und Nervenfasern lediglich eine Folge oder die Ursache der Erkrankung sind?

Fast alle Überreaktionen des Immunsystems werden mit Kortisol therapiert. Die im Einführungsteil erwähnten Nebenwirkungen werden dabei oft billigend in Kauf genommen. Gerade die Akupunktur kann aufgrund ihrer ausgleichenden Yin-Yang und Homöostase Qualitäten eine sinnvolle Behandlungsalternative darstellen. Nebenwirkungen sind bei der Akupunkturbehandlung weitgehend unbekannt. Durch genauere Studien kann sie als eine sinnvolle Therapiealternative zu den künstlichen Steroiden etabliert werden.

4.5. Opioide und Serotonin

Ein Prozess, der mit Entzündung einhergeht, ist die Schmerzentstehung. Diese erfolgt über sensorische C Fasern. Erhält ein Nozizeptor einen Schmerzreiz, sei es über einen Entzündungsprozess oder über eine Akupunkturnadel, werden Substanz-P und proinflammatorische Zytokine freigesetzt. Diese bewirken eine gesteigerte Gefäßpermeabilität und eine erhöhte Leukozytenmigration. Sensorische C Fasern leiten schließlich das Signal zum Gehirn und von hier aus in den gesamten Körper weiter (Matthay & Ware, 2004). Die Leitungsregulierung wird hauptsächlich von Opioiden übernommen. Sie können eine Signalblockade an den sensorischen C Fasern hervorrufen. Dabei wirken endogen produzierte Opioide an verschiedenen Rezeptoren auf verschiedenen Ebenen der Schmerzleitung. Die Nutzung der künstlich hergestellten und somit exogen wirksamen Opioide ist von entscheidender therapeutischer Bedeutung. Durch sie können auch chronische Schmerzpatienten eine erfolgreiche Behandlung erfahren (Cabioglu & Cetin, 2008). Zusätzlich existieren an B-Zellen, T-Zellen, NK-Zellen, Granulozyten, Monozyten, Thrombozyten und Faktoren des Komplementsystems Rezeptoren für Opioide und ACTH. Die beiden humoralen Transmitter können sogar von Leukozyten selbst aus POMC hergestellt werden. Bei der Eigenproduktion wird ein enger Zusammenhang zwischen der Stressentwicklung und Entzündung vermutet (Khansari et al., 1990). Vier Jahre später wurde in einem weiteren Review der immunmodulatorische Effekt der Opioide bestätigt. Durch die Gabe von Endorphin stieg die NK-Zell Aktivität, die Chemotaxis von Monozyten wurde verbessert und die Produktion von IFN-gamma, IL-1, IL-2, IL-4 und IL-6 stieg an (Jankovic, 1994). Weitere beweisende in vivo Experimente erstellte Kowalski J. 1997. Durch die Injektion von Opioidpeptiden konnte die Anzahl der NK-Zellen in der Milz von Mäusen erhöht werden (Kowalski J., 1997).

Die Akupunktur moduliert das Schmerzsignal auf den entscheidenden Ebenen des Rückenmarks, der Medulla oblongata und des Mittelhirns durch Sekretionssteuerung der endogenen Opioide und Monoamine. Die Wirkung besteht hauptsächlich in einer Schmerzreduktion. Jedoch werden auch die immunologischen Funktionen durch Akupunktur getriggerte Opioidsekretion moduliert (a Rogvi-Hansen & Bach, 1990).

Milzzellen eignen sich sehr gut für Beobachtung der EA Wirkung. Yu et al. stimulierten den Punkt Magen 36 bei Mäusen durch EA, was eine Erhöhung der NK-Zell-Aktivität, der IFN-Gamma-Level und der Beta-Endorphin-Level in der Milz zeigte. Wenn Naloxon, ein

Opioid-Rezeptorblocker, zuvor verabreicht wurde, konnte kein entsprechender Effekt beobachtet werden. Dies zeigt den deutlichen Zusammenhang zwischen EA und Opioidrezeptor vermittelter NK-Zell-Aktivität (Yu et al., 1998).

Ceccherelli et al. untersuchten die Unterdrückung einer ödematösen Schwellung nach einer Injektion von Capsaicin in eine Rattenpfote. Diese Schwellung wird durch Akupunktur verhindert; wird aber Naloxon, ein Opioidblocker, und Parachlorophenylalanin, ein Serotoninsyntheseblocker, verabreicht, resultiert kein Behandlungseffekt. Somit sind rückschließend Opioide und Serotonin für den antiödematösen Effekt der Akupunktur verantwortlich (Ceccherelli et al., 1999). Serotonin wurde auch in weiteren Studien eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben. In dem Experiment aus dem Jahr 2002 konnte festgestellt werden, dass zahlreiche Rezeptorsubtypen von Serotonin und intrazelluläre Transporter in Immunzellen existieren. Bei depressiven Patienten ist die Anzahl der intrazellulären Transporter erniedrigt, während die Serotoninaffinität der Immunzellen gleich bleibt. In welchem Umfang dieses Krankheitsbild aber einen Einfluss auf die Lymphozytenfunktion hat, ist bis dato noch nicht bekannt (Lima & Urbina, 2002).

Kurzdiskussion

Dolor, Calor, Rubor, Tumor und Functio Laesa - die fünf Leitkriterien der Entzündung treten immer in Autoimmunkrankheiten auf. Folglich kann eine wirksame antientzündliche Akupunktur nur funktionieren, wenn alle fünf Kriterien behandelt werden. Den bisher größten Forschungseinsatz hat die Schmerzmodulation (Dolor) erfahren.

Laut Matthay et al. löst Akupunktur in der Einstichstelle zwar einen Schmerz aus, entfaltet aber in der Gesamtheit eine schmerzstillende Wirkung. Opioide vermitteln den analgetischen Effekt. Es ist jedoch unklar, ob dieser durch den Schmerzreiz der Nadel oder der intrinsischen Akupunktur ausgelöst wird. Studien mit guten Blindkontrollen können hierfür eine Lösung anbieten. Es könnten auch beide Wege wirken, dann ist zu klären, auf welcher Seite eine Dominanz besteht.

Dennoch sollen in diesem Abschnitt nicht alle möglichen Wege der therapeutischen Schmerzreduktion aufgezeigt werden. Ziel ist es, die immunmodulatorischen Komponenten der durch Opioide vermittelten Schmerzreduktion darzustellen. Dabei deuten fast alle Experimente auf eine proinflammatorische Wirkung hin.

Opioidrezeptoren an Immunzellen vermitteln eine erhöhte NK-Zell-Aktivität, Chemotaxis von Monozyten und die Produktionssteigerung von IFN-gamma, IL-1, IL-2, IL-4 und IL-6 (Jankovic, 1994). Dies würde bedeuten, dass bei Morphinderivaten zwar eine Schmerzreduktion, aber dafür keine Entzündungsreduktion ablaufen würde. Es ist wichtig, in weiteren Studien die genaue Quantität der proinflammatorischen Opioidwirkung zu erfassen, um eventuelle Kontraindikationen für Morphinanwendungen herauszufiltern. Im schlimmsten Fall löst der Einsatz von Opioiden bei Autoimmunpatienten einen Circulus vitiosus aus, der zwar die Schmerzen lindert, aber die Entzündungsreaktion am Laufen hält.

Khansari et al. vermuteten in diesem rezeptorvermittelten Signalweg sogar eine Stressinduzierbarkeit. Für genauere Erläuterungen sind tierexperimentelle Stresssimulationen geeignet. Aus Sicht der TCM kann Stress eine Entzündung auslösen. Somit müsste im Tierexperiment der opioide Signalweg eine höhere Aktivität zeigen.

1999 erreichten Ceccherelli et al. in Experimenten mit Akupunktur eine Ödemabschwellung. Durch die Negativkontrolle mit einem Rezeptorblock von Opioiden und Serotonin bringen die Autoren ein neues Hormon in die Diskussion. Serotonin wurde in bisherigen Studien nie in einem inflammatorischen Zusammenhang dargestellt. Jedoch konnte bei depressiven Patienten eine verminderte Anzahl intrazellulärer Serotoninrezeptoren nachgewiesen werden, sodass eine erhöhte Entzündungswahrscheinlichkeit bestand (Lima & Urbina, 2002). Dies passt sehr gut zur Fünf-Elemente-Theorie der TCM. Demnach ist die Lunge das Hauptorgan der Haut und der depressiven Verstimmungen. Ist die Lunge schwach, entstehen Depression und Neurodermitis, eine typische Autoimmunkrankheit. Weitere Forschungsarbeiten zum Serotonin könnten diesen Zusammenhang besser darstellen und die Fünf-Elemente-Theorie bestätigen oder widerlegen.

4.6. Neuropeptide - CGRP und Substanz P

Die Initialreaktion an der Einstichstelle einer Akupunkturnadel bewirkt eine Freisetzung von Substanz P und Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP). Diese Neurotransmitter bewirken eine gesteigerte Gefäßpermeabilität, eine koordinierte Leukozytenmigration und leiten eine Vasodilatation ein. Außerdem vollzieht sich eine Reizweiterleitung entlang der Sensorischen C Faser (Zijlstra et al., 2003). CGRP ist schon seit 1985 bekannt. Es wurde als Botenstoff im Zentralnervensystem, wie zum Beispiel am Ganglion trigeminale, identifiziert. Es konnte aber auch an den peripheren Nerven von Blutgefäßen und am Herz nachgewiesen werden. Daher ist CGRP verantwortlich für das Sensorium und die Schmerzweiterleitung. Es kommt dabei in Verbindung mit anderen vasoaktiven Peptiden wie Substanz P, Somatostatin und Neuropeptid-Y vor (Uddman et al., 1985).

Erste Beziehungen zu Entzündungsprozessen stellte eine Publikation von Raud et al. dar. Das Team zeigte, dass nanomolar von CGRP zu einer Unterdrückung der proinflammatorischen Zytokine führen. Diese Reaktion wurde an entzündlichen ödematösen Schwellungen in Hamsterwangen, Rattenpfoten und menschlicher Haut bewiesen. Aufgrund dieser Erkenntnis schlussfolgerten Raud et al. zum einen, dass sensorische Nerven eine antiinflammatorische Wirkung besitzen und zum anderen, dass sich das CGRP in hohen Dosen proinflammatorisch und in niedrigen Dosen antiinflammatorisch verhält (Raud et al., 1991). Substanz P wirkt auf ähnliche Art und Weise wie CGRP. Durch eine intraartikuläre Injektion von Substanz P konnte in dem betroffenen Gelenk eine Vasodilatation und Plasmaextravasation beobachtet werden (Newby et al., 1997). In Patienten mit chronischer Arthritis korrelieren daher die Level von Substanz P eng mit dem Schweregrad der Erkrankung (Levine et al., 1984).

Pathophysiologisch spielen diese Neuropeptide bei Migräneleiden eine entscheidende Rolle. Im Anfall wird ein starker Anstieg von CGRP im Serum beobachtet, welches die Vasodilatation erklärt. Die Verabreichung von Triptanen, die Goldstandardtherapie bei Migräne, verhinderte einen Anstieg der Serumlevel (Tepper & Stillman, 2008). Außerdem können bei der Ödementstehung durch eine Entzündungsreaktion ebenfalls erhöhte Werte von CGRP und Substanz P beobachtet werden (Calder et al., 1998).

In einem Review von Holzmann wurde CGRP endgültig eine entscheidende Rolle als Mediator des entzündlichen Weges zugeschrieben. Es soll nicht nur an Sensorischen C Fasern in der Peripherie wirken, sondern auch im Zentralnervensystem arbeiten. Genaue molekulare Wirkmechanismen wurden ebenfalls in diesem Review diskutiert (Holzmann, 2011).

Erste Experimente, welche Akupunktur in den Zusammenhang mit CGRP und Substanz P brachten, wurden von Jansen et al. durchgeführt. Hierfür injizierten die Forscher Ratten eine Mischung aus den beiden Substanzen und protokollierten die resultierende Blutflusssteigerung. Nach Abklingen der Reaktion therapierten sie die gleiche Ratte mit einer vasodilatierenden Akupunkturtechnik. Hierbei zeigte sich eine qualitativ gleichwertige Blutflusssteigerung (Jansen et al., 1989). Dawidson et al. zeigten, dass nach einer sensorischen Stimulation durch Akupunktur eine erhöhte Konzentration von Substanz P, CGRP und andern Neuropeptiden im Speichel auftrat (Dawidson et al., 1998). Auch intrazerebral konnte in Ratten eine Steigerung von CGRP und Substanz P nach Anwendung der EA nachgewiesen werden (Bucinskaite et al., 1994).

Nach einer Akupunkturbehandlung erfolgt aber nicht nur eine CGRP und Substanz P Sekretionssteigerung. In einer Studie von Ma et al. wurde eine Untersuchung an akupunktierten schwangeren Frauen durchgeführt. Ziel der verwendeten Punktekombination war es, den Wehenschmerz zu senken. Tatsächlich konnte der Schmerz erfolgreich gesenkt werden und außerdem sanken auch die Serumlevel von Substanz P (Ma et al., 1992).

Einen wichtigen Aspekt in der CGRP Forschung stellt die Verbindung mit Capsaicin dar. Dieses Molekül ist der Wirkstoff des Roten Pfeffers. Es ist hauptverantwortlich für die gustatorische Schärfeempfindung. Außerdem können nach der Verabreichung von Capsaicin zahlreiche Neurotransmitter freigesetzt werden. Diese bewirken den typischen vasodilatatorisch vermittelten Flush, der beim Essen von scharfer Nahrung auftritt. Ceccherelli et al. konnten zeigen, dass sich der Flush und das daraus resultierende Ödem durch eine Akupunkturbehandlung abschwächen lässt (Ceccherelli et al., 1996).

Einen therapeutischen Ansatz von Capsaicin publizierte die Schweizer Zeitschrift für Ganzheitsmedizin. Wenn das Auftragen von Rotem Pfeffer beziehungsweise Capsaicin die Ausschüttung aller mit Neurotransmitter angefüllten Vesikel auslöst, ist in der Folge kein Überträgerstoff mehr verfügbar, um eine entsprechende Schmerzleitung zu gewährleisten. Dies könnte ein mögliches Therapiekonzept für chronische rheumatoide Arthritis darstellen (rfi, 2011).

Kurzdiskussion

Die gesamte CGRP und Substanz P Forschung ist bei weitem noch nicht abgeschlossen. Durch die unterschiedlichen Reaktionsmuster werden sicherlich noch weitere Studien benötigt, um alle Wirkungswege darzustellen.

Raud et al. entdeckten als Erste Verbindungen zur Entzündungskaskade. Die antiinflammatorische Antwort auf Niedrigdosis-CGRP und die proinflammatorische Antwort auf Hochdosis-CGRP bieten interessante Forschungsansätze, denn selten bewirkt im menschlichen Körper derselbe Überträgerstoff unterschiedliche Reaktionen. Dies wirft die Frage auf, welche Dosis dem Reaktionsumschlag entspricht? Wie verhält sich diese Schwelle bei Autoimmunpatienten? Existieren gewebespezifische Unterschiede? Dies sind nur einige Fragestellungen, die es in der Grundlagenforschung zu den Neuropeptiden zu beantworten gilt.

Aufgrund der engen Verbindung zu Schmerzen und Entzündungsprozessen müssen CGRP und Substanz P in Verbindung mit der antiinflammatorischen Akupunktur genauer beleuchtet werden. In vorhandenen Studien konnte ein pro- und antiinflammatorischer Wirkungsweg gezeigt werden. Die Akupunktur kann eine Blutflusssteigerung und eine Neuropeptid Serumlevelerhöhung im Speichel und im Gehirn bewirken. Sie kann aber ebenso eine Reduktion der Neuropeptide bei schwangeren Frauen induzieren. Der Autor der Diplomarbeit führt diese Ergebnisse aber nicht auf die dosisabhängigen Wirkungsunterschiede zurück, sondern vermutet ein pathologieabhängigen Unterschied, sodass im gesunden Zustand lediglich der Einstichstellenreiz der Akupunkturadel für die Neurotransmitteranhebung verantwortlich ist, wobei im Gegensatz zum Wehenschmerz eine Störung der Homöostase besteht und somit die intrinsische Akupunktur ihre Wirkung entfalten kann. Es ist nötig, dieses Postulat in Experimenten zu verifizieren.

Eine gutes Krankheitsbild für pathologieabhängige Studien bietet Migräne, welche durch CGRP einen bekannten Pathomechanismus und durch Akupunktur eine gute Therapierbarkeit erfährt. Hierbei lässt sich am einfachsten die Verbindung der Neuropeptide zur TCM herstellen.

Die Capsaicin Theorie aus der Schweizer Zeitschrift für Ganzheitsmedizin hält der Autor für reine Spekulation. Es sind bisher keine Studien vorhanden, welche Beweise liefern. Dennoch entspricht die Theorie der TCM Kräutertherapie bei Entzündungen, welche Schärfe für das

Austreiben der Entzündungen aus dem Körper verantwortlich macht. Die Kräuterheilkunde soll aber nicht Schwerpunkt dieser Diplomarbeit sein.

4.7. Homöostase der T-Helferzellen

Ein wichtiger Ausgangspunkt für die T-Helferzellbalance stellt die, in *Abbildung 8* gezeigte, gegenseitige Beeinflussbarkeit dieser Zellen dar. Die T-Helferzellen-Typ1 (TH1) wirken auf die Makrophagenaktivierung ein, diese Aufgabe wird von den T-Helferzellen-Typ2 (TH2) durch Sekretion von IL-10 und IL-4 blockiert. Die TH2 Zellen leiten die B-Zellaktivierung ein und werden dabei über IFN-gamma von den TH1 gehemmt (Silbernagl & Lang, 2009). Dieses System soll im Idealfall in einer Homöostase vorliegen. Bei einer Überaktivität auf einer Seite können Autoimmunkrankheiten auftreten. Bei allergisch induziertem Asthma liegt der Schwerpunkt auf einer Überproduktion von TH2, diese steuern über IL-4 die vermehrte Bildung von IgE. Dieser Prozess kann nur durch eine gezielte Therapie durchbrochen werden (Woodfolk, 2006).

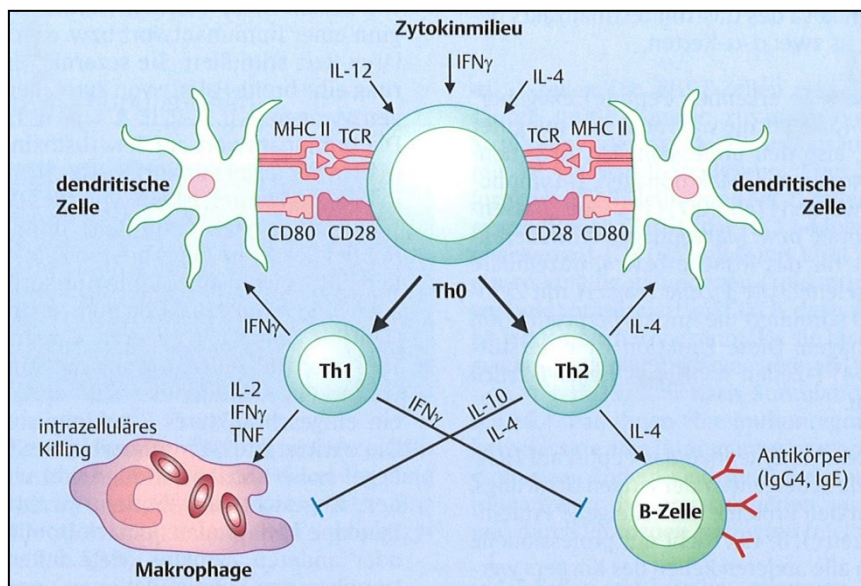


Abbildung 8: Immunantwort der T-Helferzellen modifiziert nach (Siegenthaler, 2006, Seite 506)

CD 28 und CD 80 = Cluster of Differentiation, MHC = Major Histocompatibility Complex, TCR = T-Zellrezeptor, Th0 = Native-T-Zelle, Th1 = T-Helferzellen-Typ1, Th2 = T-Helferzellen-Typ2

Dieser Durchbruch wird mit TCM Behandlung erreicht. Richtungsweisende Studien stellten Park et al. auf. In präimmunisierten Mäusen wurde der Punkt Magen 36 stimuliert. In der Folge sanken im Blut die TH2 vermittelnden IL-4 Serumlevel. Zudem konnte eine Reduktion von IgE im Blut der Maus beobachtet werden. Dadurch kann der durch Woodfolk beschriebene pathophysiologische Weg des allergischen Asthmas durchbrochen werden (Park et al., 2004). Auch Moxibustionstechniken schaffen einen Ausgleich in der Dysbalance von

TH1 und TH2. Bei Ausdauersportlern tritt eine Überaktivität der TH2 auf. Durch die tägliche Anwendung einer vierwöchigen Moxibustion an Magen 36, Konzeptionsgefäß 4 und Milz/Pankreas 6 konnten die IL-4 Spiegel gesenkt und die IFN-gamma Level gesteigert werden (Gao et al., 2011).

Eine Homöostase ist in der TCM immer auch ein ausgeglichenes Verhältnis von Yin und Yang. Aufgrund dieses Zusammenhangs können trotz gleicher Punktekombination unterschiedliche Effekte beobachtet werden (Reininger et al., 2008). Durch eine endokrine stimulierende Ohrakupunktur an Leber 4 und Magen 7 konnten bei Patienten mit niedrigem IgA im Speichel die Werte erhöht werden. Mit dem gleichen Therapieschema wurde jedoch bei Patienten mit bereits hohem IgA Spiegel eine Senkung hervorgerufen (Yang et al., 1989). Yamaguchi et al. prüften diesen Umstand an 17 gesunden Menschen. Durch die manuelle Stimulation von Magen 36 und diversen Punkten auf dem Blasen-Meridian beobachteten sie im Blut einen Anstieg von IL-4, IL-1 und IFN-gamma. Außerdem stieg die B- und NK-Zellpopulation stark an. Diese Studie zeigt, wie Menschen mit einer immunologischen Homöostase durch Akupunktur in eine immunologische Abwehrhaltung versetzt werden (Yamaguchi et al., 2007). Auch in posttraumatisch immunsupprimierten Ratten konnte durch EA die T-Zellenaktivität der Milz verbessert und die IL-2, IL-4 und IL-19 mRNA Level gesteigert werden. Dementsprechend ist eine Aktivierung des Immunsystems nach einem chirurgischen Eingriff durch Akupunktur möglich (Wang et al., 2009).

Kurzdiskussion

Der Autor findet es wichtig, neben den auslösenden Reaktionsketten auch deren Effekte zu analysieren. Daher wurde in diesem Abschnitt die unter Akupunktur veränderliche T-Helferzellbalance dargestellt. Interessanterweise bietet die verfügbare Datenlage eine Vielzahl von humanorientierten Experimenten. Dabei wurden vielfältige Stimulationen ausprobiert, sodass eine große Datenvielfalt der Körper-, Ohr- und Moxibustionstechniken entstand, die in einer Metaanalyse zusammengefasst werden könnten. Es muss jedoch die Qualität der einzelnen Quellen beachtet werden. Ein Beispiel für eine schlechte Quelle ist die Studie von Gao et al., die in ihren Experimenten keine Negativkontrollen und fragwürdige mRNA Analysen verwendeten, sodass diese Daten nicht in einer Metanalyse Platz finden dürfen.

Erneut stellte sich heraus, dass Akupunktur nicht nur in eine Richtung wirkt. Yang et al. konnten in ihrem Experiment, abhängig vom immunologischen Zustand des Probanden, IgA Spiegel sowohl senken als auch heben. Diese typische Eigenschaft der TCM wird vermutlich durch den Ausgleich von Yin und Yang erreicht.

Als Bestätigungsexperiment könnte eine immunmodulatorische Akupunktur in hypersensitiven, normalen und hyposensitiven Patienten vorgenommen werden. Unter dem Einsatz von steuernden Akupunkturpunkten kann entweder kein Effekt oder eine Immunsuppression beziehungsweise Immundepression erfolgen. Der zu erwartende Zustand wäre bei Allergikern eine deutliche TH2-Aktivitätssenkung und bei HIV Patienten eine TH1- und TH2-Aktivitätssteigerung.

4.8. Rheumatischer Formenkreis

Zahlreiche Experimente zeigten eine Beeinflussung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises durch TCM. So konnten Ouyang et al. in einer Gruppe bestehend aus 63 Patienten mit rheumatoider Arthritis durch Akupunktur und EA eine Veränderung des Zytokinlevel erzeugen. Die verwendeten Punkte lagen auf Yang-Meridianen und wurden mit lokalen Ashi-Punkten kombiniert. Untersucht wurden Zytokinveränderungen im Blut und in der Synovia der betroffenen Gelenke, welche durch die Anwendung von EA deutlich signifikanter ausfielen. Die proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6, TNF-alpha und VEGF zeigten infolge der Therapie einen starken Rückgang. Die antiinflammatorisch wirkenden Zytokine IL-4 und IL-10 stiegen sowohl im Blut als auch in der Synovia stark an. Die Studie zeigt, dass EA die klinischen Marker der rheumatoiden Arthritis entscheidend verbessern kann (Ouyang et al., 2010; Ouyang et al., 2011). Zur genaueren Beobachtung der Symptomverbesserung entwickelten Xu et al. mit einer ähnlichen Punktekombination ein Experiment an Patienten mit Osteoarthritis. Es zeigte sich ebenso eine Reduktion der Serumspiegel von IL-1 und TNF-alpha. Ergänzt wurden diese Daten durch die Observation der Schmerzempfindung und Gelenkbeweglichkeit. Beide Quantitäten veränderten sich in eine positive Richtung. EA reduziert also auch den Gelenksschmerz und erhöht die Beweglichkeit (Xu et al., 2009).

Eine weitere Studie führten Karatay et al. an 90 gesunden 20- bis 30-Jährigen durch. Dabei wurde durch regelmäßige immunregulierende Akupunktur an Lenkergesäß 14, Dickdarm 11, Magen 36 und Milz/Pankreas 6 keine Veränderung der Serumspiegel von TNF-alpha beobachtet. Diese Daten zeigen, dass nur Probanden mit einem unausgeglichene Verhältnis von Yin und Yang empfänglich für Akupunkturbehandlung sind (Karatay et al., 2011).

Kurzdiskussion

Dieser Absatz soll den Fortschritt der rheumatischen Akupunkturforschung darstellen. In zahlreichen Experimenten konnte ein antiinflammatorischer Effekt beobachtet werden, welcher sich sogar in humanorientierten Studien bestätigte.

Es würde sich lohnen, diese Daten nicht nur in einem Review zusammenzufassen, sondern auch eine Metaanalyse zu gestalten. Dadurch könnten TCM Therapien der rheumatoiden Arthritis fest in die Behandlung eingebaut und Medikamente eingespart werden. Xu et al.

beschreiben eine TNF-alpha-Reduktion nach Akupunktur an Patienten mit Osteoarthritis. Dies würde laut Ansicht des Autors den Einsatz von teuren modernen TNF-alpha-Blockern unnötig machen.

Die pathophysiologischen Aspekte der rheumatoiden Arthritis müssen in zukünftigen Forschungsarbeiten stärker berücksichtigt werden. Die von Straub & Cutolo beschriebene verminderte Kortisolproduktion und verminderte Dichte intraartikulärer Sensorischer C Fasern kann helfen, das Krankheitsverständnis erheblich zu verbessern (Straub & Cutolo, 2001).

Es ist wichtig, bei der Auswahl der Studien auf die Qualität der Experimente zu achten. Zum Beispiel kontrollierten Ouyang et al. ihre EA Behandlung durch eine Negativkontrolle mit Akupunktur. Gao et al. verwendeten keinerlei Negativkontrollen und fragwürdige mRNA Analysen. In der Folge muss natürlich die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse in Frage gestellt werden. Außerdem sind die meisten Quellen in chinesischer Sprache verfasst, was die Datensammlung und –analyse erschwert.

4.9. Gehirn - „The Sixth Sense“ und „Immunologischer Homunculus“

Eine der wichtigsten Entdeckungen der modernen Medizin ist, dass das Nervensystem und das Immunsystem chemische Botenstoffe für die Kommunikation nutzen. Diese teilen sich eine Vielzahl der Rezeptorbindungsstellen aus beiden Systemen, sodass von einer bidirektionalen Kommunikation ausgegangen werden kann. Die Botenstoffe, die während eines Entzündungsprozesses ausgeschüttet werden, lösen Nervenreizungen aus, die über entsprechende Afferenzen zum Gehirn geleitet werden. Blalock bezeichnet daher das Immunsystem als „The Sixth Sense“. Über diesen Weg wird das Zentralnervensystem über das Eindringen von Viren oder Bakterien informiert (Blalock, 2005). Im Gehirn erfolgt eine Verarbeitung dieser Signale. Efferente Nervenfasern vermitteln schließlich die Veränderung des Herzschlags, der Atemfrequenz und immunmodulatorische Aufgaben. Zahlreiche Experimente zeigen mittels Verhaltenstests, MRT Studien und neuropsychologischen Nachweisen, wie eine Immunantwort im Gehirn gesteuert wird. Bestimmte Gehirnareale sollen ähnlich wie beim motorischen Homunculus für die Koordinierung der T-Zellen, die Zytokinfreisetzung und den CAP verantwortlich sein. Diese neue physioanatomische Karte des Gehirns nannte Tracey den „immunologischen Homunculus“ (Tracey, 2007), (siehe *Abbildung 9*).

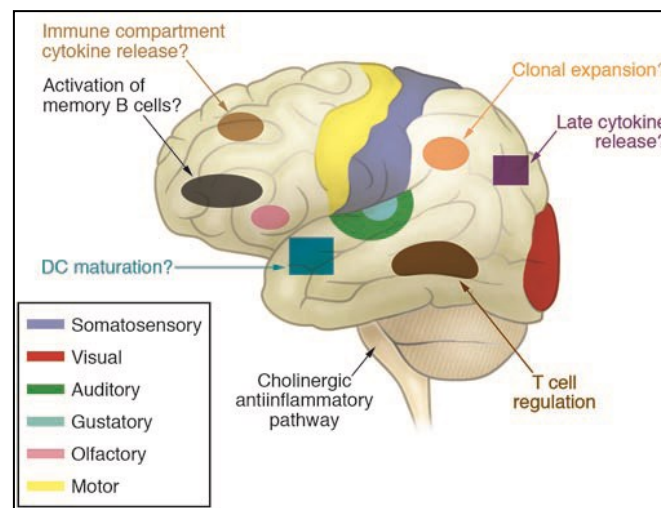


Abbildung 9: „Immunologischer Homunculus“ modifiziert nach (Tracey, 2007, Seite 293)

Einen ersten Zusammenhang mit der Akupunktur erbrachte eine zerebrale Stimulationsstudie. Hierbei wurden sowohl durch akustische Reize als auch durch die Stimulation von Dreierwärmer 5 die gleichen Areale im Gehirn aktiviert (Cho et al., 2001). Weitere Beweise für die Existenz des „immunologischen Homunculus“ erbrachten unter anderen Choi et al.

Durch die Anwendung von EA an Ratten wurde die NK-Zell Aktivität erhöht. In Ratten mit lateraler Hypothalamusektomie konnte unter sonst gleichen Studienbedingungen keine Veränderung beobachtet werden. Dieser Versuch stellt neben der genauen zerebralen Lokalisation eines immunologischen Steuerungsmechanismus auch den Funktionsweg der Akupunktur dar (Choi et al., 2002).

MRT Studien sind nötig, um diese Strukturen am Menschen zu beweisen. Napadow et al. testeten hierfür eine schmerzstillende Akupunktur an Patienten mit Karpaltunnelsyndrom. Durch eine Nadeltherapie an Dickdarm 4 konnte im Vergleich zu gesunden Probanden eine deutliche Variation der Gehirnaktivität beobachtet werden. In den betroffenen Bereichen zeigte sich eine Aktivierung des Hypothalamusareals und eine Deaktivierung der Amygdala. Zum ersten Mal wurde evidenzbasiert eine Schmerzreduktion bei chronischen Patienten durch Akupunktur über die Vermittlung des limbischen Systems dargestellt (Napadow et al., 2007). Bereits sechs Jahre zuvor postulierten Cho et al. diesen möglichen zerebralen Pathway, welcher den Akupunkturreiz über die Amygdala zum zerebralen Kortex und von dort wieder über die Amygdala zum Hypothalamus und schlussendlich zum Hirnstamm und der Hypophyse weiterleitet (Cho et al., 2001). Das Experiment von Napadow et al. bestätigt somit dieses alte Postulat.

Kurzdiskussion

Das Gehirn ist noch immer die größte Blackbox des Menschen. Durch die Hypothese des „*immunologischen Homunculus*“ und des „*Sixth Sense*“ können neue Forschungsansätze etabliert werden. In der Zukunft werden MRT Studien und Tierexperimente mit Teilresektionen der steuernden Gehirnlappen wichtige Beweise liefern. Im Mittelpunkt sollten jedoch entzündungsmodulatorische Testverfahren stehen, an denen TCM Mechanismen geprüft werden können.

Cho et al. versuchten in ihrem Buch schon 2001 einen Zusammenhang zwischen Gehirnstrukturen und Akupunkturbehandlung festzustellen. Jedoch war auf Grund der spärlichen Datenlage keine eindeutige Verbindung deutlich geworden. Stattdessen beschrieben sie Postulate der Wirkungswege.

Um die Forschungslücken zu füllen, verfassten Choi et al. ein Experiment mit Dreierwärmer 5. Sie zeigten, dass die Akupunkturwirkung über den Hypothalamus eine NK-Zell-Aktivierung auslösen kann, denn in Mäusen mit Hypothalamusektomie konnte kein Effekt beobachtet werden. Daher scheint ein wichtiger Signalweg des „*immunologischen Homunculus*“, die Steuerung der NK-Zell Aktivität, im Hypothalamus zu liegen. Zur Verifizierung sind natürlich weitere Studien notwendig. Außerdem verwendeten Choi et al. mit Dreierwärmer 5 den wichtigsten immunmodulatorischen Punkt in der Akupunktur, der leider bis dato viel zu selten in der Literatur Verwendung fand (ÖGKA Skripten).

Ein qualitativ gutes Experiment designten Napadow et al.. Sie nutzten für die Negativkontrolle gesunde Probanden. Diese sollten nach der Yin-Yang-Theorie keine Akupunkturwirkung erfahren. Alle neuen Studien müssten diese Art der Negativkontrolle einbauen, um Placebo- von Verum-Behandlung besser unterscheiden zu können.

Für das Kartographieren des „*immunologischen Homunculus*“ sollten primär physiologische Untersuchungstechniken genutzt werden, um eine Forschungsbasis zu schaffen. Die auf pathologischen Mechanismen beruhende MRT orientierte Akupunkturforschung darf nur als Unterstützung behilflich sein.

5. Schlussdiskussion

5.1. Antiinflammatorische Akupunktur

Die typischen Zeichen Calor (Erwärmung), Dolor (Schmerz), Tumor (Schwellung), Rubor (Rötung) und Functio laesa (Funktionsverlust) sind bei jedem entzündlichen Prozess im Körper zu finden. Somit ist für eine erfolgreiche Behandlung neben der Entzündungsreduktion auch die Schmerzstillung unabdingbar. Im Abschnitt 4.5. *Opioide und Serotonin* wurde gezeigt, dass der antiinflammatorische und der analgetische Signalweg oftmals die gleichen Transmitter oder Nervenbahnen nutzen. Dabei kommt es zu gegenseitiger Beeinflussung, Überschneidungen und Parallelverläufen. Dementsprechend müsste für eine vollständige Erfassung der antiinflammatorisch wirkenden Akupunktur auch der analgetische Signalweg betrachtet werden. Jedoch reicht dafür der Umfang einer Diplomarbeit nicht aus. Um aber weitere Forschungsarbeiten zu etablieren, ist es hilfreich, sich auch mit der analgetischen Akupunktur zu beschäftigen.

Der entscheidende Vorteil der TCM ist die Behandlung des gesamten Körpers nach individuellen anamnestischen Daten. Dabei können für die gleiche Krankheit unterschiedliche Punktekombinationen entstehen. Speziell Autoimmunerkrankungen sind sehr komplex und aus Sicht der TCM durch mehrere Wege therapierbar. Daher ist es schwierig, von der Wirkung eines Punktes auf eine gleichwertige Wirkung in allen Individuen zu schließen. Hinzukommt, dass die Punktewirkung abhängig vom jeweiligen pathologischen Status des Patienten ist. Somit kann bei gesunden Probanden kein Effekt und bei Patienten ein positiver Effekt beobachtet werden.

Die Yin-Yang-Theorie versucht dieses Paradoxon zu erläutern. Ein kranker Mensch ist in einem Yin-Yang-Ungleichgewicht, welches durch eine Akupunkturbehandlung wiederhergestellt werden kann. Wenn jedoch bereits eine Homöostase aufgebaut ist, besteht auch keine Beeinflussbarkeit mehr und es erfolgt kein Behandlungseffekt. Der entscheidende Vorteil dabei ist, dass eine Akupunkturbehandlung nie eine Krankheit induzieren kann. Denn auf Basis der Yin-Yang-Theorie kann durch Akupunktur keine Homöostasestörung ausgelöst und somit keine Nebenwirkungen erwartet werden. Die Studien von Matsumoto et al. 1974, Yang et al. 1989, Karatay et al. 2011 und viele weitere bestätigten diese Theorie und könnten in einem Review zusammengefasst werden.

In den analysierten Studien wurde am häufigsten der Punkt Magen 36 verwendet. Dieser besitzt vielfältige Wirkungswege, welche in *Tabelle 2* zusammengefasst sind. Für den Autor der Diplomarbeit ist es jedoch unverständlich, warum ausgerechnet dieser Punkt der Meisterpunkt des Immunsystems sein soll. Nach den Ausbildungsinhalten der ÖGKA ist der Akupunkturpunkt mit der stärksten immunmodulatorischen Wirkung Dreierwärmer 5. Außer in dem Buch von Cho et al. erwähnte niemand diesen letztgenannten Punkt. Es würde sich lohnen, alle Literatur zum Dreierwärmer 5 zu sammeln und durch ein systematisches Review die ÖGKA These zu bestätigen oder zu verwerfen.

Wirkung von Magen 36	Quellen
Peristaltik anregend	Matsumoto, 1974
Postulat: antiinflammatorische Akupunktur läuft über Parasympathikus	Zhao, 1995
Sympathischer Steuerungsweg	Lee et al., 2007 / Kim et al., 2008
Kortisol und intrazellulärer Nf-kappaB Weg	Lee et al., 2006
Beta-Endorphin Serumspiegel	Yu et al., 1998
Homöostase der T-Helferzellen	Park et al., 2004 / Yamaguchi et al., 2007 / Gao et al., 2011
TNF-alpha Serumspiegel	Karatay et al., 2011

Tabelle 2: Wirkungen von Magen 36

Das gesamte Nervensystem steht im Mittelpunkt der antiinflammatorischen Akupunkturforschung. Vegetative Nervenfasern, zentralnervös gesteuerte Hormonkaskaden, Schmerzleitung und der „*immunologische Homunculus*“ bilden die Signalwege, welche an zahlreichen Rezeptorstellen beeinflusst werden können. Daher müssen zukünftige Studien genauer die Signalübertragung betrachten, um eventuelle modulatorische Effekte der Akupunktur zu erkennen.

Die Multiple Sklerose (MS), eine entzündliche Demyelinisierung der Nervenfasern, sorgt in einem progredienten Verlauf für neurologische Ausfälle. Nach Meinung des Verfassers könnten in Studien mit MS Patienten Entzündungsprozesse und das Nervensystem in einem interessanten Zusammenhang dargestellt werden.

5.2. Studienmodalitäten

Die Qualität und Quantität der Forschungsarbeiten ist für die Beweisführung von entscheidender Bedeutung. Insbesondere Studien aus dem asiatischen Raum weisen hier gravierende Mängel auf. Zum einen sind die Experimente schwer nachprüfbar, da sie größtenteils in chinesischer Sprache verfasst wurden und zum anderen werden schlechte Negativ- und Blindkontrollen verwendet. Alternativen können die von Kim et al. und Napadow et al. verwendeten Kontrollmodelle darstellen, welche im Abschnitt 4.3. und 4.9. genauer erläutert wurden.

Zur Verbesserung der Analysen müssen aus der Sicht des Autors der Diplomarbeit größere Fallzahlen, einheitliche Tiermodelle und ein größerer Anteil an humanen Experimenten etabliert werden. Erst durch diese Maßnahmen können auch Metaanalysen aufgesetzt werden, die bisher leider noch nicht zu Forschungen der antiinflammatorischen Akupunktur verfügbar sind.

Leider entwickelte jede Gruppe eigene Untersuchungsabläufe, sodass die für Metanalysen nötigen Untersuchungsstandards fehlen. Eine große Variationsbreite zeigt sich zum Beispiel in der Induzierung der Entzündung (siehe *Tabelle 3*), den verwendeten Akupunkturtechniken, den Kontrollmodellen und den gemessenen Entzündungsvariablen. Durch eine geringere Variation der einzelnen Parameter könnten vergleichbarere Studien entstehen, jedoch erhöht sich hierdurch die systemische Bias bei gleichzeitiger Reduktion der zufälligen Fehler.

Induzierung der Entzündung	Quellen
2,4-dinitrophenylated keyhole limpet protein	Park et al., 2004
Lipopolysaccharide	Borovikova et al., 2000
Murine Injektion	Wang et al., 2004
Schaferythrozyten	Zhao, 1995
Carrageen Lösung	Lee et al., 2006 / Kim et al., 2008
Freudsches Adjuvans	Li et al., 2007
Capsaicin Injektion	Ceccherelli et al., 1999

Tabelle 3: Induzierungen der Entzündung

Die im vorhergehenden Abschnitt erwähnte Yin-Yang-Theorie gilt es natürlich auch in zukünftigen Studien zu beachten. Idealerweise sollten alle Patienten nach einheitlichen chinesischen Anamnese-kriterien sortiert und zusätzlich, wie zum Beispiel bei Napadow et al.,

als Negativkontrollen gesunde Probanden getestet werden, um die in Abschnitt 4.3. erwähnten Untersuchungskriterien berücksichtigen zu können.

Jedoch kann hierdurch nicht mehr die Einzelpunktanalyse gewährleistet werden, denn für eine erfolgreiche antiinflammatorische Akupunkturtherapie sind meist über zehn Punkte notwendig, welche nur in ihrer Gesamtheit einen Effekt entfalten. Im besten Fall kann die krankheitssteuernde Akupunktur nur mit diesem Therapiekonzept Erfolg haben und somit auch analysiert werden.

Es ist wichtig, diese neuen Aspekte in den zukünftigen Akupunkturstudien zu berücksichtigen, damit die Anerkennung der TCM in der westlichen Welt voranschreitet und mehr Patienten von dieser ganzheitlichen Methode profitieren können.

5.3. Antiinflammatorische Signalwege

Die wichtigsten antiinflammatorischen Signalwege wurden in 4.1., 4.3. und 4.4. aufgezeigt. Alle haben eine Verbindung zur Akupunktur und sind neurogener Natur. Daher ist ein Zusammenhang mit dem von Tracey et al. beschriebenen „*immunologischen Homunculus*“ sehr wahrscheinlich. Es kann sein, dass bei gesunden Probanden alle drei Wege gleichmäßig angesteuert werden. Genauso gut könnte aber auch bei einer Autoimmunkrankheit nur ein Weg schwächer sein oder erst unter Akupunktur seine Dominanz entfalten. Eine Testung der Dominanz und genauere Analysen der physiologischen Signalwege müssen etabliert werden. Idealerweise sollten hierfür keine tier-, sondern humanorientierte Studien ihre Anwendung finden.

Die Immunzellen, speziell die Monozyten, besitzen auffallend viele Rezeptoren für Transmitterstoffe. Es können ACTH (Gallowitsch-Puerta & Tracey, 2005), Katecholamine (Matthay & Ware, 2004), Kortisol (Lüllmann et al., 2010) und Opioiden (Khansari et al., 1990) an ihnen binden und immunmodulatorische Signalwege aktivieren. Auf Grund dieser Vielfalt sind Kreuzreaktionen und gegenseitige Inhibitionen nicht auszuschließen. Zudem könnten auch noch weitere Transmitter eine Wirkung an den Immunzellen entfalten (Lima & Urbina, 2002). Genauere Experimente müssen diesen Umstand prüfen, denn schließlich sind die Monozyten dank des MPS überall im Körper zu finden und bewirken über den rezeptorvermittelten Signalweg eine der weitreichendsten antiinflammatorischen Wirkungen.

Neben den Medikamenten und der Akupunktur existieren auch noch andere Therapieformen gegen Autoimmunkrankheiten.

Die Kryotherapie bietet trotz einer widersprüchlichen Datenlage einen festen Bestandteil der Behandlung (Krasuski & Tederko, 2005). Die Wirkung von Qigong und Entspannungstechniken wurde schon in Abschnitt 4.1. *Parasympathikus* erläutert. Eine Langzeitantibiose kann die schwierig erreichbaren intraartikulären Bakterien töten, welche für die Auslösung rheumatischer Erkrankungen verantwortlich sind (Nicolson, 1998). Außerdem können durch eine erhöhte Zufuhr von Laktobazillen immunpathogene Keime des Darms verdrängt werden (Steininger, 2012). Vitaminaufbaukuren stellen eine sinnvolle Ergänzungstherapie dar (Nicolson, 1998), ebenso wie eine gut abgestimmte Phytotherapie, welcher der kräutermedizinischen Säule der TCM entspricht (Al-Khafaji, 2010).

Alle erwähnten Therapiealternativen müssen in Verbindung mit den aufgeführten antiinflammatorischen Signalwegen untersucht und als Einflussgrößen bei Akupunktorexperimenten exkludiert werden.

6. Zusammenfassung

Jeden Tag muss unser Immunsystem eine große Anzahl von exogenen Noxen abwehren. Hierfür ist eine feine Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren notwendig, damit das System nicht zu Ungunsten einer Immunüberreaktion oder eines Immundefizits kippt. Bis heute werden, trotz steigender Anzahl an Immunüberreaktionen wie Allergien und Autoimmunerkrankungen, meist nebenwirkungsreiche Langzeitmedikamente verschrieben. Die konsumierenden Patienten suchen nach neuen alternativen antiinflammatorischen Heilungsmethoden. Die Traditionelle Chinesische Medizin kann eine solche alternative Heilungsmethode darstellen.

In der vorliegenden Diplomarbeit wurde mit Hilfe der online Datenbank *pubmed* der aktuelle Wissensstand der antiinflammatorischen Akupunktur aufbereitet und neue Forschungsansätze etabliert. Die verwendeten Suchvariablen „*acupuncture, antiinflammation, prevention*“ erbrachten zahlreiche Suchergebnisse. In allen Studien bildeten die nebenwirkungsarmen endogenen Signalwege die Ausgangslage. Nach einer kritischen Analyse konnten neun Hauptsignalwege identifiziert werden, von denen drei die überzeugendsten Effekte und damit den sinnvollsten Einsatz für zukünftige Forschung aufzeigten.

Der aus dem leukozytären Acetylcholinrezeptor resultierende „cholinergic antiinflammatory pathway“ ist einer der entscheidendsten Signalwege. Er erweitert das Arbeitsfeld des Parasympathikus und erklärt gleichzeitig die immunsuppressive Wirkung aller Entspannungstechniken. In weiteren Forschungsarbeiten muss geprüft werden, welche Faktoren neben der Akupunktur den „cholinergic antiinflammatory pathway“ beeinflussen.

Kortisol, das Endprodukt der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, wird häufig von Ärzten als Firstline Medikament bei autoimmunologischen Prozessen genutzt. Billigend wird dabei ein großes Nebenwirkungsspektrum in Kauf genommen. Akupunktur bewirkt über diese Achse eine vermehrte Ausschüttung des endogenen Kortisols, welches eine sehr gute antientzündliche Wirkung ohne Nebenwirkung zeigt.

Neben Kortisol und Acetylcholin können auch andere neurohumorale Überträgerstoffe wie Katecholamine, Serotonin und Opiode durch Rezeptoren an den Leukozyten eine antiinflammatorische Funktion ausüben und dabei über Akupunktur gesteuert werden.

Das Gehirn bildet den Ursprung aller Signalwege. Dennoch existieren keine Studien, die den Verarbeitungsweg von der Nadelinjektionsstelle zum Gehirn oder im Gehirn selbst darstellen.

Vorhandene Hypothesen beschreiben lediglich einen „*immunological homunculus*“ und einen „*immunological sixth sense*“.

Ebenso unerforscht ist die in der Traditionellen Chinesischen Medizin wichtige Balance zwischen Yin und Yang. In unserer Gesellschaft entspricht der Yin-Mangel einem Parasympathikus-Mangel, welcher sich in der Zunahme von Autoimmunerkrankungen äußert. Wenn Akupunktur erfolgreich praktiziert werden soll, darf daher die Anamnese des Yin-Yang-Status nicht fehlen. In zukünftigen Studien muss berücksichtigt werden, dass die Wirkung eines Punktes von dem Yin-Yang-Status des Patienten abhängig ist. Dieser kann zu einer pro- oder antiinflammatorischen Wirkung von ein und demselben Punkt führen.

Die Traditionelle Chinesische Medizin ist eine ganzheitliche Medizin, welche den gesamten Körper erfasst und nach anamnestischen Kriterien beurteilt. Nur unter Berücksichtigung dieser Aspekte können neue Forschungsarbeiten etabliert werden, sodass erst die Kombination von westlicher Forschung und chinesischer Medizin valide Ergebnisse liefert, um dem Leitmotiv der Medizinischen Universität Graz, *Salus aegroti suprema lex* (Das Heil des Kranken sei höchstes Gesetz), in vollem Umfang entsprechen zu können.

7. Glossar

Afferenz	= Nervenfaserverleitung, die Signale zum Gehirn leitet
Analgetisch	= gegen Schmerzen
Antiinflammatoria	= antiinflammatorische Zytokine
Antiphlogistisch	= gegen Entzündungen
Antipyretisch	= gegen Fieber
Ashi-Punkten	= Hauptschmerzpunkt der nicht auf einem Meridian liegen muss
B-Zellen	= Zellen aus dem Knochenmark für die humorale Abwehr
Efferenz	= Nervenfaserverleitung die Signale vom Gehirn weg leitet
Ektomie	= Herausschneiden von Gewebe oder Organ
Emesis	= Erbrechen
Flush	= durch Vasodilatation bedingte Gesichtsröte
Goldstandard	= beste geeignete Methode zur Therapie, Analyse, etc.
Homunculus	= symbolhaftes Menschlein, das Gehirnarealen entspricht
Ileus	= Kotstau im Darm wegen Lähmung oder Obstruktion
Inflammation	= Entzündung
Nausea	= Übelkeit
Noxe	= krankmachende Ursache
Pathway	= Signalweg von Hormonen, Botenstoffen, Transmittern, etc.
Peristaltik	= Bewegungen des Darms
Placebo	= Scheinmedikament oder Scheinbehandlung
Proinflammatoria	= proinflammatorische Zytokine
Salutogenese	= Erhaltung der Gesundheit
Synovia	= Gelenksflüssigkeit
T-Zellen	= Zellen aus dem Thymus für die zelluläre Abwehr

8. Abkürzungsverzeichnis

ACH	= Acetylcholin
ACTH	= Adrenocorticotropes Hormon
AG	= Antigen
AK	= Antikörper
CAP	= Cholinergic-Antiinflammatory-Pathway
CGRP	= Calcitonin-Gen-Related-Peptide
CRH	= Corticotropin Releasing Hormon
CRP	= C-reaktives Protein
DMARD	= Disease-modifying-antirheumatic-drugs
DNA	= Desoxyribonukleinsäure
EA	= Elektroakupunktur
HFA	= Hoch Frequenz Elektroakupunktur
HHNA	= Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HIV	= Humanes Immundefizit Virus
Ig	= Immunglobulin
IL	= Interleukin
IFN-gamma	= Interferon-gamma
LFA	= Niedrig Frequenz Elektroakupunktur
LOX	= Lipoxygenase
MHC	= Major Histocompatibility Complex
MPS	= Mononukleäres-Phagozytierendes-System
MRT	= Magnetresonanztomographie
mRNA	= Messenger Ribonukleinsäure
MS	= Multiple Sklerose
MSH	= Melanozytenstimulierendes Hormon
nAchR-alpha7	= Nicotinic-Acetylcholine-Receptor-alpha7
Nf-kappaB	= Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NK-Zellen	= Natürliche Killerzellen
NSAR	= Non steroidal anti inflammatory drugs
ÖGKA	= Österreichische Gesellschaft für kontrollierte Akupunktur
PAMP	= Pathogen Associated Molecular Pattern
POMC	= Proopiomelanocortin

RSA-TR	= Respiratory sinus arrhythmia adjusted for tidal volume
TCM	= Traditionelle Chinesische Medizin
TGF-beta	= Transforming growth factor-beta
TH1	= T-Helferzellen-Typ1
TH2	= T-Helferzellen-Typ2
TNF-alpha	= Tumornekrosefaktor-alpha
UV	= Ultraviolett
VEGF	= Vascular endothelial growth factor

9. Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Yin-Yang-Symbol modifiziert nach (Reininger et al., 2008, Seite 39).....	7
<i>Abbildung 2:</i> Überblick über lokale und systemische Entzündungsreaktion.....	11
<i>Abbildung 3:</i> Komponenten des Immunsystems ohne Darstellung von Gedächtniszellen und spezifischen T-Helferzellen modifiziert nach (Speckmann, 2008, Seite 347).....	13
<i>Abbildung 4:</i> Der „ <i>Cholinergic-Antiinflammatory-Pathway</i> “ modifiziert nach (Tracey, 2007, Seite 291).....	22
<i>Abbildung 5:</i> Sympathischer und Parasympathischer Signalweg modifiziert nach (Kavoussi & Ross, 2007, Seite 253).....	28
<i>Abbildung 6:</i> Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse modifiziert nach (Huppelsberg & Walter, 2007, Seite 211).....	31
<i>Abbildung 7:</i> Intrazellulärer Kortisolweg modifiziert nach (Lüllmann et al., 2010, Seite 384).....	33
<i>Abbildung 8:</i> Immunantwort der T-Helferzellen modifiziert nach (Siegenthaler, 2006, Seite 506).....	43
<i>Abbildung 9:</i> „ <i>Immunologischer Homunculus</i> “ modifiziert nach (Tracey, 2007, Seite 293).....	48
<i>Tabelle 1:</i> Zytokintabelle modifizierte Darstellung nach (Onmeda-Redaktion).....	18
<i>Tabelle 2:</i> Wirkungen von Magen 36.....	52
<i>Tabelle 3:</i> Induzierungen der Entzündung.....	53

10.Quellenangabe

- Akupunkturzentrum Graz. <http://akupunkturzentrum.at/ost-west-kur/>. 2013.
- Al-Khafaji M. Leitfaden Chinesische Medizin. Elsevier, Urban & Fischer, München, 2010.
- Ärzte Zeitung. Weltweite Studie belegt erneut eine Zunahme von Allergien bei Kindern. Springer, Heidelberg, 2006: 7.
- a Rogvi-Hansen B, Bach FW. Acupuncture analgesia: Neurochemical and neurophysiologic aspects. *Ugeskrift for Laeger* 1990: 152(49); 3684–3687.
- Bahr F, Strittmatter B. Das große Buch der Ohrakupunktur. Hippokrates, Stuttgart, 2010.
- Bellavance M, Rivest S. The neuroendocrine control of the innate immune system in health and brain diseases. *Immunological Reviews* 2012: 248(1); 36–55.
- Blalock JE. The immune system as the sixth sense. *Journal of Internal Medicine* 2005: 257(2); 126–138.
- Böcker W, Aguzzi A. Pathologie. Urban & Fischer, München, 2008.
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000: 405(6785); 458–462.
- Bucinskaite V, Lundeberg T, Stenfors C, Ekblom A, Dahlin L, Theodorsson E. Effects of electro-acupuncture and physical exercise on regional concentrations of neuropeptides in rat brain. *Brain Research* 1994: 666(1); 128–132.
- Cabioglu MT, Cetin BE. Acupuncture and immunomodulation. *The American Journal of Chinese Medicine* 2008: 36(1); 25–36.
- Calder J, Holten I, Mcallister R. Evidence for immune system involvement in reflex sympathetic dystrophy. *The Journal of Hand Surgery: British & European* 1998: 23(2); 147–150.
- Ceccherelli F, Gagliardi G, Matterazzo G, Visentin R, Giron G. The role of manual acupuncture and morphine administration on the modulation of capsaicin-induced edema in rat paw, A blind controlled study. *Acupuncture Electrotherapy Research* 1996: 21(1); 7–14.
- Ceccherelli F, Gagliardi G, Visentin R, Sandona F, Casale R, Giron G. The effects of parachlorophenylalanine and naloxone on acupuncture and electroacupuncture modulation of capsaicin-induced neurogenic edema in the rat hind paw, A controlled blind study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1999: 17(6); 655–662.
- Choi GS, Oha SD, Han JB, Bae HS, Cho YW, Yun YS, Lee WK, Ahn HJ. Modulation of natural killer cell activity affected by electroacupuncture through lateral hypothalamic area in rats. *Neuroscience Letters* 2002: 329(1); 1–4.

- Cho Z, Wong EK, Fallon JH. Neuro-acupuncture. Q-puncture, Menifee, 2001.
- Dawidson I, Angmar-Månsson B, Blom M. The influence of sensory stimulation (acupuncture) on the release of neuropeptides in the saliva of healthy subjects. *Life Sciences* 1998; 63(8); 659–674.
- Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.. Was ist Rheuma ?. Bonn, 8. Auflage 2011.
- Gallowitsch-Puerta M, Tracey KJ. Immunologic role of the cholinergic anti-inflammatory pathway and the nicotinic acetylcholine alpha 7 receptor. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005: 1062; 209–219.
- Gamus D. Cholinergic anti-inflammatory pathway of some non-pharmacological therapies of complementary medicine: possible implications for treatment of rheumatic and autoimmune diseases. *Harefuah* 2011: 150(8): 660-3, 687.
- Gao M, Wu Y, Li. Regulating effect of moxibustion pretreatment on Th1/Th2 imbalance of athletes during course of heavy load training. *Zhongguo Zhen Jiu* 2011: 31(3); 247–251.
- Gratze G, Fortin J, Holler A, Grasenick K, Pfurtscheller G, Wach P, Schönegger J, Kotanko P, Skrabal F. A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function. *Computers in Biology and Medicine* 1998: 28(2); 121–142.
- Haker E, Egekvist H, Bjerring P. Effect of sensory stimulation (acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects. *Journal of the Autonomic Nervous System* 2000: 79(1); 52–59.
- Hempfen C, Brugger U. dtv-Atlas Akupunktur. Deutscher Taschenbuch Verlag, München, 2009.
- Holzmann B. Modulation of immune responses by the neuropeptide CGRP. *Amino Acids* 2013: 45(1); 1-7.
- Hong SL, Levine L. Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical action of anti-inflammatory corticosteroids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1976: 73(5); 1730–1734.
- Huber H, Polley MJ, Linscott WD, Fudenberg HH, Müller-Eberhard HJ. Human monocytes: distinct receptor sites for the third component of complement and for immunoglobulin G. *Science* 1968: 162(3859); 1281–1283.
- Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie. Thieme Verlag, München, 2007.
- Janeway CA. Immunologie. Spektrum, Akademischer Verlag, München, 2002.
- Jankovic B. Neuroimmunomodulation: the State of the Art. The New York Academy of Sciences, New York, 1994.
- Jansen G, Lundeberg T, Kjartansson J. Acupuncture and sensory neuropeptides increase cutaneous blood flow in rats. *Neuroscience Letters* 1989: 97(3); 305–309.

- Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunological Reviews* 2012: 249(1); 218–238.
- Jonge WJ de, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, van Westerloo DJ, Bennink RJ, Berthoud H, Uematsu S, Akira S, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nature Immunology* 2005: 6(8); 844–851.
- Karatay S, Akcay F, Yildirim K, Erdem FH, Alp F. Effects of some acupoints (Du-14, Li-11, St-36, and Sp-6) on serum TNF-alpha and hsCRP levels in healthy young subjects. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2011: 17(4); 347–350.
- Kavoussi B, Ross BE. The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture. *Integrative Cancer Therapy* 2007: 6(3); 251–257.
- Kaye AD, Kaye AJ, Swinford J, Baluch A, Bawcom BA, Lambert TJ, Hoover JM. The effect of deep-tissue massage therapy on blood pressure and heart rate. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2008: 14(2); 125–128.
- Khansari DN, Murgu AJ, Faith RE. Effects of stress on the immune system. *Immunology Today* 1990: 11(5); 170–175.
- Kim H, Uh D, Yoon S, Roh D, Kwon Y, Han H, Lee H, Beitz AJ, Lee J. Low-frequency electroacupuncture suppresses carrageenan-induced paw inflammation in mice via sympathetic post-ganglionic neurons, while high-frequency EA suppression is mediated by the sympathoadrenal medullary axis. *Brain Research Bulletin* 2008: 75(5); 698–705.
- Klinke R, Bauer C. *Physiologie, Zahlreiche Tabellen*. Thieme, München, 2005.
- Krasuski M, Tederko P. Cryotherapy in contemporary rehabilitation: a review. *Orthotopic Traumatological Rehabilitation* 2005: 7(1); 60–65.
- Krautzig S, Renz-Polster H. *Basislehrbuch Innere Medizin, Kompakt-greifbar-verständlich - mit Zugang zum Elsevier-Portal*. Urban & Fischer in Elsevier, München, 2012.
- Kowalski J. Effect of enkephalins and endorphins on cytotoxic activity of natural killer cells and macrophages/monocytes in mice. *European Journal of Pharmacology* 1997: 326(2-3); 251–255.
- La Marca R, Nedeljkovic M, Yuan L, Maercker A, Elhert U. Effects of auricular electrical stimulation on vagal activity in healthy men: evidence from a three-armed randomized trial. *Clinical Science* 2010: 118(8); 537–546.
- Lee A, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Systematic Review* 2009(2): CD003281.
- Lee J, Jang K, Lee Y, Choi Y, Choi B. Electroacupuncture inhibits inflammatory edema and hyperalgesia through regulation of cyclooxygenase synthesis in both peripheral and central nociceptive sites. *The American Journal of Chinese Medicine* 2006: 34(6); 981–988.

- Lee MS, Ernst E. Acupuncture for pain: an overview of Cochrane reviews. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 2011; 17(3); 187–189.
- Lee Y, Kim SK, Kim Y, Lee H, Shin M, Hong M, Min B, Bae H. The alpha-adrenoceptor mediation of the immunomodulatory effects of electroacupuncture in DNP-KLH immunized mice. *Neuroscience Letters* 2007; 423(2); 149–152.
- Levine J, Clark R, Devor M. Intra-neuronal Substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 1984(226); 547–549.
- Li A, Lao L, Wang Y, Xin J, Ren K, Berman BM, Tan M, Zhang R. Electroacupuncture activates corticotrophin-releasing hormone-containing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus to alleviate edema in a rat model of inflammation. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2008; 8; 20.
- Li A, Zhang R, Wang Y, Zhang H, Ren K, Berman BM, Tan M, Lao L. Corticosterone mediates electroacupuncture-produced anti-edema in a rat model of inflammation. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2007; 7; 27.
- Li RW, David Lin G, Myers SP, Leach DN. Anti-inflammatory activity of Chinese medicinal vine plants. *Journal of Ethnopharmacology* 2003; 85(1); 61–67.
- Li Y, Zheng H, Witt CM, Roll S, Yu S, Yan J, Sun G, Zhao L, Huang W, Chang X, Zhang H, Wang D, Lan L, Zou R, Liang F. Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal* 2012; 184(4); 401–410.
- Lima L, Urbina M. Serotonin transporter modulation in blood lymphocytes from patients with major depression. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2002; 22(5-6); 797–804.
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Kuschinsky G. *Pharmakologie und Toxikologie, Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010.
- Ma H, Jiang E, Zhao X. The effect of acupuncture on the content of substance P in serum of gravida during delivery. *Zhen Ci Yan Jiu* 1992; 17(1); 65–66.
- Matsumoto T. *Acupuncture for physicians*. Thomas, Springfield, 1974.
- Matthay MA, Ware LB. Can nicotine treat sepsis?. *Nature Medicine* 2004; 10(11); 1161–1162.
- Murtaugh MP, Johnson CR, Xiao Z, Scamurra RW, Zhou Y. Species specialization in cytokine biology: is interleukin-4 central to the T(H)1-T(H)2 paradigm in swine?. *Developmental and Comparative Immunology* 2009; 33(3); 344–352.
- Napadow V, Kettner N, Liu J, Li M, Kwong KK, Vangel M, Makris N, Audette J, Hui KKS. Hypothalamus and amygdala response to acupuncture stimuli in Carpal Tunnel Syndrome. *Pain* 2007; 130(3); 254–266.
- Neumann J. *Immunbiologie, Eine Einführung*. Springer, Heidelberg, 2008.

- Newby DE, Sciberras DG, Mendel CM, Gertz BJ, Boon NA, Webb DJ. Intra-arterial substance P mediated vasodilatation in the human forearm: pharmacology, reproducibility and tolerability. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 43(5); 493–499.
- Nicolson G.L. Identification and Treatment of Chronic Infections in CFIDS, Fibromyalgia Syndrome and Rheumatoid Arthritis Patients that cause Morbidity and Illness Progression. Doctor's Educational Booklet - CFIDS Association of America, Huntington Beach, 1998.
- Noguchi E, Hayashi H. Increases in gastric acidity in response to electroacupuncture stimulation of the hindlimb of anesthetized rats. *The Japanese Journal of Physiology* 1996; 46(1); 53–58.
- ÖGKA Skripten. Diplomkurs Akupunktur Skript Graz 1 bis 7. ÖGKA, 2007.
- Ondicova K, Mravec B. Multilevel interactions between the sympathetic and parasympathetic nervous systems: a minireview. *Endocrine Regulations* 2010; 44(2); 69–75.
- Onmeda-Redaktion. Liste einiger Zytokine und ihrer Wirkung. <http://www.onmeda.de/lexika/anatomie/zytokine-liste-einiger-zytokine-und-ihrer-wirkung-4016-3.html>. 2013
- Ouyang B, Che J, Gao J, Zhang Y, Li J, Yang H, Hu T, Wu Y, Yang M. Effects of electroacupuncture and simple acupuncture on changes of IL-1, IL-4, IL-6 and IL-10 in peripheral blood and joint fluid in patients with rheumatoid arthritis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2010; 30(10); 840–844.
- Ouyang B, Gao J, Che J, Zhang Y, Li J, Yang H, Hu T, Yang M, Wu Y, Ji L. Effect of electro-acupuncture on tumor necrosis factor- α and vascular endothelial growth factor in peripheral blood and joint synovia of patients with rheumatoid arthritis. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 2011; 17(7); 505–509.
- Pan B, Castro-Lopes JM, Coimbra A. Activation of anterior lobe corticotrophs by electroacupuncture or noxious stimulation in the anaesthetized rat, as shown by colocalization of Fos protein with ACTH and beta-endorphin and increased hormone release. *Brain Research Bulletin* 1996; 40(3); 175–182.
- Park M, Ko E, Ahn C, Choi H, Rho S, Shin M, Hong M, Min B, Bae H. Suppression of IgE production and modulation of Th1/Th2 cell response by electroacupuncture in DNP-KLH immunized mice. *Journal of Neuroimmunology* 2004; 151(1-2); 40–44.
- Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulators of innate immune responses and inflammation. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2004; 61(18); 2322–2331.
- Pavlov VA, Tracey KJ. Controlling inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochemical Society Transactions* 2006; 34(6); 1037–1040.
- Peng G. Acupuncture and innate immunity. *Zhen Ci Yan Jiu* 2008; 33(1); 49–52.
- Pollmann N. Basislehrbuch Akupunktur, Körper- und Ohrakupunktur. Urban & Fischer, München, 2002.

- Pschyrembel W, Bach M. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011. De Gruyter, Berlin, 2010.
- Raud J, Lundeberg T, Brodda-Jansen G, Theodorsson E, Hedqvist P. Potent anti-inflammatory action of calcitonin gene-related peptide. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1991; 180(3); 1429–1435.
- Reininger M, Dorfer L, Laciny S. *Zeit für Akupunktur, Ein Lehrbuch für traditionelle Akupunktur*. Cumulus OG, Peuerbach, 2008.
- rft. Bei Rheuma auf die Phytotherapie setzen. *Schweizer Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 2011; 23(6); 314–316.
- Robson T. *An introduction to complementary medicine*. Allen & Unwin, Crows Nest, 2003.
- Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems --2011 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(3); 307–316.
- Ruß A, Endres S. *Arzneimittel pocket plus 2011*. Börm Bruckmeier, Grünwald, 2010.
- Schwalfenberg GK. Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. *Journal of Environmental and Public Health* 2012; 619381.
- Shi X, Wang ZP, Liu KX. Effect of acupuncture on heart rate variability in coronary heart disease patients. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1995; 15(9); 536–538.
- Siegenthaler. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, Stuttgart, 2006.
- Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Thieme, Stuttgart, 2009.
- Sousa LP, Alessandri AL, Pinho V, Teixeira MM. Pharmacological strategies to resolve acute inflammation. *Current Opinion in Pharmacology* 2013; 13(4); 625–631.
- Speckmann E. *Physiologie, Mit 92 Tabellen*. Elsevier, Urban & Fischer, München, 2008.
- Steininger C. Laktobazillen bei Rotavirus-Diarrhoe. *Universum Innere Medizin* 2012; 03; 28–29.
- Straub RH, Cutolo M. Involvement of the hypothalamic--pituitary-adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44(3); 493–507.
- Strauss S. The scientific basis of acupuncture. *Australian Family Physician* 1987; 16(2); 166–7, 169.
- Stux G, Sahn KA. *Akupunktur, Einführung*. Springer, Heidelberg, 2007.
- Tepper SJ, Stillman MJ. Clinical and preclinical rationale for CGRP-receptor antagonists in the treatment of migraine. *Headache* 2008; 48(8); 1259–1268.

- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420(6917); 853–859.
- Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(2); 289–296.
- Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neuroscience Letters* 1985; 62(1); 131–136.
- Unschuld PU. *Chinese medicine*. Paradigm Publications, Taos, 1998.
- Wang H, Liao H, Ochani M, Justiniani M, Lin X, Yang L, Al-Abed Y, Wang H, Metz C, Miller EJ, Tracey KJ, Ulloa L. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nature Medicine* 2004; 10(11); 1216–1221.
- Wang K, Wu H, Wang G, Li M, Zhang Z, Gu G. The effects of electroacupuncture on TH1/TH2 cytokine mRNA expression and mitogen-activated protein kinase signaling pathways in the splenic T cells of traumatized rats. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 109(5); 1666–1673.
- West Z. *Acupuncture in pregnancy and childbirth*. Churchill Livingstone/Elsevier, Amsterdam, 2008.
- Woodfolk. Cytokines as a therapeutic target for allergic diseases: a complex picture. *Current Pharmaceutical Design* 2006; 12(19); 2349–2363.
- Xu F, Gan J, Li W, Yang M, Liu X. Effect of electroacupuncture on the level of IL-1beta and TNF-alpha in patients with osteoarthritis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2009; 29(7); 529–531.
- Yamaguchi N, Takahashi T, Sakuma M, Sugita T, Uchikawa K, Sakaiharu S, Kanda T, Arai M, Kawakita K. Acupuncture regulates leukocyte subpopulations in human peripheral blood. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2007; 4(4); 447–453.
- Yang MM, Ng KK, Zeng HL, Kwok JS. Effect of acupuncture on immunoglobulins of serum, saliva and gingival sulcus fluid. *The American Journal of Chinese Medicine* 1989; 17(1-2); 89–94.
- Yu Y, Kasahara T, Sato T, Asano K, Yu G, Fang J, Guo S, Sahara M, Hisamitsu T. Role of endogenous interferon-gamma on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. *Journal of Neuroimmunology* 1998; 90(2); 176–186.
- Zhang SP, Chung WY, Zhan YJ. *Auricular Acupuncture for Pain and Inflammation*. *Current Research in Acupuncture*, 2013; 517–531.
- Zhao X. Effect of HC-3 on electroacupuncture-induced immunoregulation. *Zhen Ci Yan Jiu* 1995; 20(2); 59–62.
- Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJPM, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators of Inflammation* 2003; 12(2); 59–69.

Erklärung

Um die Lesbarkeit zu erleichtern wird in dieser Diplomarbeit auf die geschlechterspezifische Darstellung verzichtet und bei Personenbezeichnungen die männliche Form verwendet. Im Sinne der Gleichbehandlung gelten aber die entsprechenden Begriffe grundsätzlich für beide Geschlechter.

Danksagung

Durch die sehr gute Betreuung von Herrn Prof. Litscher und Frau Dr. Wang ist es gelungen, ein spannendes Thema zu finden, welches mich bei ständiger Schreiblaune hielt. Daher verdanke ich mein Engagement für die Diplomarbeit diesen beiden Menschen. Frau Mag. Ingrid Gaischek aus der Forschungsgruppe um Herrn Prof. Litscher unterstützte mich schließlich beim finalen Feinschliff.

Ohne die Unterstützung meiner Freundin, Irene Franke, hätte ich diese Arbeit nie so strukturiert erstellen können. Sie gab mir zahlreiche Tipps zum Aufbau und war ein sehr aufmerksamer Korrekturleser. Ebenso half ihre Schwester, Norma Franke, einen Großteil meiner Rechtschreibfehler auszubessern. Mein tiefer Dank gebührt euch beiden.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Ronald Schmidt, dass ich die vorgelegte Diplomarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet und die aus Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ort, Datum

Unterschrift