

## **DIE LOKALE WIRKUNG VON SCHALLWELLEN AUF AUS DEN ARTERIEN FREI WERDENDEN ENDOTHELIN; THROMBOMODULIN UND INTERLEUKIN-8 – EBENEN BEI PAUK-PATIENTEN**

Autoren: Jenő Szántó, Zsanett Heringh

Themenleiter: Dr. Zoltán Csiki  
III. Klinik für innere Medizin der Debrecener Universität

### ARTERIOSKLEROSE:

Die obliterierende Arteriosklerose ist eine Volkskrankheit unseres Zeitalters. Die genauen Gründe ihrer Entstehung sind unbekannt. In ihrer Ethologie spielen die Intimaverletzung, die Hormonwirkung, die Hypertonie, der Thrombozytenmetabolismus, Prostaglandin, Blutlipidstoffwechsel, mechanischen Gründe, die Entzündung eine Rolle. Risikofaktoren sind Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie, Lebensweise, Genetik, Alter, männliches Geschlecht. Die obliterierende Arteriosklerose manifestiert sich in den unteren Gliedmaßen, am Anfang ist die segmentale Lokalisation charakteristisch. Aufgrund der Symptome (Unterschenkel kalt, atrophische und unbehaarte Haut, schrumpfende Muskulatur, intermittierendes Hinken, Ruheschmerz, fehlender Puls, Nekrose, Ulkus, Gangrän) können die Patienten folgenden Stadien zugeordnet werden :

Stadien nach Fontaine :

- I. Objektiv aufzuweisende Blutkreislaufstörungen ohne subjektive Beschwerden
- IIa. Intermittierendes Hinken ( Gehstrecke über 200m)
- IIb. Intermittierendes Hinken ( Gehstrecke unter 200m)
- III. Ruheschmerz
- IV. Schmerzen in Ruhelage und Absterben von Gewebe (Gangrän, Ulkus)

Entsprechend dem heutigen Stand der medizinischen Wissenschaften gibt es keine Vorbeugung, „heilen“ ist auch nur mit den Methoden der Gefäßchirurgen möglich. Im Fall der an der obliterierenden Gefäßkrankheit leidenden Patienten kann die Operation eine bedeutende Verbesserung des Zustandes bei schmerzfreier Gehstrecke, bei Ruheschmerz, als auch bei der Heilung der Gangrän der Gliedmaßen zur Folge haben. Dazu kommt es in unserem Land bei durchschnittlich 20 % mit Bezug darauf, dass in zahlreichen Fällen das geschädigte Gefäßsystem der Patienten, bzw. ihr allgemeiner Zustand eine operative Behandlung noch nicht

oder nicht mehr möglich macht. So kommen bei 70 – 80 % ausschließlich konservative Methoden in Frage, wie eine medikamentöse Therapie (Calcium-antagonista, Aspirin, Pentoxyphillin usw.), die Heilgymnastik, die Bädertherapie, die Hämodilution, die Kohlensäurebäder. Aufgrund der Daten der Fachliteratur sind im Stadium Fontaine II. die Vorteile der invasiven Verfahren gegenüber der konservativen Therapie nicht eindeutig.

Also ist das Interesse gegenüber den non invasiven Verfahren verständlich. Eine solche alternative Physiotherapie – Methode ist die lokale Schallwellenbehandlung.

### Schallwellenbehandlung

Einzelne Forschungen haben heute schon bewiesen, dass die Niederfrequenzwellen in der Lage sind im lebenden Organismus die Reaktionsgeschwindigkeit der Anaphylaxie, die Aktivität der Leberzellen, die Regenerationsfähigkeit, die Permeabilität der Erythrooklasis Membrane zu beeinflussen, durch die morphologische Veränderung der Vaskulatmembrane des Auges wird die kindzeitliche myopia Progression verlangsamt, die durch Atherosklerose verursachte erektile Dysfunktion verringert sich, sie können eine schmerzlindernde und den Kreislauf verbessernde Wirkung haben. Schallwellen festgelegter Frequenz und Intensität lokal angewendet beeinflussen die Progression der peripheren Gefäßverengungen, lindern die Beschwerden und erhöhen die Gehweite.

Diese günstigen und bisher wenig untersuchten Effekte machen die lokale Schallwellentherapie erreichbar, die aufgrund der durch innermedizinische konservative Behandlungen bestimmten Indikation (Fontaine II) eine erfolgreiche Ergänzung sein können. Es gibt kaum eine Kontraindikation, sie sind nicht invasiv, schmerzlos, von kurzer Dauer, leicht zu erreichen, können jeder Zeit wiederholt werden, benötigen keinen stationären Hintergrund für die Behandlung und mit Nebenwirkungen muss nicht gerechnet werden.

Im Rahmen unserer Untersuchung haben wir die auf die Endothelzellen ausgeübte lokale Wirkung mit Detektierung der Plasmaendothelin -, der solubilis Thrombomodulin - und der IL – 8 –Ebenen vor und nach der Behandlung untersucht.

### Stoffe und Methoden

Das angewendete Gerät war das Sonomat 4000, das Wellen mit einer Frequenz von 60 – 80 Hz und mit einer Intensität von 40 – 60 dB ausstrahlt. Das zur Behandlung dienende Gerät beinhaltet einen mit einer wellenerzeugenden Signalquelle

versehenen Behandlungskopf, der mit der zentralen Einheit, die wiederum mit Zwischenschaltung einer Anpassungsstufe mit zwei Parametermessern (Herzfunktion, Hauttemperatur) in Verbindung steht. Zu Beginn der Behandlung werden am Patienten die EKG - Elektroden und die Hautthermometer sowie an den Fußsohlen die Behandlungsköpfe angebracht. Die im Behandlungskopf untergebrachte Signalquelle bringt die von der Zentraleinheit produzierten Schallwellen durch die Systole in einer gegebenen Phase variiert einmal auf die eine, dann auf die andere Fußsohle. Der Herzrhythmus des Patienten und die Temperatur der zu behandelnden Körperoberfläche werden während der Behandlung ständig durch eine Kontrolleinrichtung gemessen und registriert und im umgekehrten Verhältnis dazu wechselt das Ausgangssignal die Amplitude und die Frequenz. Die Zeitdauer der Behandlung betrug 1 x 15 min.

Auswahlkriterium unserer Patienten war die Claudikation im Stadium Fontaine II/a ohne Gebundenheit an Alter oder Geschlecht. Die Patienten haben sich freiwillig zu einer kostenlosen detaillierten Aufklärung und einer Untersuchung durch einen Internisten folgend zur Verfügung gestellt. Es ist uns gelungen, zuverlässig bei 8 Frauen und 11 Männern (durchschnittliches Lebensalter 64 Jahre) die Versuche durchzuführen.

Zum Messen der Endothelin-, der Thrombomodulin- und der IL-8 Ebenen haben wir das direkt vor und nach der Behandlung aus der Vene des Fußrückens gewonnene Plasma benutzt.

Das EDTA-s, bzw. das Zitratplasma haben wir sofort bei  $-70^{\circ}$  tiefgefroren und so gelagert, dann wurden mit dem ELISA – Verfahren vom Regionalen Immunlabor der III. Klinik für innere Medizin der Debrecener Medizinischen Universität die Bestimmungen durchgeführt. Wir werten die Daten vor und nach der Behandlung aus, wir haben die gepaarte T-Probe benutzt ( $P < 0,05$ ).

Das Thrombomodulin ist ein Glikoprotein – Molekül, welches das integrale Bestandteil der Membran der Endothelzelle an deren endovascularen Oberfläche ist. Das intakte Endothel ist das eine wichtigste Schlüssel-molekül des antikoagulanten Mechanismus. Es bildet mit dem Thrombin einen Komplex und aktiviert so Protein-C, das wiederum irreversibel den VIII. und den V. Faktor inaktiviert, die wichtigsten Bestandteile des Haemostase. Das IL-1 und das TNF- $\alpha$  hemmt die Expression und die Synthese. Endothelschädigungen werden signalisiert, wenn sich im Plasma die Ebene der solubilen Form erhöht.

Die Endotheline sind aus 21 Aminosäuren bestehende Peptide, die seitens der Endothelzelle aus einem Preproeiweiß neusynthetisiert und abgesondert werden, die durch die ET-a-b-c Rezeptoren wirken. PL-C Aktivierung, dann frei werden von  $IP_3$  und DAG, und die Erhöhung der IC Calcium-Konzentration überträgt die Wirkungen in das vasculare System.

Das Endothelin ist in niedriger Konzentration (normaler Plasmaspiegel: 0,2 – 0,7 fmol/ml) Vasodilator, in größeren Mengen von kräftiger vasokonstriktorischer Wirkung.

Erismazom – und Fibroblast-Proliferation, Erhöhen der Collagenerzeugung (c-myc, c-fos Genaktivierung) ⇒ weist auf einen Ablauf in der Atherogenese hin.

Eine Rolle spielt der mechanische Stress in der Proliferation des induzierten unwillkürlichen Muskels und bei der Bildung von Neointima (im Laufe der Endothel - Zerstörung erhöht sich die Plasmaebene.

Die Synthese auslösende Wirkungen haben: Hypoxie, Shear Stress, Hyperglykämie, oxLDL, Adrenalin, Erythropoetin, Thrombin, Ang-II, AVP, TGF- $\beta$ , TNF-a, IL-1-2

Die Synthesen hemmen: ANP, PGI<sub>2</sub>, EDRF

Die IL-8 Familie wird strukturell von homologen 8 – 12 KDa Polypeptiden gebildet. Die IL-8-a produzieren aktivierte T-Lymphozyten, aktivierte peripheren Leukozyten, Endothelzellen, Fibroblaste, Thrombozyten, Keratinozyten, sie haben eine chemotaktische Wirkung auf Neu, auf Ly.

Das IL-8 verringert die Entzündungserscheinungen über die IL-1 – Hemmung, wobei mit der Aktivierung der Leukozyten, mit dem Anwachsen der Durchlässigkeit der Mikroadern den Entzündungserscheinungen vorgeholten wird, also proinflammatorisch sind. Die IC Ca – Ebene wird erhöht, auch die Genexpression, die Rezeptorexpression, eine Atemexplosion wird hervorgerufen.

Ergebnisse

### Thrombomodulin

Erreichen der Durchschnittskonzentration vor (32,45 ng/ml) und nach (32,53 ng/ml) der Behandlung nicht signifikant. (P=0.8)

Grafika            elött    vor  
                      Után    nach  
                      Minta átlag    Musterdurchschnitt

### Endothelin

Durchschnitt der Konzentration nach der Behandlung (0,30 fmol/ml) signifikant (P=0,04) höher als der Durchschnitt der Konzentration vor der Behandlung (0,27 fmol/ml).

Die Erhöhung bleibt im normalen (0,2 – 0,7 fmol/ml) Konzentrationsbereich.

Grafika            elött    vor  
                      Után    nach  
                      Minta átlag    Musterdurchschnitt

## Interleukin – 8

Der Durchschnitt der Konzentration nach der Behandlung (19,3 pg/ml) ist signifikant niedriger ( $P=0,02$ ) als vor der Behandlung (23,4 pg/ml)

Grafika	előtt után Minta átlag	vor nach Musterdurchschnitt
---------	------------------------------	-----------------------------------

### Besprechung:

Wie ich schon oben erwähnt habe, signalisiert die im Plasma gemessene Erhöhung der solubilen Form des Thrombomodulin eine Endothelschädigung. So spricht die Unveränderlichkeit der Konzentration für die das Endothel schonende Eigenschaft der Schallwellen.

Innerhalb des normalen Bereiches der Endothelin – Ebene signalisiert eine geringfügige Erhöhung eine Vasodilator – Wirkung, denn das Endothelin wirkt in kleiner Konzentration (normaler Bereich: 0,2 – 0,7 fmol/ml) gefäßerweiternd. Außerdem beeinflusst der Schall über das Endothelin nicht die Progression der Arteriosklerose.

Die Verringerung der Ebene des IL – 8 unterstützt die Hypothese, dass der Schall eine entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung hat.

In unserer Studie haben wir eine - neben der innermedizinischen medikamentösen Therapie anwendbare - alternative physiotherapeutische Behandlung der obliterierende Arteriosklerose der unteren Gliedmaßen beleuchtet, die für Patienten im Stadium Fontaine II. wirksam sein kann.

Die auf das Endothel ausgeübte Wirkung einer Schallwellenbehandlung untersuchend haben wir in Erfahrung gebracht, dass diese vermutlich keine Endothelschädigung verursacht und über eine wenig Vasodilator – und entzündungshemmende Wirkung verfügt.

Das wird auch durch die günstigen Erfahrungen der Patienten unterstützt.

Es müssen weitere prospektive klinische Untersuchungen durchgeführt werden, um den eingenommenen Platz der Methode in einer Therapie zu klären.