

**Placebokontrollierte klinische Studie zum Effekt von Knoblauchtrockenpulver
auf die Durchblutung bei gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit
systemischer Sklerodermie**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Vorgelegt von

Alexander Michael Rapp

Geb. am. 23.07.1971

in Schramberg / Schwarzwald

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Fragestellungen

3. Material und Methoden

3.1 Ziele der Untersuchung

3.2 Untersuchungszeitraum und Ort

3.3 Versuchsteilnehmer

3.4 Ethische Aspekte und Rekrutierung der Versuchsteilnehmer

3.5 Prüfsubstanz und Dosierung

3.6 Studiendesign

3.6.1. Studienablauf und Messparameter

3.6.1.1 Rheologische Parameter

3.6.1.1.1 Erythrozytenaggregation

3.6.1.1.2 ADP-induzierte Thrombozytenaggregation

3.6.1.1.3 Plasmaviskosität

3.6.1.1.4 Fibrinogen

3.6.1.1.5 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

3.6.1.1.6 Blutbild

3.6.1.2 Untersuchungen zur Vasomotion (Nahe-Infrarot-Rot-Photoplethysmographie (NIRP))

3.6.1.3 Subjektives Befinden

3.7 Statistische Methoden

4. Ergebnisse

4.1 Gesunde Versuchspersonen

4.1.1. Rheologische Parameter

4.1.1.1. Erythrozytenaggregationsindex

4.1.1.2. Plasmaviskosität

4.1.1.3. ADP-induzierte Thrombozytenaggregation

4.1.1.4. Fibrinogen

4.1.1.5. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

4.1.1.6. Blutbild

4.1.2. Vasomotion

4.1.2.1. Wendepunktzeit (T_w)

4.1.2.2. Gipfelzeit der Pulswellenkurve (T_G)

4.2 Ergebnisse Patienten

4.2.1. Rheologische Parameter

4.2.1.1. Erythrozytenaggregationsindex

4.2.1.2. Plasmaviskosität

4.2.1.3. ADP-induzierte Thrombozytenaggregation

4.2.1.4. Fibrinogen

4.2.1.5. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

4.2.1.6. Blutbild

4.2.2. Vasomotion

4.2.2.1. Wendepunktzeit (T_w)

4.2.2.2. Gipfelzeit der Pulswellenkurve (T_G)

4.2.2.3. Hauttemperatur

4.2.3. Subjektives Empfinden

4.2.3.1. gesunde Kontrollpersonen

4.2.3.1.1. Knoblauchgeruch

4.2.3.1.2. Gesamtbefindlichkeit

4.2.3.2. Patientinnen mit systemischer Sklerodermie

4.2.3.2.1. Knoblauchgeruch

4.2.3.2.2. Gesamtbefindlichkeit

5. Diskussion

6. Literatur

7. Abkürzungen

8. Zusammenfassung

1. Einleitung

Knoblauch gilt als eine der ältesten Kulturpflanzen (Block 1985). Die 30 – 100 cm große Knoblauchpflanze gehört zur Familie der Liliengewächse und hat ihren Ursprung im Orient. Hauptanbauggebiete sind heutzutage China, Indien, Korea, Spanien, Thailand, Ägypten, Südfrankreich, die Balkanländer und Kalifornien. In unseren Breiten blüht der Knoblauch zwischen Juli und August. Neben seinen geschmacklichen Qualitäten wird Knoblauch (*Allium sativum*) seit dem Altertum auch als Mittel zur Gesundheitsvorsorge und -wiederherstellung verwendet (Dubick 1986). Auch in der modernen Gesellschaft wird Knoblauch sehr häufig zur Gesundheitsprävention eingenommen (Bender 1992, Häusler 1990). Neben dem Genuß von rohen und gekochten Knoblauchzwiebeln spielen hierbei speziell hergestellte „Knoblauchextrakte“, meist in Form von Knoblauchtrockenpulver und Knoblauchöl, eine Rolle. Das Ausmaß, in dem diese frei verkäuflichen „Knoblauch-Pillen“ eingenommen werden, ist immens (Rosin 1992, Eisenberg 1993). Einer jüngeren Studie aus Brandenburg zufolge verwenden über 9% der bundesdeutschen Bevölkerung gelegentlich Knoblauchpräparate als Nahrungssupplement (Klipstein 1998). Nach neueren Schätzungen werden alleine in den USA pflanzliche Nahrungssupplemente für mehr als 3 Billionen US\$ umgesetzt, wobei der Konsum in den letzten Jahren stark zunimmt (Eisenberg 1993, World Health Organization 1998). Knoblauchpräparate stehen hierbei mit an erster Stelle (Ackermann 2001, Mahady 2001).

Als wirksamkeitsbestimmender Inhaltsstoff von *Allium sativum* gilt die Aminosäure Alliin. Diese wird beim Zerstören der Zellen der frischen Knoblauchzwiebel durch Schneiden oder Pressen unter der Einwirkung des in den Zellen getrennt vom Substrat Alliin vorhandenen Enzyms Alliinase in Allicin umgewandelt (Lichtwer 1997). Als Gewürz und zur Herstellung von Arzneimitteln findet nur die Knoblauch-Zwiebel Verwendung. Die Weltproduktion beträgt etwa 2 Millionen Tonnen im Jahr (Fenwick 1985), der weitaus größte Teil der produzierten Gesamtmenge wird unmittelbar nach der Ernte zu sogenannten Knoblauch-Extrakten weiterverarbeitet. Am gebräuchlichsten sind hierbei Knoblauchtrockenpulver und Knoblauchöl. Zur Herstellung von Knoblauchtrockenpulver werden die Zehen geschält, in Scheiben geschnitten und im Luftzug bei Temperaturen von maximal 50°C innerhalb von 3-4 Tagen zu einer Restfeuchte von weniger als 5% getrocknet. Wird dieser Trocknungsprozeß sachgerecht durchgeführt, bleiben die für die medizinische

Wirkung entscheidenden schwefelhaltigen Inhaltsstoffe erhalten (Ziegler 1989) und werden in der Regel in Kapselform verabreicht. Die überwiegende Zahl wissenschaftlicher Arbeiten zur Wirkung von Knoblauch verwendet Knoblauchtrockenpulver als Wirksubstanz (Reuter 1994).

Zur klinisch-medizinischen Wirkung von Knoblauchpulver sind in den letzten Jahren zahlreiche Forschungsarbeiten erschienen. Unter anderem wurden die Wirkungen von Knoblauch auf Arteriosklerose und Gefäßwandeigenschaften (Schlesinger 1926, Berthold 1998, Koscielny 1999, Siegel 2000, Campbell 2001), Blutdruck (Silagy 1994), Blutviskosität (Swetschnikow 1931, Olschock 1981, Wolf 1990 und 1991, Fenwick 1985, Cooperative Group for Essential Oil of Garlic 1986, Kleijnen 1989, Jung 1991, Kiesewetter 1991, el-Sabban 1997) Lipidstoffwechsel (Warshafsky 1993, Silagy 1994, Lau 2001) sowie Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten (Farbman 1993) in klinischen Studien untersucht (Reuter 1994, 1995). Um mittel- oder längerfristige Auswirkungen einer „Knoblauch-Therapie“ auf die genannten Zielgrößen zu evaluieren, betrug die Therapiedauer hier meist zwischen einem und mehreren Monaten. Dies spiegelt die tatsächlichen Einnahmegewohnheiten der Bevölkerung aber nur zum Teil wieder (Eisenberg 1993). Ein großer Anteil der „Knoblauch-user“ bevorzugt deutlich kürzere Einnahmeintervalle von beispielsweise einer Woche (Dorant 1993, Klipstein 1998). Dies hat unter anderem psychosoziale Gründe (Rosin 1992, Tuorila 1992). Relevante antiatherogene Effekte, wie sie in längerdauernden Studien durchaus nachweisbar sein können (Siegel 2000), sind in diesen Zeiträumen aber eher nicht zu erwarten.

Eine adäquate Indikation für eine häufig durchgeführte kurzfristige Medikation mit Knoblauchsupplementen könnte aber eine Verbesserung der Durchblutung sein, die auch in kürzerer Zeitdauer eintreten kann (Okuhara 1994). Unter dieser Vorstellung kommt Knoblauch im Bereich der Naturheilkunde zum Einsatz. Knoblauch wird unter naturheilkundlichem Verständnis als ein sogenanntes „Hitzemittel“ bezeichnet, welches dem Körper „Energie“ zuführt.

Als ein solches kann Knoblauch bei „Kältekrankheiten“, zu der unter naturheilkundlichem Aspekt auch die systemische Sklerodermie gehört, und bei der eine gestörte Vasomotion ein Kardinalsymptom darstellt, aus naturheilkundlicher Sicht indiziert sein (Bühning 1998, Augustin 2000).

Die systemische Sklerodermie ist eine den Kollagenosen zugehörige Systemerkrankung des Bindegewebes und der inneren Organe mit dem Hauptmerkmal der Fibrose (Consensus conference 1996). Vaskuläre und entzündliche fibrosierende Phänomene spielen im Krankheitsprozess eine wichtige Rolle (Fürst 1997), eine Raynaud-Symptomatik tritt in bis zu 98% der Fälle auf. Neben der Beteiligung innerer Organe stehen klinisch Durchblutungsstörungen im Vordergrund. Die Physiotherapie mit ihren physikalischen Reizen spielt bei bisher fehlender kausaler Therapie eine bedeutende Rolle im Therapiekonzept (Hein 1998, Uhlemann et al. 1989, 1990). Die Schwere des Krankheitsbildes der Sklerodermie sowie der Mangel an langfristig kurativen Therapieformen wecken bei den teilweise schwer beeinträchtigten Patienten den Wunsch auch nach alternativen Heilverfahren (Vecchio 1994), so dass zu erwarten wäre, dass tatsächlich ein recht hoher Anteil dieser Patienten Knoblauchpräparate einnimmt oder zumindest ausprobiert hat. In einer bisher nicht veröffentlichten Befragungsstudie an 411 Sklerodermie-Patienten konnte Bühring (Rohwer & Bühring 1998) zeigen, dass tatsächlich ein hoher Prozentsatz dieser Patienten Erfahrungen mit „alternativen“ Heilverfahren (wie Akupunktur und „Ernährungsbehandlung“) sammelt. Auch für andere rheumatologische (Barlow et al. 1993) und nichtrheumatologische (Dorant 1993, Eisenberg 1993) chronische Krankheitsgruppen konnte gezeigt werden, dass zumindest die Bereitschaft zum ausprobieren einer "alternativen" Heilmethode sehr groß ist. Dies kann auch zu Spannungen im Arzt-Patienten-Verhältnis führen (Visser 1992, Astin 1998).

Von besonderem Interesse bei der Untersuchung der kurzfristigen Wirkung von Knoblauchpräparaten sind Veränderungen der Mikrozirkulation und rheologischen Bluteigenschaften: zum einen ist die Erwartungshaltung der Patienten in diesem Bereich groß, denn Knoblauch gilt allgemein als durchblutungsverbessernde Substanz (Rosin 1992). Zum anderen sind Veränderungen innerhalb kürzerer Untersuchungszeiträume auf die Durchblutung eher zu erwarten als antiatherogene Effekte. Neuere Untersuchungen stützen diese Vermutung: Untersuchungen in vitro sprechen für einen günstigen Effekt von Knoblauchextrakt auf die Verformbarkeit der Erythrozyten (Moriguchi 2001, Ohnishi 2001). Auch konnte in klinischen Studien ein günstiger Effekt auf die Thrombozytenaggregation nachgewiesen werden (Rahman 2000). Beide Effekte sollten, wenn sie in vivo eintreten, zu einer Verbesserung der rheologischen Bluteigenschaften führen, die auch in relativ kurzer Zeitdauer, wie in

wenigen Tagen, nachweisbar ist. Zu den klinischen Wirkungen einer solchen Medikation bei systemischer Sklerodermie gibt es bisher aber keine Daten.

Messungen der Mikrozirkulation in vivo waren jedoch bisher problembehaftet und in der Regel recht invasiv (Grohmann 1996). Die Nahe-Infrarot-Rot-Photoplethysmographie (NIRP) bietet als neu etabliertes Verfahren aber seit kurzem die Möglichkeit zur semiquantitativen, nichtinvasiven Detektion von Veränderungen der Vasomotion (Keser 1995, Christ 1996). Im Gegensatz zur invasiven Kapillarmikroskopie ist an Belastungen für den Patienten lediglich das Anbringen eines Fingerclips nötig: Licht zweier verschiedener Wellenlängen (Nahes-Infrarot-Licht (NIR, 840 nm) und rotes Licht (RED- 640 nm) wird in das Gewebe eingestrahlt und dort reflektiert, in erster Linie durch Hämoglobin in den Erythrozyten (Krauß und Grohmann 1997).

Ändert sich die Durchblutung im Zielgewebe, so ändern sich mit Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt auch die Reflexionseigenschaften des untersuchten Gewebeabschnitts. NIRP ist in der Lage, diese Veränderungen zu detektieren und semiquantitativ zu erfassen (Grohmann 1996). Für einen zuvor definierten Zeitraum (in unserem Fall 70 Sekunden) erfasst der einem Pulsoxymeter vergleichbare Sensor zunächst alle im Zeitraum anfallenden Daten. Über das oben erwähnte Prinzip spiegeln diese die Durchblutungssituation indirekt wieder, wobei zeitliche Schwankungen mit sehr hoher Auflösung erfasst werden. Diese Daten enthalten somit potentiell Informationen über kurzfristige (Pulskurve durch Herzaktivität, atmungsabhängige Durchblutungsveränderungen), mittel- sowie langfristige Oxygenierungs- und Durchblutungsveränderungen. Diese Daten können mittels kommerziell erhältlicher, speziell entwickelter Auswertesoftware (beispielsweise der „CMMD - Computergestützte Makro- und Mikrozirkulationsdiagnostik“ - Software, der Fa. MIRA GmbH, Berlin) off-line verarbeitet und graphisch dargestellt werden. Gipfel, Tief- und Wendepunkte jeder einzelnen Pulswelle werden durch die Software definiert und der jeweilige Mittelwert für den Untersuchungszeitraum wird berechnet. Die Morphologie dieser "Volumenpulskurve" bzw. aus ihr ableitbare Parameter wie die sogen. Gipfelzeit und Wendepunktzeit oder Stellung der Dikrotie sind etablierte Parameter zur Beschreibung sowohl der Makro- wie auch Mikrozirkulation (Grohmann 1999).

Die sogenannte Gipfelzeit beschreibt hierbei die Zeit, in der die Flussgeschwindigkeit im Gefäßsystem weiter zunimmt. Nach Kappert (1974, 1998) spricht ein Anstieg der Gipfelzeit für eine Verschlechterung, ein Abfall der Werte für eine Verbesserung der Durchblutungseigenschaften im Gefäßsystem. Die Gipfelzeit stellt einen der am besten etablierten Marker für den Regulationszustand des Gefäßsystems dar (Grohmann 2000). Zahlreiche klinische wie auch in-vitro Befunde zeigen vasodilatatorische Wirkungen von Knoblauchtrockenpulver. Diese werden möglicherweise über eine Aktivierung von Kaliumkanälen vermittelt (Siegel 1999). Führt Knoblauchtrockenpulver zu einer relevanten Vasodilatation sollte sich diese in einer mittels NIRP nachweisbaren Reduktion der mittleren Gipfelzeit zeigen.

Die Wendepunktzeit der Volumenpulscurve charakterisiert den Zeitpunkt des maximalen Anstiegs der Blutvolumenbeschleunigung. Nach Erreichen dieses Zeitpunktes fällt die Blutvolumenbeschleunigung im Gefäß ab. Mathematisch entspricht dieser Zeitpunkt dem Wendepunkt im ansteigenden Schenkel der Volumenpulscurve. In der klinischen Rheologie stellt dieser Zeitpunkt ebenfalls einen Parameter zur Einschätzung des vasoregulatorischen Zustands dar (Grohmann 2000). So ist beispielsweise bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit die Wendepunktzeit erhöht. Ein vasodilatativer Effekt von Knoblauchtrockenpulver sollte so zu einem Abfall der Wendepunktzeit führen.

Neben der Vasomotion sind die haemorrheologischen Bluteigenschaften weitere wichtige Determinanten der Perfusion der Endstrombahn. Erythrozytenaggregationsindex, Plasmapviskosität, Thrombozytenaggregation und Haematokrit sind etablierte Parameter für die Beschreibung der Blutrheologie und können ex vivo relativ einfach und gut reproduzierbar bestimmt werden. Nach Lohmaier und Ernst (1990) ergibt sich die Qualität der Gesamtdurchblutung aus der Kombination von rheologischen und vasomotorischen Eigenschaften des Durchblutungssystems.

Ziel dieser Untersuchungen war es, die Effekte von Knoblauchtrockenpulver auf beide Zielgrößen (Vasomotion und Rheologie) zeitgleich in vivo an denselben Versuchspersonen (Patientinnen mit systemischer Sklerodermie, vergleichbare gesunde Kontrollgruppe) darzustellen.

2. Fragestellungen

2.1 Erbringt eine eintägige beziehungsweise einwöchige Medikation mit Knoblauchtrockenpulver einen signifikanten Einfluß auf rheologische Blutparameter bei gesunden Versuchspersonen und Patienten mit systemischer Sklerodermie?

Die rheologischen Eigenschaften des Blutes sind ein entscheidender Faktor für die Qualität der Gesamtdurchblutung. Erythrozytenaggregationsindex, Plasmaviskosität und Thrombozytenaggregation sind etablierte Parameter zur Beschreibung der rheologischen Bluteigenschaften und ex vivo relativ einfach und mit guter Reliabilität und Genauigkeit bestimmbar. Veränderungen rheologischer Bluteigenschaften bei systemischer Sklerodermie sind in der Literatur beschrieben (Ernst 1989), ebenso eine Verbesserung der rheologischen Bluteigenschaften unter Medikation mit Knoblauchtrockenpulver. Es sollte die Hypothese geprüft werden, dass Knoblauchtrockenpulver auch bei Patienten mit systemischer Sklerodermie zu einer Verbesserung der rheologischen Bluteigenschaften führt.

2.1.1. Ergeben sich Einflüsse auf den Erythrozytenaggregationsindex ?

Der Erythrozytenaggregationsindex zeigt hierbei als Maß für die hämodynamischen Bluteigenschaften die Bereitschaft der Erythrozyten an, Agglutinate zu bilden und ist somit ein Parameter zur Beurteilung der "Dünnflüssigkeit" des Blutes. Pathologische Erhöhung des Erythrozytenaggregationsindex bei systemischer Sklerodermie ist in der Literatur beschrieben (Ernst 1990). Diese Veränderung wurde als relevant für die Pathogenese der Durchblutungsstörung bei der systemischen Sklerodermie angesehen (Picart 1999). Es wurde die Hypothese untersucht, dass eine Medikation mit Knoblauch zu einem Absinken des Erythrozytenaggregationsindex bei Patienten mit systemischer Sklerodermie führt.

2.1.2. Ergeben sich Einflüsse auf die Plasmaviskosität des Blutplasma ?

Die Plasmaviskosität gilt als etablierter Marker zur Beschreibung der internen „Zähigkeit“ des Blutplasma und stellt somit einen wichtigen Marker zur Beschreibung der rheologischen Bluteigenschaften dar. Untersucht wurde die Hypothese, dass Knoblauchtrockenpulver zu einem Absinken der Plasmaviskosität führt.

2.1.3. Ergeben sich Einflüsse auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation ?

Eine Reduktion der Bereitschaft der Thrombozyten zur Aggregation unter Medikation mit Knoblauchtrockenpulver ist in der Literatur beschrieben (Bordia 1996, Steiner 2001). Es wurde die Hypothese untersucht, dass Knoblauchtrockenpulver zu einer Reduktion der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation führt.

2.1.4. Ergeben sich Einflüsse auf das Fibrinogen ?

2.1.5. Ergeben sich Einflüsse auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) ?

2.1.6. Ergeben sich Einflüsse auf das Blutbild ?

2.2. Führt eine einwöchige Therapie mit Knoblauchtrockenpulver zu signifikanten Veränderungen von Gipfelzeit und Wendepunktzeit der Volumenpulskurve als Parameter der Vasomotion bei Patienten mit systemischer Sklerodermie ?

2.2. Wie verändert die Einnahme von 900 mg Knoblauchtrockenpulver bei Patienten mit systemischer Sklerodermie die Hauttemperatur an der Fingerbeere ?

3. Material und Methoden

3.1 Ziele der Untersuchung

Im Rahmen einer placebokontrollierten Doppelblindstudie sollte der Effekt von Knoblauchtrockenpulver auf verschiedene Parameter der peripheren Durchblutung bei gesunden Kontrollpersonen und Patientinnen mit systemischer Sklerodermie erfasst werden. Bei 20 Patientinnen mit systemischer Sklerodermie und 12 gesunden Kontrollpersonen wurden daher verschiedene Parameter von Rheologie und Vasomotion zu einem Ausgangszeitpunkt, sowie im zeitlichen Verlauf unter einer Medikation mit Placebo oder 900 mg Knoblauchtrockenpulver /d bestimmt. Eine Beurteilung der rheologischen Bluteigenschaften erfolgte hierbei durch Messung etablierter Laborparameter wie Erythrozytenaggregationsindex und ADP-induzierter Thrombozytenaggregation nach einem sowie 7 Tagen Substanzeinnahme, eine Beurteilung der Pulswellenkurve und Vasomotion erfolgte durch Messung mittels Nahe-Infrarot-Rot-Photoplethysmographie im Zeitraum der ersten Stunde nach Einnahme, nach einem Tag sowie nach 7 Tagen. Als indirekter Parameter für die Durchblutungsverbesserung erfolgte zusätzlich zu allen Messzeitpunkten eine Messung der Hauttemperatur an der rechten Fingerbeere.

3.2 Untersuchungszeitraum und -ort

Die Untersuchungen zur Knoblauch-Studie fanden im Zeitraum zwischen April und September 1998 (Probanden) sowie September 1998 bis Juni 1999 (Patienten) im Arbeitsbereich Internistische Physiotherapie des Institut für Physiotherapie der FSU Jena statt. Alle NIRP-Untersuchungen fanden in einem von äusseren Störungen gut abgeschirmten Untersuchungsraum des Arbeitsbereiches statt.

3.3. Versuchsteilnehmer

12 gesunde Probandinnen und 20 Patientinnen mit systemischer Sklerodermie wurden in die Studie eingeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme zeigt Abbildung 1. Der Altersdurchschnitt betrug 37.0 (Standardabweichung 15.4) Jahre bei den gesunden Versuchspersonen und 54.5 (Standardabweichung 9.9) Jahre bei den Patienten mit systemischer Sklerodermie.

Zu den Begleiterkrankungen der Patienten siehe Abbildung 2.

	Einschlußkriterien	Ausschlußkriterien
	Alter 20 - 65 Jahre gesicherte Diagnose einer systemischen Sklerodermie (in der Patientengruppe)	bekannte Knoblauch - Unverträglichkeit Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmer Erkrankungen, die mit erhöhter / erniedrigter Blutviskosität einhergehen schwere Allgemeinerkrankung entzündliche Erkrankung* akutes Raynaud-Syndrom *

*. bei Beginn Studienteilnahme

Abbildung 1: Ein- und Ausschlußkriterien für die Studienteilnahme. Die Überprüfung der Einschlußkriterien erfolgte mündlich im Aufklärungsgespräch für die Studienteilnahme sowie mit Hilfe der Krankenakte.

Strukturmerkmale - Patienten

		Alter	Raynaud - Syndrom*	Blutdruck ^a	ANA-Status	Lungen beteiligung*	Wirbelsäule*	Reflux ösophagitis*
P02	Placebo	53	++	1	-	--	--	--
P04	Placebo	75	++	2		--	--	--
P06	Placebo	42		2	+	--	++	++
P09	Placebo	45		1		--	++	--
P11	Placebo	58		1		++	++	--
P12	Placebo	72	++	1		++	++	++
P13	Placebo	44	++	2		++	++	--
P14	Placebo	63	++	1	+	++	++	--
P16	Placebo	44		1		++	++	--
P20	Placebo	52		1		++	--	--
P01	Kwai	57	++	3	+	--	--	--
P03	Kwai	42	++	2	-	--	++	++
P05	Kwai	45	++	2		--	--	--
P07	Kwai	49	-	2		--	++	--
P08	Kwai	56	++	1	+	++	++	--
P10	Kwai	57	++	2		++	++	--
P15	Kwai	48	++	2		--	++	++
P17	Kwai	68	++	1		--	++	--
P18	Kwai	60		1	+	--	--	--
P19	Kwai	59		1		--	++	--

*. ++ bekannt ; -- = nein

a. 1 = Hypertonie; 2=Normotonie; 3=Hypotonie

Abbildung 2 : Begleiterkrankungen und Strukturmerkmale der Patientengruppe (nach Krankenakte).

20 Patienten mit systemischer Sklerodermie wurden in die Studie eingeschlossen. Hiervon beendeten 18 ordnungsgemäß, je ein Patient aus der Placebo-Gruppe und

der Kwai-Gruppe brachen die Studie nach jeweils 3 Tagen ab. Patient P16 (Placebo) gab keine Gründe für den Abbruch der Studie an. Ein möglicher Grund für die Unterbrechung könnte sein, daß ab dem 3. Studientag ausser der Studienteilnahme keine weiteren Gründe für eine stationäre Behandlung mehr vorlagen und die Patientin nach Hause drängte. Bei Patientin P03 (Kwai-Gruppe) trat etwa 72h nach Studienbeginn eine schwere beidseitige Raynaud-Symptomatik auf, welche die Patientin auf die Knoblauch-Therapie zurückführte. Die Patientin wollte außerdem nicht länger auf die sonst bei ihr während der stationären Aufenthalte durchgeführte Physiotherapie verzichten, die aufgrund der Studie ausgesetzt wurde.

3.4 Ethische Aspekte und Rekrutierung der Versuchsteilnehmer

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, gesunde Kontrollpersonen erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100 DM. Patienten mit systemischer Sklerodermie wurden aus der Abteilung Rheumatologie und Osteologie (Leitung: Prof. Dr. med. G. Hein) der Klinik für Innere Medizin IV des Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena rekrutiert. Die gesunden Kontrollpersonen waren Mitarbeiter des Instituts für Physiotherapie oder Studentinnen der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Die Aufklärung über die Studie erfolgte mündlich (Prof. Dr. Uhlemann) sowie schriftlich durch einen Aufklärungsbogen. Alle Versuchsteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena genehmigt.

3.5. Prüfsubstanz und Dosierung

Als Prüfsubstanz dienten Kapseln mit je 100 mg Knoblauchtrockenpulver (in der Zusammensetzung entsprechend dem damaligen Präparat "SAPEC" (heute "Kwai N") der Firma Lichtwer Pharma. AG, Berlin. Die Ausgangssubstanz wurde von der Herstellerfirma kostenlos für die Studie zur Verfügung gestellt, die Herstellung der Kapseln mit der Prüfsubstanz erfolgte durch die Mitarbeiter der Klinikumsapotheke der Friedrich-Schiller-Universität unter Leitung von Dr. Hartmann.

Die Applikation der Substanz erfolgte bei allen Versuchspersonen in einer Dosierung von 900 mg /d (entsprechend je 3 x tgl. 3 Kapseln). Die tageszeitgerechte Einnahme der Prüfmedikation wurde mittels eines von der Versuchsperson auszufüllenden Prüfbogen protokolliert.

3.6 Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie. Randomisierung und Verblindung der Versuchsteilnehmer erfolgte durch die Universitätsapotheke des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität.

3.6.1. Studienablauf und Messprotokoll

Alle Messungen wurden nach dem in Abbildung 3 dargestellten Untersuchungsprotokoll durchgeführt. Nach Aufklärung und Einwilligung in die Studie erfolgte zunächst die Ausgangsmessung. In unmittelbarem Anschluß daran erfolgte die Bestimmung des Immediateffektes über den Zeitraum von einer Stunde. Folgemessungen nach einem Tag und nach 7 Tagen dienten der Bestimmung des seriellen Effekts. Für die beiden Folgemessungen erfolgte die Bestimmung zur identischen Tageszeit.

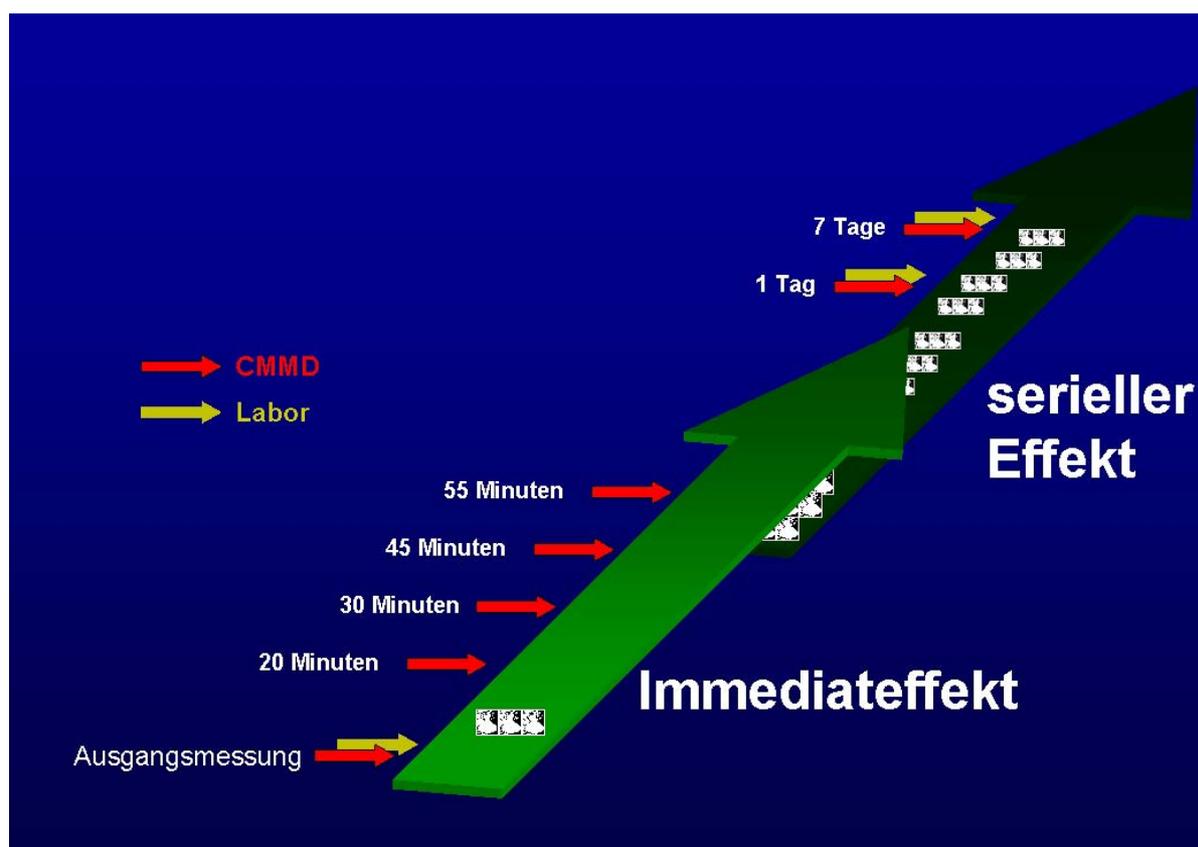


Abbildung 3 : Ablauf der Studie. Nach Einhaltung einer entsprechenden Ruhezeit erfolgte zunächst die Bestimmung der Ausgangswerte mittels NIRP und Laborbestimmungen. Anschliessend erfolgte direkt die Einnahme der ersten Dosis Prüfsubstanz (900 mg Knoblauchtrockenpulver / Placebo) sowie die Bestimmung des Immediateffektes (NIRP-Messungen nach 20 Minuten, 30 Minuten, 45 Minuten, 55 Minuten). Anschliessend erfolgte die Bestimmung des seriellen Effektes unter einer Dosierung von 3 x 300 mg Prüfsubstanz / d. Erneute Messungen mit NIRP sowie Labor nach einem bzw. 7 Tagen Therapiedauer.

3.6.1.1. Rheologische Parameter

Die Bestimmung der rheologischen Blutparameter erfolgte durch Blutentnahmen an 3 verschiedenen Zeitpunkten (Ausgangsmessung zu Beginn der Studie vor der ersten NIRP-Messung, nach einem Tag, nach 7 Tagen).

3.6.1.1.1. Erythrozytenaggregation

Die Erythrozytenaggregation in vitro wurde im Angiologischen Labor der Klinik für Innere Medizin III der FSU Jena bestimmt. Die Bestimmung erfolgte jeweils direkt nach der Entnahme innerhalb eines Zeitraumes von 10-30 Minuten.

Nach Zentrifugation der Vollblutprobe erfolgte die Bestimmung des Erythrozytenaggregationsindex automatisiert mit Hilfe eines kommerziellen Erythrozytenaggregometers. Hierbei gilt ein Indexwert von > 21 als pathologisch erhöht.

3.6.1.1.2. ADP-induzierte Thrombozytenaggregation

Die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation wurde zu allen Labormesszeiten bestimmt (siehe Abbildung 3). Es wurde der prozentuale Anteil der Aggregation bestimmt. Die Bestimmung erfolgte im Zentrallabor des Institut für Laboratoriumsdiagnostik der Friedrich-Schiller-Universität. Für die Bestimmung wurde ein Thrombozytenaggregometer der Firma Mölab benutzt.

3.6.1.1.3. Plasmaviskosität

Die Plasmaviskosität wurde im Angiologischen Labor der Klinik für Innere Medizin III der FSU Jena bestimmt. Die Bestimmung erfolgte innerhalb eines Zeitraumes von ca. 10-30 Minuten nach Entnahme zu allen drei Messzeitpunkten. Hierbei gilt ein Normwert von < 1.25 Mikropascal als physiologisch.

3.6.1.1.4. Fibrinogen

Der Plasmafibrinogenspiegel wurde zu allen Labormesszeitpunkten bestimmt. Die Bestimmung erfolgte im Zentrallabor des Institut für Laboratoriumsdiagnostik der FSU. Als Normwert für das Plasmafibrinogen wurden $1.8 - 3.5$ g / l angenommen.

3.6.1.1.5. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Im Gegensatz zu den vorigen Laborparametern erfolgte eine Bestimmung der BSG nur zum Ausgangszeitpunkt und nach 7 Tagen. Die Bestimmung erfolgte nach den im Labor üblichen Bestimmungen im Zentrallabor am Klinikum der FSU Jena.

3.6.1.1.6. Blutbild

Die Bestimmung von Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobingehalt, MCV, MCH, MCHC und Thrombozytenzahl erfolgte zum Ausgangszeitpunkt sowie nach 7 Tagen. Die Bestimmung erfolgte im Zentrallabor des Institut für Laboratoriumsdiagnostik am Klinikum der FSU Jena.

3.6.1.2 Untersuchungen zur Vasomotion (Nahe-Infrarot-Rot-Photoplethysmographie (NIRP))

Untersuchungen zur Veränderung der Vasomotion erfolgten direkt mittels Nahe-Infrarot-Rot-Photoplethysmographie (NIRP) sowie indirekt durch Messung der Hauttemperatur an der rechten Fingerbeere.

Die NIRP-Messungen erfolgten mit dem HEK-Gerät der Firma MIRA GmbH, Berlin. Das Messprinzip der nichtinvasiven NIRP ist in Abbildung 4 dargestellt. Mit dieser Methode lassen sich Veränderungen der Makro- und Mikrozirkulation darstellen, zur Methodik siehe Grohmann (1996, 1999), Krauß (1997) und Christ (1996). Für die Auswertung der Daten wurde das Programm "HEK2 – Herz-Kreislauf-Check" der Firma MIRA-GmbH, Berlin verwendet. Diese Auswertesoftware berechnet automatisch Gipfelzeit T_G , Wendepunktzeit T_W für die Dauer der Messung. Ein typisches Beispiel für eine mittels NIRP bestimmte Volumenpulskurve zeigt Abbildung 5.

Eine indirekte Beurteilung der Vasomotion erfolgte durch Messung der Hauttemperatur an der rechten Fingerbeere (Maeda 1998). Technisch erfolgte diese Messung ebenfalls mittels des HEK-Gerät der Firma MIRA GmbH, Berlin.

Die Messungen wurden jeweils nach 20, 30, 45 und 55 Minuten durchgeführt. Für jeden Messzeitpunkt wurden der Mittelwert sowie der Standardfehler des

Mittelwertes getrennt für jeden Gruppe (Placebo/Kwai, Probanden/Patienten) ermittelt.

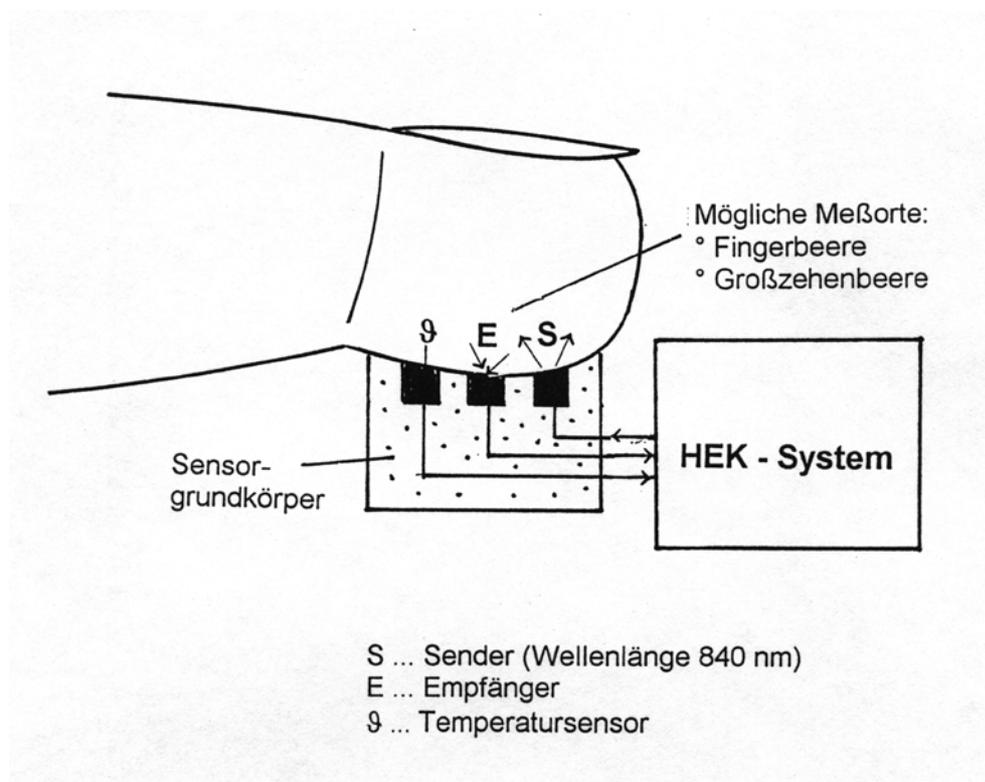


Abbildung 4 : Messprinzip des NIRP-Sensors (nach Grohmann 1996). Mittels des Sender S wird Licht zweier verschiedener Wellenlängen (840 nm, 640 nm) emittiert, und vom Gewebe (vorwiegend durch die Erythrozyten) reflektiert. Das remittierte Signal wird mittels AD convertor card an einen Mess-PC weitergeleitet und dort off-line analysiert.

Mit einer Ausnahme wurden alle Messungen an der Fingerbeere des rechten Zeigefingers durchgeführt. Bei einer Patientin mit akraler Verlaufsform war dies aufgrund einer Nekrose jedoch nicht sinnvoll möglich, so dass in diesem Fall der linke Zeigefinger für die Messung verwendet wurde. Bei allen Messungen lagen die Patienten in einem vor äusseren Ablenkungen hinreichend abgeschirmten Raum. Nach einer Kreislaufberuhigungsphase von etwa 10 Minuten (Versuchsperson in Rückenlage) erfolgte die Anpassung des Fingerclip. Da NIRP einen bestimmten Volumenbereich der Fingerbeere ausmisst (Grohmann 1996) und die Blutvolumina sich in unterschiedlichen Bereichen der Fingerbeere unterscheiden (Christ 1996), war Voraussetzung für eine objektive Bestimmung des Immediateffektes, dass der Clip zwischen der Ausgangsmessung und den Anflutungsmessungen an derselben Stelle der Fingerbeere verbleibt. Nach dem Untersuchungsschema (Abbildung 3)

erfolgten danach die Ausgangsmessungen. Bei liegenden Clip nahmen die Versuchspersonen

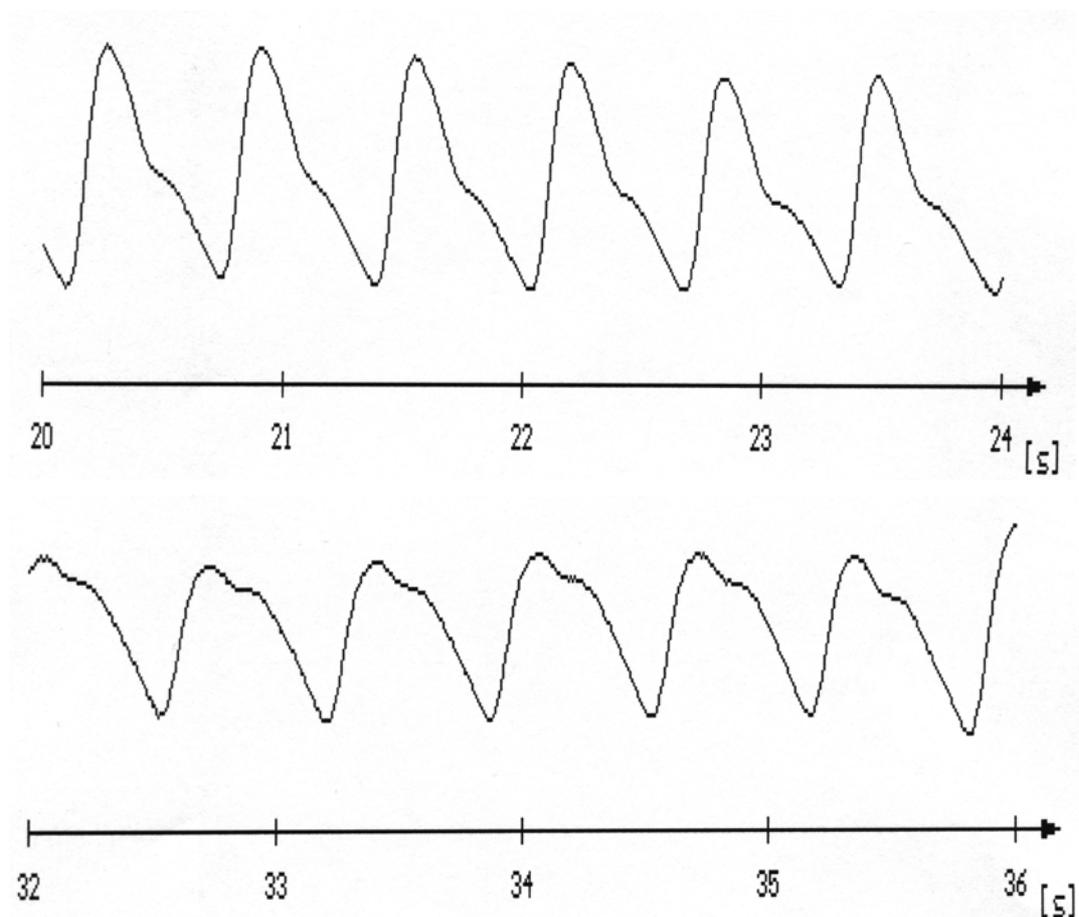


Abbildung 5. Typische Beispiele für eine mittels NIRP bestimmte Volumenpulskurve. Dargestellt ist der Zeitverlauf über 4 Sekunden. Homogenität der Pulswellen und das Auftreten einer dikroten Schwingung (Dikrotie) sind deutlich erkennbar. Eine zunehmende Vasokonstriktion im Zeitverlauf ist durch das Höherwerden der Dikrotie in der unteren Abbildung erkennbar.

unmittelbar danach (ggf. mit Hilfestellung) die erste Substanzdosis (3 Kapseln Verum/Placebo) ein und blieben anschliessend in Rückenlage und körperlicher Ruhe auf der Untersuchungsliege liegen. Die in der Studie mittels Messungen erfasste Anflutungszeit des Wirkstoffs (Immediateffekt) lag bei knapp 60 Minuten. In dieser Zeit flutet bereits ein Grossteil des Knoblauchs im Blut an (Nagae 1994), auf der anderen Seite blieb so die Liegezeit für die Teilnehmer (mit "Kreislaufzeit", Anbringen des Clip und Ausgangsmessungen) bei noch vertretbaren etwa 80 Minuten. Der Zeitpunkt der Kapseleinnahme wurde protokolliert, gemäss Protokoll fanden die Anflutungsmessungen nach 20, 30, 45 und 55 Minuten statt. Aus technischen Gründen wurde der Clip danach entfernt und für die beiden weiteren Messzyklen (nach 1 Tag, nach 7 Tagen) neu angebracht. Für den seriellen Effekt der Medikation erlaubt dieses Vorgehen einen Gruppenvergleich (Placebo vs. Kwai, Patienten vs.

Gesunde Kontrollen) für alle Zeitpunkte, nicht aber den Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen im Zeitverlauf.

3.6.1.3. Subjektives Befinden

Das subjektive Befinden unter Einnahme der Studienmedikation wurde bei allen Versuchspersonen mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens erfasst, der vom Probanden (gegebenenfalls mit Hilfestellung) während der Studienteilnahme auszufüllen war. An jedem Tag der Studie sollten ein Selbsteinschätzung der Stärke des durch die Medikation hervorgerufenen Knoblauchgeruchs sowie das subjektive Befinden unter Einnahme des Präparates beurteilt anhand einer Skala beurteilt werden (Abbildung 6).

01.08.1998
Knochen Knochen
Ausschnitt

"Knoblauch - Studie"
Probend Nr. 10
Geb. Datum: 07.1973

07.8.-14.9.1998

Reaktionen zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen:
 ■ Wurden während der Einnahme der Tabletten Fäkalien (geruchlos oder die gealterte Destillate aus anderen Gründen geruchlos?)
 Bemerkungen (z.B. wann respektive Einnahme der Tabletten)

01.08.1998
Knochen Knochen
Ausschnitt

46

Empfinden bei Einnahme des Präparates an sich

Tag	Nein	Schwach	Mittel	stark	sehr stark
Tag 0	<input type="checkbox"/>				
Tag 1	<input type="checkbox"/>				
Tag 2	<input type="checkbox"/>				
Tag 3	<input type="checkbox"/>				
Tag 4	<input type="checkbox"/>				
Tag 5	<input type="checkbox"/>				
Tag 6	<input type="checkbox"/>				
Tag 7	<input type="checkbox"/>				

0 = Nein
1 = schwach
2 = mittel
3 = stark
4 = sehr stark

Empfinden bei Einnahme des Präparates an sich

Tag	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Tag 0	<input type="checkbox"/>								
Tag 1	<input type="checkbox"/>								
Tag 2	<input type="checkbox"/>								
Tag 3	<input type="checkbox"/>								
Tag 4	<input type="checkbox"/>								
Tag 5	<input type="checkbox"/>								
Tag 6	<input type="checkbox"/>								
Tag 7	<input type="checkbox"/>								

-4 = sehr gutes Empfinden
-1 = sehr schlechtes Empfinden

Empfinden bei Einnahme des Präparates an sich

Tag	Morgens	Mittag	Abends
Tag 0 (M)		12.00	18.00
Tag 1 (M)	10.00	13.00	18.00
Tag 2 (M)			
Tag 3 (M)			
Tag 4 (M)			
Tag 5 (M)			
Tag 6 (M)			
Tag 7 (M)			

■ Welche Nebenwirkungen (Gesundheitliches / Gastrointestinales / Kopfschmerzen) / Müdigkeit) wurden während der Studie eingenommen oder angewendet?
 ja und zwar

Wirkungen des Knoblauch

Sind Ihnen folgende Wirkungen aufgefallen

- Verdauungsbeschwerden
- Schwindel
- Allergische Reaktionen
- Kopfschmerzen
- Schläfrigkeit

Bemerkungen:

Abbildung 6: Fragebogen zur Beurteilung des subjektiven Befindens (Ausschnitt). An jedem Tag der Studie wurden der subjektive Knoblauchgeruch und das "Empfinden bei Einnahme des Präparates an sich" beurteilt. Bei der Beurteilung des subjektiv wahrgenommenen Knoblauchgeruch sollte eine Einschätzung zwischen den Items "Nein, kein Knoblauchgeruch", "schwacher Knoblauchgeruch", mittelstarker Knoblauchgeruch", "starker Knoblauchgeruch" bzw. "sehr starker Knoblauchgeruch" gegeben werden. Das "Befinden bei Einnahme des Präparates an sich" sollte auf einer Skala von [-4] (sehr gutes Empfinden) bis [+4] sehr schlechtes Empfinden beurteilt werden. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde vor Beginn der Studie mit den Versuchspersonen geübt und besprochen.

3.7 Statistische Methoden.

Für alle statistischen Berechnungen wurde die Auswertesoftware SPSS für Windows (Version 10.0) verwendet. Für jeden gemessenen Zeitpunkt wurden der Mittelwert (MV) und der Standardfehler des Mittelwertes (SE) jeweils getrennt für die Gruppen "Placebo" und "Kwai" berechnet.

Eine Prüfung der Signifikanz im Zeitverlauf erfolgte mittels zweiseitigem T-Test für verbundene Stichproben für jeden im Zeitverlauf gemessenen Zeitpunkt (nach 1 Tag und 7 Tagen für die rheologischen Parameter und nach 20, 30, 45, 55 Minuten sowie nach 1 und 7 Tagen für die mittels NIRP gemessenen Parameter) im Vergleich zur Ausgangsmessung. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ gewählt.

Für die Prüfwerte "Erythrozytenaggregationsindex" und "Thrombozytenaggregation mit ADP" wurde aufgrund der Datenlage aus der Literatur zusätzlich spezifisch die Hypothese eines Abfalls der Werte mittels einseitigem T-Test für verbundene Stichproben geprüft. Hierbei wurden ebenfalls die Mittelwerte der beiden Gruppen gegen den Ausgangsmittelwert getestet.

Eine Prüfung der Signifikanz im Gruppenvergleich zwischen "Placebo" und "Kwai"-Gruppe wurde für jeden Parameter für jeden Messzeitpunkt mittels zweiseitigem T-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ wurde gewählt. Aufgrund zu schlechter Signalqualität konnten an wenigen Messzeitpunkten einiger Patienten keine NIRP Werte berechnet werden; es erfolgte für diese Zeitpunkte eine Berechnung des linearen Trend am Punkt (Auswertesoftware SPSS für Windows, Version 10.0).

4. Ergebnisse

4.1. Gesunde Versuchspersonen

4.1.1. Rheologische Parameter

4.1.1.1 Erythrozytenaggregation

In Tabelle 1 sind die Werte der Erythrozytenaggregation im Studienzeitraum aufgezeigt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse zeigt Abbildung 7.

		Ausgangswert	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	16.97	16.23	16.27
	SE	3.94	2.98	3.05
	Signifikanz		.65	.48
Kwai*	MV	19.63	17.78	19.88
	SE	4.50	5.23	4.23
	Signifikanz		.08	.48

*. Knoblauchtrockenpulver 900mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma, Berlin)

Tabelle 1 : Erythrozytenaggregationsindex MV, SE, n= 2 x 6 Probanden

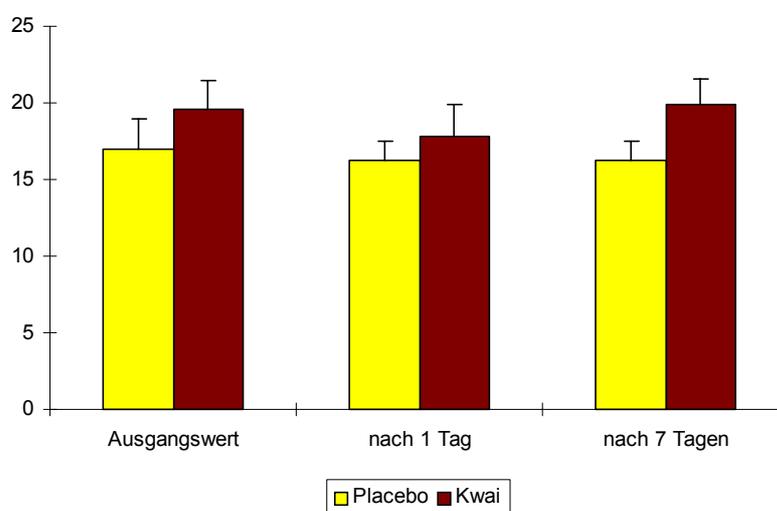


Abbildung 7 : Erythrozytenaggregationsindex MV, SE, n= 2 x 6 Probanden

Der Erythrozytenaggregationsindex lag in der Verum-Gruppe („Kwai“) bei Studienbeginn zunächst etwas höher als in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Unter Medikation mit "Kwai" kam es im Verlauf nach einem Tag bei allen Probanden zu einem Abfall des Erythrozytenaggregationsindex, während in der Placebo-Gruppe bei je der Hälfte der Probanden ein Anstieg beziehungsweise Abfall des Wertes zu beobachten war. Nach weiteren 6 Tagen

neutralisierte sich der Abfall des Erythrozytenaggregationsindex in der Kwai-Gruppe während er in der Placebo-Gruppe nahezu unverändert blieb. Insgesamt blieben alle Werte im Normbereich. Weder im Zeitverlauf noch zwischen den Gruppen erreichten die Veränderungen der Werte Signifikanzniveau.

4.1.1.2. Plasmaviskosität

In Tabelle 2 sind die Werte der Plasmaviskosität (in Mikropascal) im Studienzeitraum aufgezeigt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Bei sehr niedrigen Unterschieden zwischen den Gruppen und vergleichbarer Streubreite der Werte ergab die Signifikanzanalyse erwartungsgemäss weder zwischen den Gruppen noch im zeitlichen Verlauf innerhalb der Kwai- oder Verum-Gruppe signifikante Unterschiede. Für beide Gruppen bewegen sich die Werte im Normbereich, wobei Werte bis 1.25 Mikropascal als Normwerte angegeben werden.

		Ausgangswert	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	1.24	1.24	1.24
	SE	.03	.03	.03
	Signifikanz		.889	1.00
Kwai	MV	1.27	1.25	1.27
	SE	.03	.03	.02
	Signifikanz		.44	1.00

Tabelle 2 : Plasmaviskosität in mPas. MV, SE, n= 2 x 6 Probanden

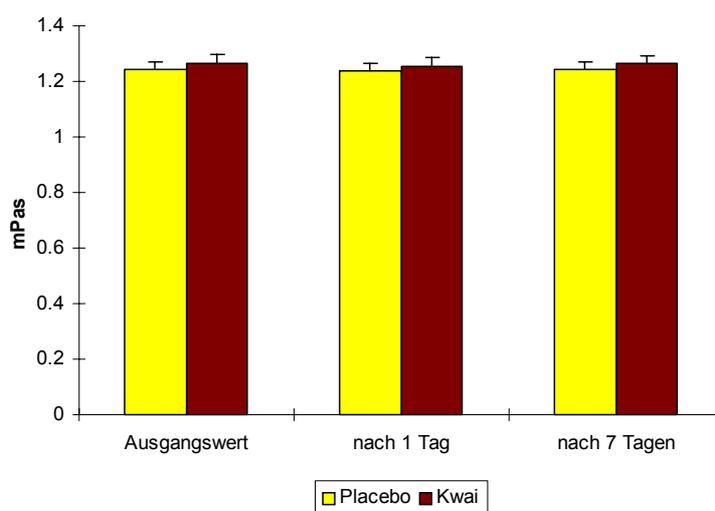


Abbildung 8 : Plasmaviskosität in mPas. MV, SE, n= 2 x 6 Probanden

4.1.1.3. ADP-induzierte Thrombozytenaggregation

Tabelle 3 zeigt die Werte der Thrombozytenaggregation (Angaben in %) im Studienzeitraum. Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 graphisch dargestellt. Zu Beginn der Studie lagen die Werte für die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in der Placebo-Gruppe zunächst etwas höher als in der Kwai-Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Streuung der Einzelwerte und die Varianz lagen auf vergleichbarem Niveau. Im Verlauf der Studie kam es in der Placebogruppe nach einem Tag zunächst zu einem Abfall, im weiteren Verlauf dann zu einer Zunahme der Werte (76,2 % \Rightarrow 67,3 \Rightarrow 85,7 % ; Ausgangsw., 1 Tag, 7 Tage). Unter der Medikation mit "Kwai" stiegen die prozentualen Werte für die Thrombozytenaggregation kontinuierlich an.

		Ausgangswert	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	76.17	67.33	85.67
	SE	10.26	7.56	8.01
	Signifikanz		.52	.50
Kwai*	MV	70.33	81.17	93.00
	SE	9.85	8.00	13.34
	Signifikanz		.46	.02

*. Knoblauchtrockenpulver 900mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma, Berlin)

Tabelle 3 : ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in Prozent. MV, SE, n= 2 x 6 Probanden

Die Betrachtung der Einzelwerte zeigt, dass sich weder in der Placebo- noch in der Verum-Gruppe ein einheitlicher Verlauf ergab. Weder nach einem noch nach sieben Tagen Studiendauer war der Unterschied zwischen den Therapiegruppen signifikant.

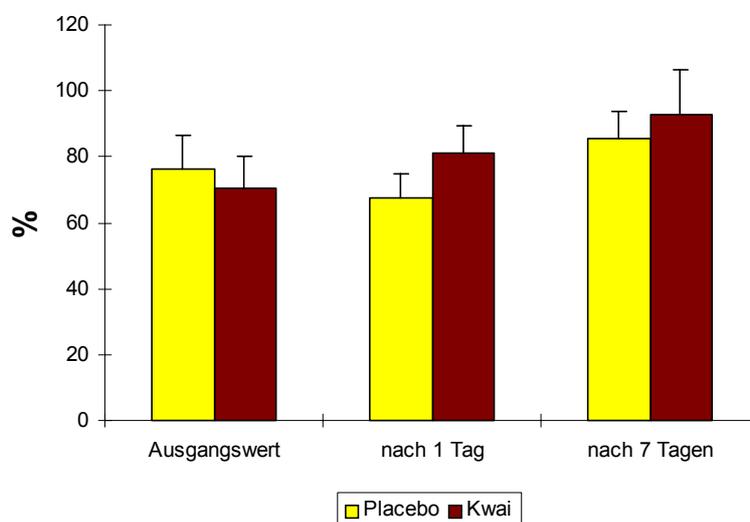


Abbildung 9 : ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in Prozent. MV, SE, n= 2 x 6 Probanden

Der Anstieg des Thrombozytenaggregationsindex war nach 7 Tagen in der Kwai-Gruppe signifikant. Allerdings erkrankten einige der Versuchspersonen in der Verumgruppe während der Dauer der Studie an einer Erkältungskrankheit, was die Aussagekraft dieses Ergebnisses einschränkt.

4.1.1.4 Fibrinogen

Tabelle 4 zeigt den Verlauf des Fibrinogens (mg/l) für den Studienzeitraum. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 graphisch dargestellt. Die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen war für diesen Parameter zu Beginn der Studie sehr gut, es gab keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte oder der Varianz.

		Ausgangswert	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	2.92	2.82	2.63
	SE	.16	.13	.19
	Signifikanz		.59	.13
Kwai*	MV	3.07	3.07	3.15
	SE	.18	.17	.19
	Signifikanz		1.00	.81

*: Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma, Berlin)

Tabelle 4 : Fibrinogen [g/l]. MV, SE, n= 2 x 6 Probanden

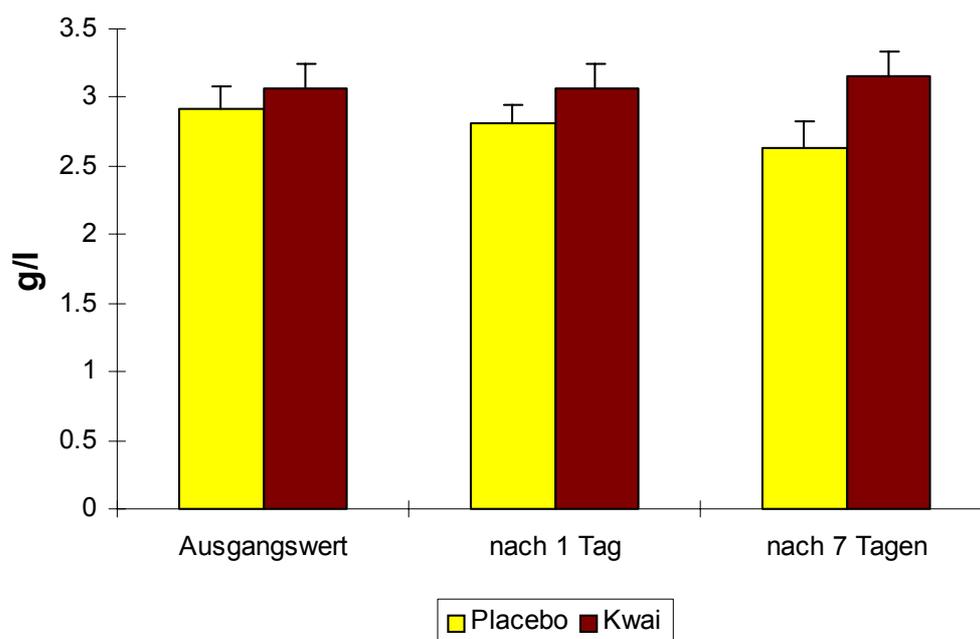


Abbildung 10 : Fibrinogen [g/l]. MV, SE, n= 2 x 6 Probanden.

Im Zeitverlauf der Studie nahm die Fibrinogenkonzentration in der Placebogruppe leicht ab, wohingegen sie in der Kwai-Gruppe tendenziell zunahm. Diese Unterschiede sind jedoch weder im Zeitverlauf noch im Gruppenvergleich signifikant. Alle Werte bewegen sich im Normbereich, der mit 1.8 – 3.5 g/l angegeben wird.

4.1.1.5. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

In Tabelle 5 sind die Werte für den Verlauf der BSG in der 1. Stunde im Studienzeitraum aufgezeigt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 graphisch dargestellt. Zu Beginn der Studie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Verlauf über eine Woche kam es in beiden Gruppen zu einer Zunahme der BSG Werte nach 1 Stunde. Diese Zunahme ist in der Kwai-Gruppe grenzwertig signifikant ($p=0,05$).

		BSG nach 1h Ausgangswert	BSG nach 1h nach 7 Tagen
Placebo	MV	3.67	10.50
	SE	.92	2.83
	Signifikanz		.78
Kwai	MV	9.50	18.00
	SE	2.75	3.95
	Signifikanz		.92

Tabelle 5: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach 1 h. MV, SE, n= 2 x 6 Probanden

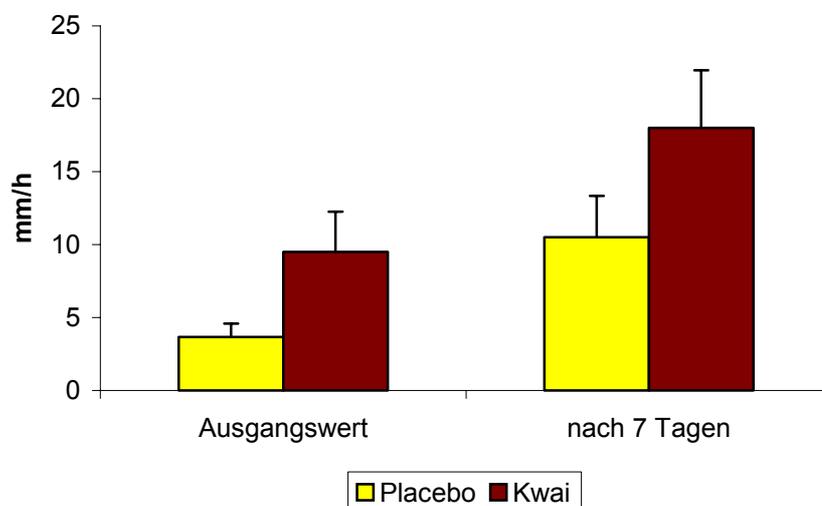


Abbildung 11 : Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach 1 h. MV, SE, n= 2 x 6 Probanden

4.1.1.6. Blutbild

Tabelle 6 fasst die Blutbildveränderungen zu Beginn und Ende der Studie zusammen. Zu keinem Zeitpunkt der Studie bestanden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der Vergleich zwischen Ausgangswert und den Werten nach 7-tägiger Therapie ergab in keiner Gruppe signifikante Unterschiede.

	Placebo			Kwai		
	MV	SE	Signifikanz	MV	SE	Signifikanz
	Erythrozyten Ausgangswert	4.35	.13		4.35	.13
Erythrozyten nach 7 Tagen	4.40	.11	.29	4.33	.14	.91
Leukozytenzahl Ausgangswert	6.50	.65		7.13	.89	
Leukozytenzahl nach 7 Tagen	6.32	.72	.60	7.30	.81	.90
Hb Ausgangswert	8.22	.16		8.42	.19	
Hb nach 7 Tagen	8.27	.11	.54	8.38	.19	.90
HK Ausgangswert	.40	.01		.40	.01	
HK nach 7 Tagen	.40	.79	.00	.40	.01	1.00
MCV Ausgangswert	91.50	1.78		93.00	1.18	
MCV nach 7 Tagen	91.00	1.83	.07	93.17	1.17	.61
MCHC Ausgangswert	20.73	.11		20.93	.11	
MCHC nach 7 Tagen	20.65	.08		20.82	.09	.36
Thrombozyten Ausgangswert	236.33	13.22		247.00	14.48	
Thrombozyten nach 7 Tagen	244.50	13.20	.34	239.50	9.23	.47

Tabelle 6: Blutbild. n= 2 x 6. MV, SE. Gesunde Kontrollpersonen.

4.1.2. Vasomotion

Bei allen Probanden wurde zu jedem Meßzeitpunkt eine Nahe-Infrarot-Rot-Photoplethysmographie durchgeführt. Aus technischen Gründen (irreparabler Defekt der Festplatte des Mess-PC) ist jedoch eine Auswertung der NIRP-Daten nur in der zweiten Durchgangsgruppe (Proband 07 bis Proband 12) erfasst.

4.1.2.1. Wendepunktzeit T_w

Zu allen Zeitpunkten wurde die Wendepunktzeit T_w berechnet. Als Normwert bei normaler Durchblutung werden etwa 108 ms angenommen. Aufgrund zu geringer Signalqualität fehlende Werte wurden mittels Berechnung des linearen Trend am Punkt geschätzt. Tabelle 7 zeigt die erhobenen Mittelwerte und Signifikanzen für Placebo- und Verumtherapie in ms, die Ergebnisse sind in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

		Ausgangs wert	20 Minuten	30 Minuten	45 Minuten	55 Minuten	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	97.86	90.29	102.79	95.14	101.13	93.40	93.91
	SE	2.35	1.43	2.25	.84	1.47	1.56	1.16
	Signifikanz		.396	.451			.446	.554
Kwai*	MV	91.20	98.83	86.42	88.98	88.01	89.98	89.19
	SE	2.42	3.60	3.07	1.18	1.89	2.31	2.00
	Signifikanz		.428	.826	.573	.246	.868	.303

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma AG, Berlin)

Tabelle 7 : Wendepunktzeit in [ms]. MV, SE, n= 2 x 3 Probanden

Aufgrund zu geringer Zahl verwertbarer Messungen war in der Placebo-Gruppe nach 30 und 45 Minuten keine sinnvolle Berechnung statistischer Signifikanz möglich. Zu keinem Messzeitpunkt ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert. Für keinen Messzeitpunkt sind die Mittelwerte der Gruppen signifikant unterschiedlich (T-Test für unverbundene Stichproben).

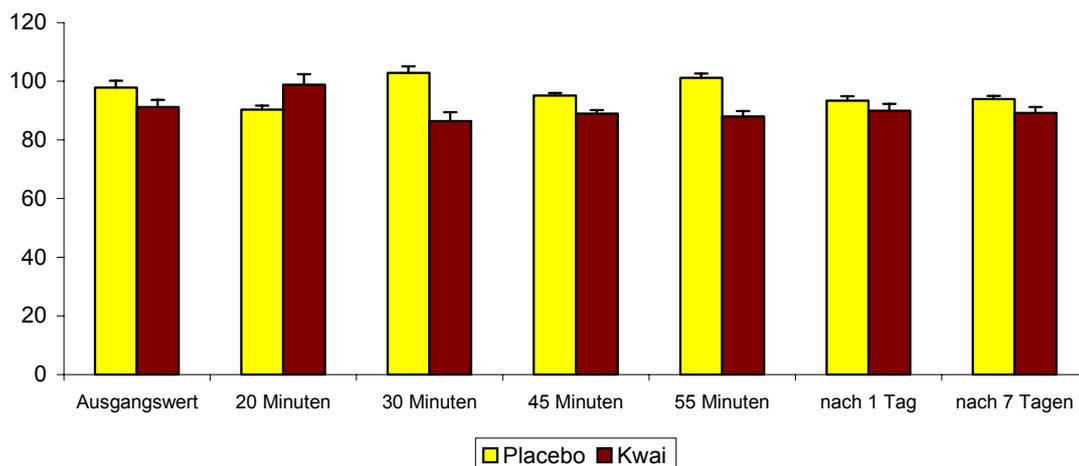


Abbildung 12 : Wendepunktzeit (T_W) in [ms] als Maß der arteriellen Durchblutung für $n = 2 \times 3$ Probanden im Verlauf der 7-Tagesserie an ausgewiesenen Kontrollzeitpunkten. Mittelwerte, SE.

4.1.2.2. Gipfelzeit der Volumenpulskurve (T_G)

Zu allen Zeitpunkten wurde die Gipfelzeit T_G berechnet. Aufgrund zu geringer Signalqualität fehlende Werte wurden mittels Berechnung des linearen Trend am Punkt geschätzt. Tabelle 8 zeigt die erhobenen Mittelwerte [in ms] und Signifikanzen für Placebo und Verumtherapie, die Ergebnisse sind in Abbildung 13 graphisch dargestellt. Je kleiner die hierbei die Werte sind, desto grösser ist der Volumenfluß, in umso kürzerer Zeit wird die Gipfelzeit erreicht.

		Ausgangs wert	20 Minuten	30 Minuten	45 Minuten	55 Minuten	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	227.2	236.4	296.5	257.2	247.1	191.6	204.9
	SE	10.2	3.6	14.0	2.3	3.5	10.7	11.6
	Signifikanz		.756	.356			.188	.389
Kwai*	MV	196.3	211.1	186.6	238.5	204.7	196.7	187.5
	SE	14.8	12.4	15.9	7.5	17.7	15.1	10.9
	Signifikanz		.304	.628	.335	.457	.287	.775

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d / (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma AG, Berlin)

Tabelle 8 : Gipfelzeit der Volumenpulskurve in [ms] als Maß der arteriellen Volumenflusses. MV, SE, $n=2 \times 3$ Probanden.

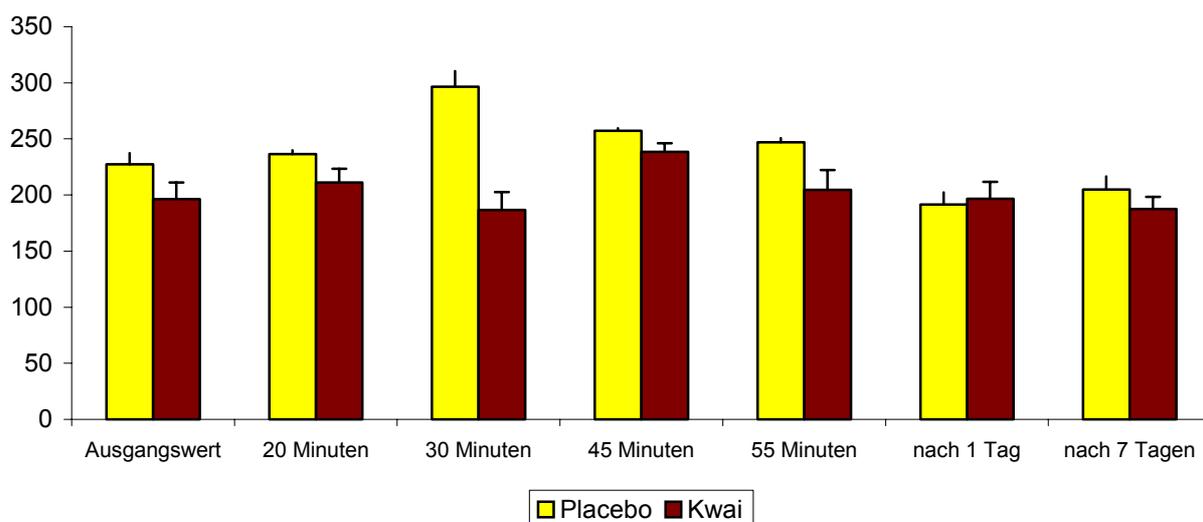


Abbildung 13 : Gipfelzeit [ms] der Volumenpulskurve als Maß der arteriellen Durchblutung. MV, SE, n=2 x 3 Probanden

Zu keinem Messzeitpunkt waren die Messwerte der beiden Untersuchungsgruppen signifikant vom Ausgangswert verschieden. Auch blieben in beiden Gruppen die Mittelwerte der Gipfelzeit relativ konstant. Zu den Zeitpunkten 30, 45 und 55 Minuten war zwischen den Gruppen aufgrund der niedrigen Fallzahl bei fehlenden Messwerten keine sinnvolle Signifikanzprüfung mehr möglich. Zu den übrigen Messzeitpunkten und zum Ausgangszeitpunkt sind die Gruppenunterschiede nicht signifikant.

4.2 Sklerodermie - Patienten

4.2.1. Rheologische Parameter

4.2.1.1. Erythrozytenaggregation

In Tabelle 9 sind die Werte der Erythrozytenaggregation für den Studienzeitraum aufgezeigt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 graphisch dargestellt. Die Ausgangswerte der Gruppen Placebo und Kwai waren vergleichbar und

		Ausgangswert	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	23.13	22.41	23.36
	SE	1.69	1.08	1.13
	Signifikanz		.53	.87
Kwai*	MV	23.36	22.14	20.92
	SE	1.90	1.74	2.18
	Signifikanz		.17	.07

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma, Berlin)

Tabelle 9 : Erythrozytenaggregationsindex. MV, SE, n= 2x 10 Patienten.

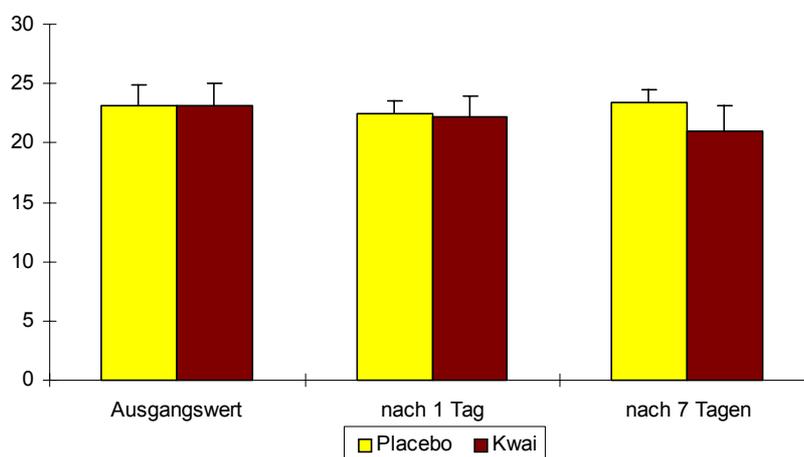


Abbildung 14 : Erythrozytenaggregationsindex. MV, SE, n=2 x 10 Patienten.

unterschieden sich nicht signifikant. Im Verlauf der Studie kam es in beiden Gruppen nach einem Tag zu einem geringen Abfall der Werte, der allerdings nicht signifikant war. In der Kwai-Gruppe fiel der Erythrozytenaggregationsindex im Verlauf über eine Woche weiter ab (23,09 \Rightarrow 20,92), während er in der Placebo-Gruppe wieder das

Ausgangsniveau erreichte. Zu keinem Studienzeitpunkt bestanden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten in der Placebo-Gruppe sind nicht signifikant. Unter der Therapie mit "Kwai" kam es zu einer erwarteten Abnahme des Erythrozytenaggregationsindex. Diese Ergebnisse sind aber nicht signifikant wenn man nach Unterscheiden zwischen den einzelnen Zeitpunkten fahndet (zweiseitiger T-Test für verbundene Stichproben). Prüft man aber die Hypothese einer Abnahme der Erythrozytenaggregation unter der Therapie mit "Kwai" (einseitiger T-Test für verbundene Stichproben), was nach der Datenlage in der Literatur gerechtfertigt erscheint (Moriguchi 2001), so wird dieser Unterschied signifikant ($p=0.04$).

4.2.1.1. Plasmaviskosität

In Tabelle 10 ist der Verlauf der Plasmaviskosität im Studienzeitraum aufgezeigt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 graphisch dargestellt. Die Aussagekraft dieser Untersuchung ist durch den signifikanten Unterschied zwischen Placebo- und Kwai-Gruppe zu Beginn der Messungen eingeschränkt. Im Verlauf der

		Ausgangswert	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	1.39	1.35	1.31
	SE	.03	.03	.03
	Signifikanz		.04	.05
Kwai*	MV	1.27	1.26	1.25
	SE	.02	.03	.02
	Signifikanz		.55	.11

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma, Berlin)

Tabelle 10 : Plasmaviskosität in Mikropascal. MV, SE. n=2 x 10 Patienten

Untersuchungen kam es nach einem Tag zu einem signifikanten Abfall der Plasmaviskosität ($p=0.04$) in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war nach einwöchiger Therapie grenzwertig signifikant ($p=0.05$). Nach einem Tag und 7 Tagen Therapiedauer bestanden bei nahezu unveränderten Werten in der Kwai-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mehr.

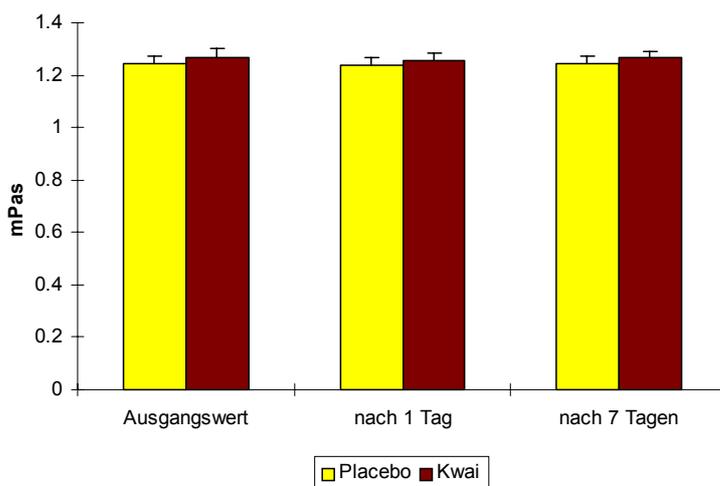


Abbildung 15 : Plasmaplasmaviskosität in Mikropascal. MV, SE. n=2 x 10 Patienten.

4.2.1.2. ADP-induzierte Thrombozytenaggregation

In Tabelle 11 sind die Werte für den Verlauf der Thrombozytenaggregation im Studienzeitraum aufgezeigt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 16 graphisch dargestellt. Zum Ausgangszeitpunkt der Studie finden sich in der Placebo-Gruppe im Durchschnitt etwas niedrigere Werte für die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation als in der Kwai-Gruppe. Nach einem Tag Therapiedauer wird dieser Unterschied signifikant ($p=0.04$), wenn man alle zu diesem Zeitpunkt an

		Ausgangswert	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	61.10	64.30	70.22
	SE	8.29	6.15	7.73
	Signifikanz		.61	.47
Kwai*	MV	81.00	82.40	62.33
	SE	6.81	5.07	6.14
	Signifikanz		.88	.02

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma, Berlin)

Tabelle 11 : ADP-induzierte Thrombozytenaggregation [%]. MV, SE. n=2 x 10 Patienten

der Studie teilnehmenden Patienten in die Auswertung mit einbezieht. Eine Betrachtung der Einzelfälle zeigt jedoch, dass dieser Unterschied zum Teil auf die starken Veränderungen bei denjenigen Patienten zurückzuführen ist, die kurz darauf die Studie abbrachen. Bezieht man diese drop-outs nicht in die Auswertung mit ein,

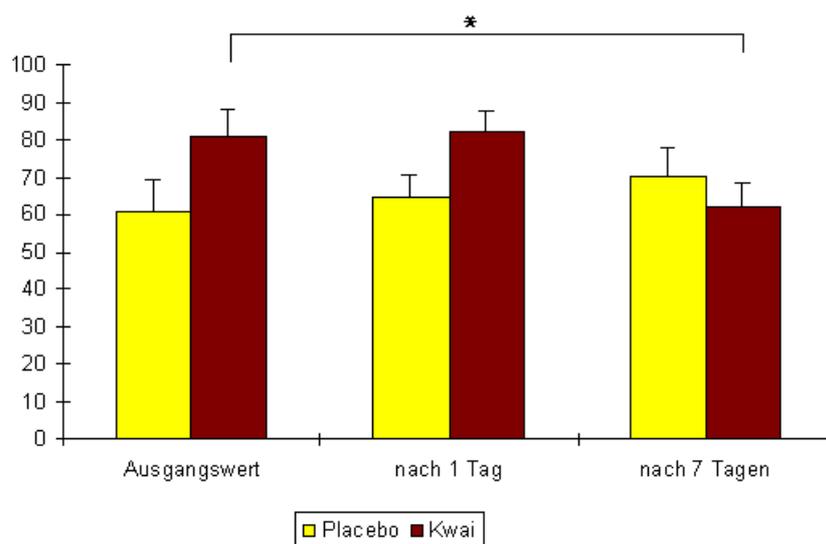


Abbildung 16 : ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in Prozent. MV, SE. n=2 x 10 Patienten. Signifikanter Abfall der Thrombozytenaggregation unter Medikation mit Knoblauch ($p < 0.05$).

so ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0.07$). In der Placebo - Gruppe kommt es nach 7 Tagen zu einem leichten Anstieg der Werte, der aber keiner Signifikanzprüfung stand hält.

Unter der Therapie mit "Kwai" kommt es jedoch zu einem signifikanten Abfall der Werte ($p=0.01$). Die Medikation mit Knoblauchtrockenpulver führte also zu einer signifikanten Verbesserung der Thrombozytenaggregation nach einer Woche Therapiedauer. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind hingegen nach 7 Tagen nicht signifikant.

4.2.1.3. Fibrinogen

In Tabelle 13 sind die Werte für das Fibrinogen im Studienzeitraum aufgezeigt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 graphisch dargestellt. Zu Beginn der Studie bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Innerhalb der Gruppen kommt es im Verlauf der Studie zu keinen signifikanten Veränderungen. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ist zu keinem Studienzeitpunkt signifikant.

		Ausgangswert	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	3.63	3.59	3.70
	SE	.21	.21	.20
	Signifikanz		.77	.50
Kwai*	MV	3.27	3.99	3.49
	SE	.22	.64	.26
	Signifikanz		.12	.10

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma, Berlin)

Tabelle 13 : Fibrinogen in g/l. MV, SE. n=2 x 10 Patienten

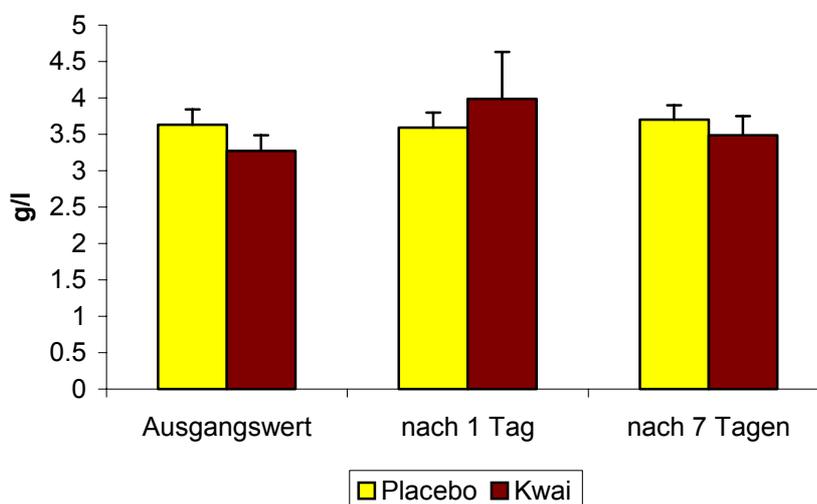


Abbildung 17 : Fibrinogen in g/l. MV, SE. n=2 x 10 Patienten

4.2.1.5. Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG)

Tabelle 14 zeigt den Verlauf der BSG im Studienzeitraum. Die Ergebnisse sind in

		Ausgangswert	nach 7 Tagen
Placebo	MV	18.7	17.7
	SE	3.6	3.3
	Signifikanz		.78
Kwai*	MV	13.1	16.1
	SE	3.2	3.6
	Signifikanz		.92

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma, Berlin)

Tabelle 14 : Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) nach 1 h. MV, SE. n=2 x 10 Patienten

Abbildung 18 graphisch dargestellt. Zu beiden Zeitpunkten lagen die Werte der BSG in der Placebo-Gruppe etwas höher als in der Kwai-Gruppe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Im Verlauf der Therapie kam es in der Placebo-Gruppe zu einer leichten Abnahme, in der Kwai-Gruppe dagegen wie erwartet zu einer leichten Zunahme der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Diese Veränderungen erreichten jedoch kein Signifikanzniveau.

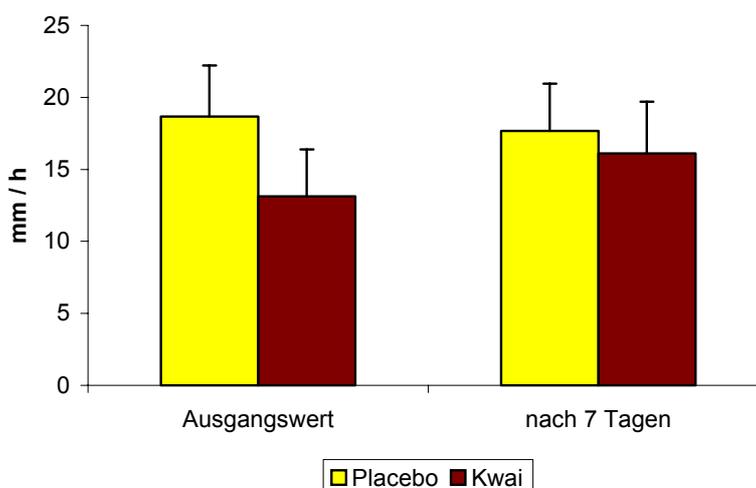


Abbildung 18: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach 1 h. MV, SE. n=2 x 10 Patienten

4.2.1.6. Blutbild

Die Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die Veränderungen im Blutbild während der Studiendauer. Erfasst wurden Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Hämatokrit (HK), Hämoglobin (Hb), MCV, MCH, MCHC und Thromozytenzahl. Bei Beginn der Studie bestand für keinen Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Kwai-Gruppe. Im Verlauf kam es in der Placebo-Gruppe zu keinen signifikanten Veränderungen. Unter der Therapie mit Kwai zeigte sich nach 7 Tagen eine nicht erwartete Abnahme der Leukozytenzahl, die statistisch signifikant ist ($p=0.009$). Der Hämatokrit war nach 7 Tagen nicht signifikant verändert.

Synopsis 4.15

	Placebo			Kwai*			Insgesamt		
	MV	SE	Signifikanz	MV	SE	Signifikanz	MV	SE	Signifikanz
Erythrozytenzahl Ausgangswert	4.560	.179		4.233	.169		4.405	.126	.205
Erythrozytenzahl nach 7 Tagen	4.625	.188	.54	4.144	.139	.69	4.371	.126	.05
Leukozyten Ausgangswert	7.790	.813		7.433	.631		7.621	.509	.73
Leukozyten nach 7 Tagen	7.187	.767	.20	5.789	.557	.01	6.447	.483	.16
Hb Ausgangswert	8.610	.343		8.233	.253		8.432	.215	.39
Hb nach 7 Tagen	8.737	.242	.40	8.200	.190	.73	8.453	.162	.10
HK Ausgangswert	.423	.016		.400	.012		.412	.010	.26
HK nach 7 Tagen	.426	.013	.61	.398	.009	.84	.411	.008	.10
MCV Ausgangswert	92.800	1.867		95.333	1.509		94.000	1.219	.31
MCV nach 7 Tagen	92.875	2.310	.35	96.222	1.267	.35	94.647	1.303	.23
MCH Ausgangswert	1.890	.043		1.967	.029		1.926	.027	.16
MCH nach 7 Tagen	1.888	.052	.35	2.000	.024	.35	1.947	.030	.08
MCHC Ausgangswert	20.440	.137		20.467	.091		20.453	.082	.87
MCHC nach 7 Tagen	20.550	.120	.05	20.578	.145	.42	20.565	.092	.89
Thrombozyten Ausgangswert	241.400	29.071		260.778	29.055		250.579	20.133	.64
Thrombozyten nach 7 Tagen	230.375	10.289	.40	256.889	25.187	.39	244.412	14.166	.21

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma, Berlin)

Tabelle 15 : Blutbild. MV, SE, n= 2 x 10. Patienten mit systemischer Sklerodermie.

4.2.2. Vasomotion

4.2.2.1. Wendepunktezeit T_w

Zu allen Zeitpunkten wurde die Wendepunktezeit T_w berechnet. Aufgrund zu geringer Signalqualität fehlende Werte wurden mittels Berechnung des linearen Trend am Punkt geschätzt. Tabelle 16 zeigt die erhobenen Mittelwerte für Placebo und Verumtherapie, die Ergebnisse sind in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

		Ausgangs wert	20 Minuten	30 Minuten	45 Minuten	55 Minuten	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	113.6	127.4	130.0	126.6	129.4	122.9	114.5
	SE	3.5	6.9	8.6	7.9	5.8	3.9	3.0
	Signifikanz		.139	.120	.278	.018	.129	1.000
Kwai*	MV	104.3	109.7	114.1	115.1	123.5	118.5	122.7
	SE	3.8	5.6	6.6	7.5	4.9	6.5	5.6
	Signifikanz		.184	.165	.304	.020	.159	.087

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma AG, Berlin)

Tabelle 16: Wendepunktezeit der Volumenpulscurve in ms. MV, SE. n=2 x 10 Patienten

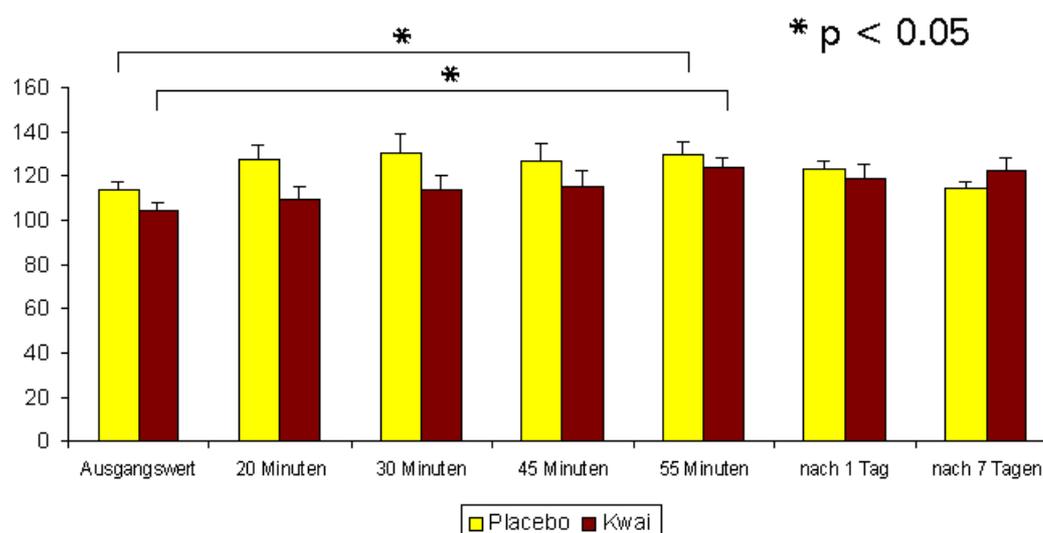


Abbildung 19 : Wendepunktezeit der Volumenpulscurve in ms. MV, SE. n=2 x 10 Patienten

Zu Beginn der Studie lagen die Mittelwerte der Wendepunktzeit in der Placebogruppe etwas höher als in der Kwai-Gruppe (113.6 vs. 104.3 ms, siehe Abb. 19). In der Placebo-Gruppe kam es innerhalb der ersten Stunde zu einem weiteren Anstieg der Werte der Wendepunktzeit. Nach 55 Minuten ist dieser Anstieg signifikant ($p=0.018$, T-Test für verbundene Stichproben). Im weiteren Verlauf der Studie normalisierten sich die Werte zurück auf das Ausgangsniveau. In der Kwai-Gruppe stiegen die Mittelwerte der Wendepunktzeit während der ersten Stunde ebenfalls an (signifikant nach 55 Minuten, $p=0.02$), blieben im Verlauf der Studie dann aber auf höherem Niveau, so dass nach 7 Tagen im Gegensatz zum Studienbeginn Therapiedauer die Mittelwerte für die Kwai-Gruppe höher lagen als für die Placebogruppe. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Zu keinem Zeitpunkt bestanden somit signifikant unterschiedliche Werte zwischen den beiden Gruppen.

4.2.2.2. Gipfelzeit T_G

Zu allen Zeitpunkten wurde die Gipfelzeit der Pulswellenkurve (T_G) berechnet. Aufgrund zu geringer Signalqualität fehlende Werte wurden mittels Berechnung des linearen Trend am Punkt geschätzt. Tabelle 17 zeigt die erhobenen Mittelwerte für Placebo und Verumtherapie (in ms), die Ergebnisse sind in Abbildung 20 graphisch dargestellt.

		Ausgangswert	20 Minuten	30 Minuten	45 Minuten	55 Minuten	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	243.5	267.8	263.6	251.2	264.9	269.7	253.5
	SE	9.7	9.1	12.6	12.2	13.0	11.9	7.6
	Signifikanz		.105	.028	.360	.042	.043	.657
Kwai*	MV	239.8	241.1	252.3	256.6	269.3	261.7	268.3
	SE	10.2	13.3	14.4	10.8	8.3	12.5	9.4
	Signifikanz		.515	.454	.472	.344	.579	.139

*. Knoblauchtrockenpulver 900 mg/d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma AG, Berlin)

Tabelle 17: Gipfelzeit der Volumenpulskurve in ms. MV, SE. $n=2 \times 10$ Patienten

Zu Beginn der Studie bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Placebo-Gruppe kommt es zu Beginn der Studie zu einem relativ starken Schwanken der Werte mit einer in Bezug auf das Ausgangsniveau signifikanten Anstieg der Werte nach 30 Minuten, 55 Minuten und einem Tag. Nach 7 Tagen fallen die Werte allerdings wieder ab und liegen nur noch nicht signifikant über dem Ausgangsniveau. Dagegen kommt es in der Kwai-Gruppe zu einem recht

kontinuierlichen Anstieg der Werte von etwa 240 ms (Ausgangswert) auf 270 ms (nach 7 Tagen). Allerdings erreicht dieser Anstieg gegenüber dem Ausgangsniveau kein Signifikanzniveau. Zu keinem Messzeitpunkt sind die Werte zwischen Placebo- und Kwai-Gruppe signifikant verschieden.

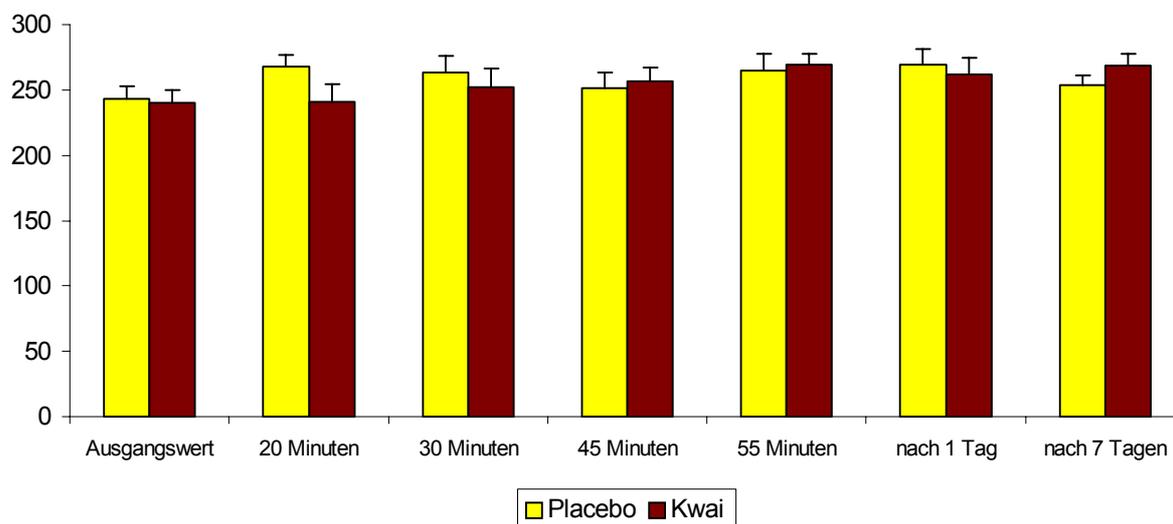


Abbildung 20 : Gipfelzeit der Volumenpulskurve in ms. MV, SE. n=2 x 10 Patienten

4.2.2.3. Hauttemperatur an der Fingerbeere

Zu allen Zeitpunkten wurde die Hauttemperatur (in °C) an der Meßstelle (rechte Fingerbeere) bestimmt. Tabelle 18 zeigt die erhobenen Mittelwerte für Placebo und

		Ausgangs wert	20 Minuten	30 Minuten	45 Minuten	55 Minuten	nach 1 Tag	nach 7 Tagen
Placebo	MV	24.1	24.2	23.9	23.6	22.8	23.5	22.8
	SE	.8	1.1	1.2	1.3	1.5	.8	.9
	Signifikanz*		.83	.80	.52	.28	.57	.17
Kwai	MV	24.2	24.9	25.1	25.1	25.4	25.8	22.6
	SE	.8	1.3	1.4	1.3	1.4	3.5	.7
	Signifikanz*		.26	.25	.28	.33	.03	.18

*. 900 mg Knoblauchtrockenpulver/ d (entspricht Präparat "Kwai N", Fa. Lichtwer Pharma AG, Berlin)

Tabelle 18. Hauttemperatur an der rechten Fingerbeere in [°C]. MV, SE, n=2 x 10 Patienten.

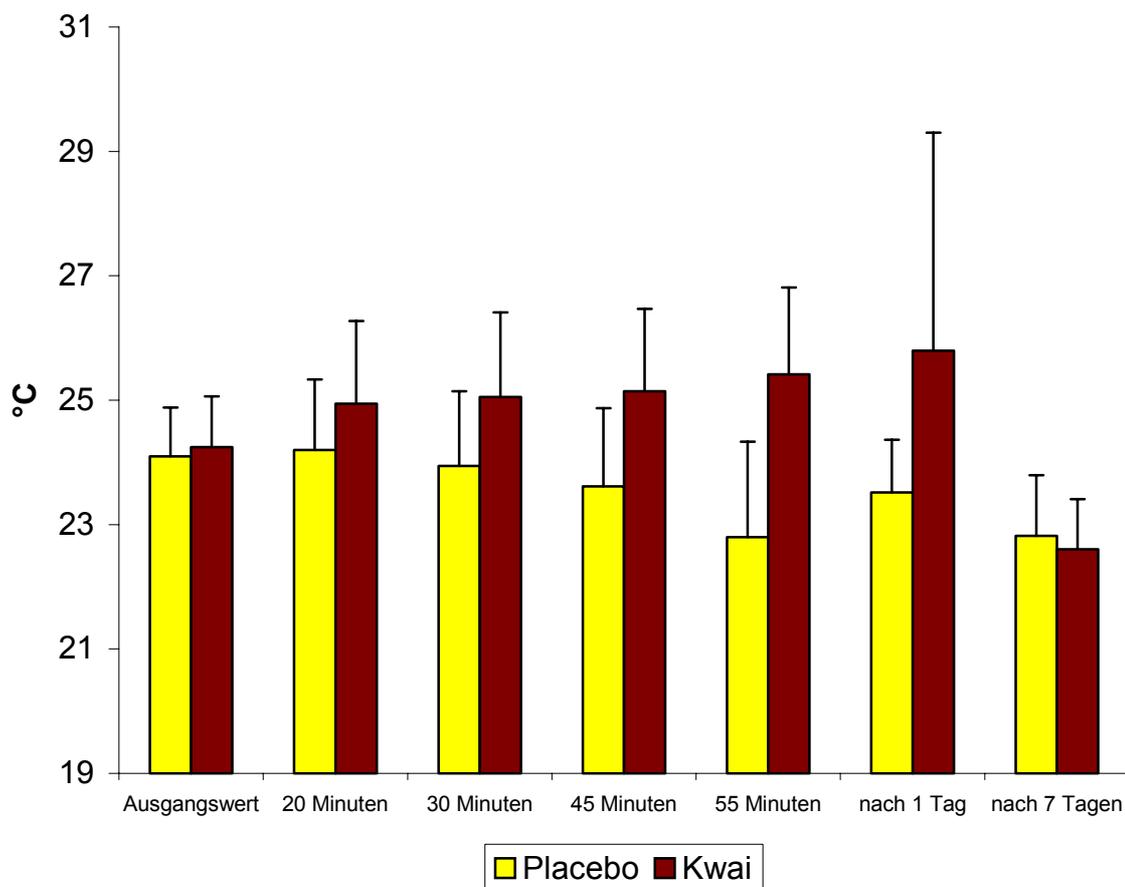


Abbildung 21 : Hauttemperatur an der rechten Fingerbeere in [°C]. MV, SE, n=2 x 10 Patienten.

Verumtherapie, die Ergebnisse sind in Abbildung 21 graphisch dargestellt. Im Verlauf der ersten Stunde kommt es zu einem Temperaturanstieg an der Fingerbeere bei den Patienten mit Verum-Therapie, wohingegen in der Placebo-Gruppe die Hauttemperatur sinkt. Dieser Effekt erreicht allerdings kein Signifikanzniveau. Im weiteren Verlauf der Studie relativiert sich dieser Effekt. Die Aussagekraft im Vergleich zur Ausgangsmessung ist bei den Messungen nach mehreren Tagen allerdings dadurch eingeschränkt, dass der tageszeitliche Messzeitpunkt nicht standardisiert wurde. Zu keinem Studienzeitpunkt bestehen signifikante Unterschiede in den Messwerten zwischen der Placebo- und der Verum-Gruppe.

4.2.3. Subjektives Empfinden

4.2.3.1. gesunde Kontrollpersonen

4.2.3.1.1. Knoblauchgeruch

Die Ergebnisse der Befragung zur subjektiven Einschätzung des Knoblauchgeruchs sind in Tabelle 19 dargestellt. Zwei Probanden aus der Placebo-Gruppe schätzten ihren eigenen Knoblauchgeruch kurzzeitig als „gering“ ein, in der Gruppe der mit Verum behandelten Probanden beschrieben alle Versuchspersonen eine zumindest kurzzeitig auftretende Geruchsbelästigung durch die Medikation. Es ergibt sich somit ein signifikanter Unterschied im subjektiv empfundenen Knoblauchgeruch zwischen den beiden Gruppen.

Proband-Nr.	Entschlüsselung	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
1	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
8	Placebo	0	2	2	0	0	0	0	0
11	Placebo	0	2	0	0	0	0	0	0
12	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Kwai	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Kwai	0	0	0	0	0	1	0	0
6	Kwai	3	3	3	3	3	3	3	3
7	Kwai	1	2	2	2	2	2	2	2
9	Kwai	1	3	3	2	1	1	1	1
10	Kwai	3	4	4	4	4	4	4	4

Tabelle 19 : Skalenwerte des subjektiv berichteten Knoblauchgeruch. Skalenwert 0 entspricht keinem wahrgenommenen Knoblauchgeruch, 1= schwacher Geruch, 2 = mittel, 3 = stark und 4 = sehr starker subjektiv empfundener Knoblauchgeruch. N= 2 x 6 gesunde Versuchspersonen.

4.2.3.1.2. "Befinden bei Einnahme des Präparates an sich"

Die Ergebnisse zur Befragung „subjektiver Befinden bei Einnahme des Präparates an sich“ sind in Tabelle 20 dargestellt ([-4] „sehr gutes Empfinden bis [+4] sehr schlechtes Empfinden). Im Gruppendurchschnitt ergab sich für die mit Placebo behandelte Gruppe bei allerdings kleiner Fallzahl kein signifikanter Unterschied im Median zwischen den beiden Therapiegruppen.

Proband-Nr.	Entschlüsselung	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
1	Placebo	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
2	Placebo	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
3	Placebo	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
8	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
11	Placebo	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
12	Placebo	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3
4	Kwai	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
5	Kwai	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
6	Kwai	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
7	Kwai	0	2	2	2	1	1	1	1
9	Kwai	0	3	2	1	0	0	0	-1
10	Kwai	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tabelle 20. Skalenwerte zur Befragung „subjektives Befinden bei Einnahme des Präparates an sich“. Beurteilt wurde auf einer Skala von [-4] „sehr gutes Empfinden bis [+4] sehr schlechtes Empfinden. Je kleiner der Skalenwert, desto besser war also das subjektive Empfinden nach der Einnahme. n= 2 x 6 gesunde Versuchspersonen.

4.2.3.2. Patienten mit systemischer Sklerodermie

4.2.3.2.1. Knoblauchgeruch

Tabelle 21 gibt einen Überblick über die Skalenwerte für den Knoblauchgeruch an jedem Tag der Studie. In der Placebo-Gruppe wurde kein Knoblauchgeruch angegeben. Im Verlauf der Studie trat bei 6 von 10 mit "Kwai" medizierten Patienten Knoblauchgeruch auf. Am Tag mit dem stärksten Empfinden von Knoblauchgeruch war nach der Selbsteinschätzungsskala der Knoblauchgeruch bei 4 der 6 Patienten "schwach", bei einer Patientin (Patient P03) "mittel" und bei einer Patientin (Patient P15) "stark". Kein Patient gab im Verlauf der Studie "sehr starken" Knoblauchgeruch an. Das Auftreten von Knoblauchgeruch zeigte keine Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient) mit einer Lungenbeteiligung oder dem Befallstyp. Auch war nicht ganz erwartet der subjektiv wahrgenommene Knoblauchgeruch in der Gruppe der Patienten eher niedriger als bei den gesunden Kontrollpersonen. Knoblauchgeruch an den ersten beiden Tagen der Studie war signifikant (Pearson) mit dem Vorhandensein einer Refluxösophagitis assoziiert.

Patient - Nr.	Entschlüsselung	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
P02	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P04	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P06	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P09	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P11	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P12	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P13	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P14	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P16	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P20	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P01	Kwai	0	0	0	0	1	1	1	1
P03	Kwai	2	2	0	0	0	0	0	0
P05	Kwai	0	0	1	1	0	1	1	1
P07	Kwai	0	0	0	0	0	0	0	0
P08	Kwai	1	1	1	1	1	1	1	1
P10	Kwai	0	0	0	0	0	0	0	0
P15	Kwai	1	2	2	2	3	2	2	2
P17	Kwai	0	1	1	1	1	1	1	1
P18	Kwai	0	0	0	0	0	0	0	0
P19	Kwai	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 21 : Skalenwerte des subjektiv berichteten Knoblauchgeruch. Skalenwert 0 entspricht keinem wahrgenommenen Knoblauchgeruch, 1= schwacher Geruch, 2 = mittel, 3 = stark und 4 = sehr starker subjektiv empfundener Knoblauchgeruch. n= 2 x 10 Patientinnen mit systemischer Sklerodermie.

4.2.3.2.2. "Befinden bei Einnahme des Präparates an sich"

Die Skalenwerte der Befragung "Befinden bei Einnahme des Präparates an sich" sind in Tabelle 22 dargestellt. An allen Tagen der Studie war das Befinden der Kwai-Gruppe im Mittel etwas besser als das in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Patient - Nr.	Entschlüsselung	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
P02	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P04	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P06	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P09	Placebo	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
P11	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P12	Placebo	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4
P13	Placebo	-1	-1	-1	-2	-2	0	0	0
P14	Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0
P16	Placebo	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-1
P20	Placebo	0	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4
P01	Kwai	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4
P03	Kwai	3	3	-2	-2	-2	-2	-2	-2
P05	Kwai	0	0	0	0	0	0	0	0
P07	Kwai	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
P08	Kwai	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4
P10	Kwai	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4
P15	Kwai	0	0	0	0	0	0	0	0
P17	Kwai	0	0	0	0	0	0	0	0
P18	Kwai	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
P19	Kwai	-2	-2	-3	-3	-3	-3	-3	-3

Tabelle 22. Skalenwerte zur Befragung „subjektives Befinden bei Einnahme des Präparates an sich“. Beurteilt wurde auf einer Skala von [-4] „sehr gutes Empfinden bis [+4] sehr schlechtes Empfinden. Je kleiner der Skalenwert, desto besser war also das subjektive Empfinden nach der Einnahme.
n= 2 x 10 Patientinnen mit systemischer Sklerodermie.

5. Diskussion

Pflanzliche Nahrungssupplemente erfreuen sich zunehmender Beliebtheit. Allein in den USA werden jährliche pflanzliche Medikamente im Wert von über 5 Billionen Us\$ umgesetzt, mit stark steigender Tendenz (World Health Organization 1998). Knoblauch (*Allium sativum*) in seiner Vielfalt von Darreichungsformen ist hierbei weltweit eine der beliebtesten Substanzen, der unter anderem durchblutungsfördernde Eigenschaften zugesprochen werden. Zahlreiche tierexperimentelle Befunde sprechen für eine durchblutungsfördernde Wirkung von Knoblauchtrockenpulver, das auch in der vorliegenden Untersuchung verwendet wurde. Eine aktuelle Meta-Analyse von Studien am Menschen zeigt ebenfalls einen schwachen hämodynamischen Effekt von Knoblauch bezüglich Blut- und Gefäßwandeigenschaften, weist jedoch auf die methodischen Probleme bei einer Vielzahl der durchgeführten Studien hin, etwa fehlende Verblindung oder nicht hinreichende Dosierung beziehungsweise Standardisierung der Prüfsubstanz sowie differierende Darreichungsformen (Ackermann 2001).

Die hier dargestellte Studie untersuchte erstmalig den Effekt von Knoblauchtrockenpulver auf rheologische Bluteigenschaften und auf die Vasomotion zeitgleich am Menschen. Zudem wurde erstmalig die Wirkung von Knoblauch auf die Durchblutung bei systemischer Sklerodermie untersucht, einer Krankheit, bei der durchblutungsfördernde Massnahmen bei fehlender kurativer Therapie eine wichtige Säule der Therapie darstellen.

Untersucht wurden hierbei Sofort- und Kurzzeiteffekte (1h, 1 d, 1 Woche) bei gesunden Versuchspersonen und Sklerodermie-Patienten mit eingeschränkten Durchblutungsverhältnissen. Überprüft werden sollte hierbei die Hypothese, dass eine einwöchige Therapie mit Knoblauchtrockenpulver eine Verbesserung der rheologischen Bluteigenschaften und der Vasomotion erbringen kann. In einem placebokontrollierten, doppelblinden Design wurden hierzu 20 Patientinnen mit systemischer Sklerodermie und 12 gesunde Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen.

Die relativ geringe Fallzahl von 2 x 10 Patienten stellt einen methodischen Schwachpunkt der Studie dar, da die Varianz der Messwerte bei Messungen von Durchblutungsparametern generell hoch ist (Krauß 1997, Wohlrab 2000). Zudem wurde eine Gruppe von Patienten untersucht, die bezüglich Schweregrad und Erkrankungsdauer heterogen war, was ebenfalls zu einer recht hohen Varianz in den Ausgangswerten der gemessenen Parameter führte. Bei erwartetem relativ kleinem Effekt von „Knoblauch“ hat die aktuelle Untersuchung daher mehr den Charakter einer Pilotstudie. Studientechnische Gründe, in erster Linie eine nur begrenzte Zahl von in Frage kommenden Patienten in der rheumatologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin, machten jedoch die Untersuchung einer grösseren Stichprobe in vertretbarer Studiendauer unmöglich.

5.1 Rheologische Daten

Neben der Regulation der Gefässweite (Vasomotion) sind hämorrheologische Bluteigenschaften wichtige Determinanten der Perfusion der Endstrombahn. Die bestimmten Parameter Erythrozytenaggregationsindex, Plasmaviskosität, Thrombozytenaggregation und Hämatokrit sind etablierte Werte für die Beschreibung der Blutrheologie und können ex vivo relativ einfach und verlässlich reproduzierbar bestimmt werden. In vivo werden die Fliesseigenschaften des Blutes dabei von den lokalen Fließbedingungen modifiziert. Nach Lohmaier und Ernst (1990) kommt den verschiedenen rheologischen Faktoren dabei je nach Stömungsgebiet eine unterschiedliche Bedeutung zu: in der Makrozirkulation dominieren Hämatokrit und Blutviskosität, in der Endstrombahn dagegen Blutviskosität und Plasmaviskosität.

Untersucht wurden der Erythrozytenaggregationsindex, die Plasmaviskosität, mittels ADP induzierte Thrombozytenaggregation, das Blutbild (einschliesslich Haematokrit), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie der Plasmafibrinogenspiegel.

Der Erythrozytenaggregationsindex zeigt hierbei als Mass für die hämodynamischen Bluteigenschaften die Bereitschaft der Erythrozyten, Agglutinate zu bilden an und ist somit ein Parameter zur Beurteilung der "Düninflüssigkeit" des Blutes. Ein Absinken der Werte zeigt eine "Verflüssigung" der Erythrozytenagglutinate und damit eine Verbesserung der Fliesseigenschaften an. Bei Entzündungen kann die Erythrozytenaggregation erhöht sein (Dintenfass 1981). Die Werte der untersuchten

Normalpersonen zeigen ausschliesslich Werte im Normbereich (<21). Bei schon zu Beginn der Studie normalen Werten ergab sich erwartungsgemäß auch keine signifikanten Veränderungen durch eine der beiden Therapieformen. Bei verschiedenen Kollagenosen, so auch bei der progressiven systemischen Sklerodermie, ist jedoch eine Erhöhung des Erythrozytenaggregationsindex beschrieben (Ernst 1990); diese Veränderungen werden als relevant für die Pathogenese der Durchblutungsstörung bei Sklerodermie angesehen (Picart 1999). Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die Literatur: zu Beginn der Studie liegen die Werte für die Patienten im Mittelwert signifikant höher als bei den Gesunden ($p < 0.05$, ANOVA-Analyse). Im Verlauf der Studie kommt es zu einem Abfall auf Werte im Normbereich in der Kwai- nicht aber in der Placebogruppe. Prüft man die Hypothese eines Abfalls der Erythrozytenaggregation mittels einseitigem T-Test, so erreicht das Ergebnis trotz der relativ kleinen Fallzahl von $n=20$ und der recht hohen interindividuellen Varianz der Meßwerte statistische Signifikanz. Die Ergebnisse unserer Studie sprechen für einen positiven Effekt von Knoblauchtrockenpulver auf eine pathologisch erhöhte Erythrozytenaggregation bei Patienten mit Sklerodermie. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den in-vitro Untersuchungsergebnissen von Moriguchi (2001), der einen günstigen Effekt eines Knoblauchpräparates auf die Verformbarkeit von Erythrozyten zeigen konnte.

Die interne Friktion ("Zähigkeit") der Blutplasma ist laborklinisch durch Bestimmung der Blutplasmaviskosität beschreibbar. Eine erhöhte Plasmaviskosität verursacht klinisch eine deutliche Verschlechterung der Gewebepfusion bis hin zur Nekrose (Gustafsson 1981). Analog entspricht ein Abfall der Werte für die Plasmaviskosität einer Durchblutungsverbesserung (Jacobs 1991). Zu Beginn der Studie lag der Mittelwert für die Gruppe der Patienten signifikant höher als für der Mittelwert der Probanden. Eine solche Erhöhung der Plasmaviskosität bei systemischer Sklerodermie ist vorbeschrieben, war in der Studie von Ernst (1990) allerdings nur bei männliche Patienten nachweisbar, wohingegen unsere Patienten alle weiblich waren. Als stabiler klinischer Marker erwies sich diese Laborveränderung als "refraktär" gegen eine Therapie mit Pentoxifyllin (Ernst 1990). Ein therapeutischer Effekt von Knoblauch auf die Plasmaviskosität war in unserer Studie nicht zu beobachten. Dies steht im Einklang mit der Studie von Ernst, der in einem ähnlichen Zeitfenster (12 Tage) ebenfalls keine Veränderung der Plasmaviskosität (Ernst 1997)

find. Die Befunde der Arbeitsgruppe von Kiesewetter und Franke zu einer verbesserten Plasmaviskosität unter Knoblauchtherapie mit etwas geringerer Dosierung liessen sich in der aktuellen Studie nicht replizieren (Kiesewetter 1990). Eine "Sofortwirkung" von Knoblauch auf die Durchblutung scheint, so vorhanden, nicht über eine Veränderung der Blutplasmaviskosität aufzutreten.

Wirkungen auf die Thrombozytenaggregationsbereitschaft sind zusammen mit Studien zur Wirkung auf den Fettstoffwechsel am häufigsten untersuchte klinische Parameter im Zusammenhang mit der Wirkung von Knoblauchtrockenpulver. Der genaue Wirkmechanismus einer "knoblauch-induzierten" Thrombozytenaggregationshemmung ist noch unklar (Bordia 1996). Probleme bei der Beurteilung der Datenlage sind Unterschiede in der laborchemischen Analyse (verschiedene Formen der Aggregationsinduktion), Unterschiede in Zusammensetzung von Präparat und Dosierung sowie die zum Teil schlechte Qualität (nicht placebokontrolliert) der bisherigen Studien (Ackermann 2001). In der aktuellen Studie wurde erstmals der Einfluß einer Add-on-Therapie mit "Knoblauch" in einer klinischen Population mit Sklerodermie untersucht. Die Ergebnisse zeigen nach einwöchiger Einnahme eine signifikante Verbesserung (im Sinne einer Abnahme) der Aggregationsbereitschaft in der mit Verum behandelten Patientengruppe, nicht jedoch unter Placebo. Die Therapie mit "Knoblauch" führte hier also zu einer signifikanten Verbesserung der Aggregationseigenschaften. Dieses Ergebnis hat durchaus klinische Relevanz, da eine gestörte Thrombozytenaggregationsneigung als wichtiger Parameter für die Entstehung von Durchblutungsstörungen bei systemischer Sklerose diskutiert wird (Kahaleh 1994). Von Bedeutung ist zudem, dass dieses Ergebnis nach einer sehr kurzen Therapiedauer von nur einer Woche erzielt wurde. Dies ist deutlich kürzer als in den meisten vergleichbaren Studien. Die in unserer Studie gewählte Tagesdosis von 900 mg Knoblauchtrockenpulver entspricht den Empfehlungen der Herstellerfirma, ist jedoch als relativ hochdosiert anzusehen. Eine aktuelle Dosisfindungsstudie (Steiner 2001) belegt jedoch die Notwendigkeit einer solch hohen Dosierung, da bei niedrigeren Tagesdosen keine signifikante Wirkung auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation mehr nachweisbar war.

Bei den gesunden Kontrollpersonen trat ein gegenläufiger Befund mit einem signifikanten Anstieg der Aggregationsneigung auf. Ein solcher Befund ist in der

Literatur bisher nicht beschrieben. Die Aussagekraft dieser Untersuchung ist jedoch stark eingeschränkt, da die Entnahme der Blutprobe erhebliche Schwierigkeiten bereitete. Bei schlechten Venenverhältnissen der Versuchspersonen konnte erst nach erheblicher Stauungszeit (bis > 10 Minuten) eine Laborprobe gewonnen werden. Auf die Thrombozytenaggregation wirkt sich dies besonders stark aus. Es ist daher von einer Fehlbestimmung auszugehen.

Weder bei in der Gruppe der Patienten noch bei den gesunden Kontrollpersonen ergaben sich signifikante Veränderungen im Plasmafibrinogenspiegel unter der Therapie. Wirkungen von Knoblauchtrockenpulver auf die Erythrozyten- und Thrombozytenaggregationsbereitschaft scheinen unabhängig von einer Veränderung des Plasmafibrinogenspiegels zu sein. Erwartungsgemäss ergaben sich zudem weder in der Gruppe der Sklerodermie-Patienten noch bei den gesunden Versuchspersonen signifikante Veränderungen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit innerhalb einer recht kurzen Therapiedauer von nur einer Woche. Bei einer gezielten Untersuchung des Effekt von Knoblauch auf die BSG sollte die Bestimmung zudem unter besser standardisierten Bedingungen (Temperierung, etc) als in unserer Studie erfolgen. Ebenso wie die Bestimmung des Fibrinogen diente die Bestimmung der BSG in der aktuellen Studie so lediglich zum Ausschluß deutlicher rheologischer Störfaktoren (z.B. deutliche Entzündung). Bei erwartet schwachem Effekt von "Knoblauch" auf die BSG, wäre zudem vermutlich eine deutlich höhere Fallzahl nötig, um einen Effekt deutlich werden zu lassen.

5.2 Vasomotion

Eine Beurteilung der Vasomotion erfolgte mittels Messung der mittleren Gipfelzeit und Wendepunktzeit, gemessen in ms, der Volumenpulskurve. Wie einleitend dargelegt ermöglichen Form und Beschaffenheit der Volumenpulskurve Aussagen zum Regulationszustand des Gefäßsystems. Einen der am besten etablierten Parameter stellt hierbei die Gipfelzeit dar (Kappert 1974). Ein Anstieg der Gipfelzeit spricht für eine Verschlechterung, ein Abfall für eine Verbesserung der Durchblutungseigenschaften. Die zusätzlich im Rahmen der Studie bestimmte Wendepunktzeit kennzeichnet den Zeitpunkt der maximalen Flussbeschleunigung im Gefäßsystem und schwankt in gleichsinniger Weise wie die Gipfelzeit ebenfalls mit dem Regulationszustand des Gefäßsystems. Diese beiden Parameter wurden

erstmalig bei Patienten mit systemischer Sklerodermie bestimmt. In der Placebo-Gruppe kam es innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme im Mittel zu einem Anstieg der Werte sowohl für die Wendepunkt- wie auch die Gipfelzeit. Hierbei handelt es sich am ehesten um einen Artefakt durch eine zu geringe Umgebungstemperatur.

Bei keinem dieser beiden Parameter kam es innerhalb der untersuchten Zeitspanne von einer Woche unter Verum-Medikation zum erwarteten Abfall der Werte. Innerhalb dieses Zeitraums verändert „Knoblauch“ die Gipfelzeit und Wendepunktzeit der Volumenpulscurve bei Patienten mit systemischer Sklerodermie also nicht, oder nur nicht signifikant. Grund hierfür könnte neben einer fehlenden Wirkung der Prüfsubstanz eine gestörte Regulationsfähigkeit des Gefäßsystems bei dieser Erkrankung sein; bei bereits voll ausgeschöpfter vasomotorischer Reserve kann „Knoblauch“ hier möglicherweise keine weitere Verbesserung mehr erbringen. Die Ergebnisse in der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen sind durch die nur ausgesprochen kleine Fallzahl ($n = 2 \times 3$) nur sehr bedingt aussagefähig. Allerdings erbrachte auch diese Untersuchung ein negatives Ergebnis. Ein weiterer Grund für die fehlende Signifikanz liegt möglicherweise in einem recht konservativ gewählten Studienprotokoll: Bei erwartetem relativ schwachem Effekt erfolgte die Auswertung der Daten ausschliesslich für körperliche Ruhe. In diesem Zustand ist die interindividuelle Variabilität für die erhobenen Messwerte recht hoch (Vergleichsdaten bei Krauß 2001, unveröffentlicht). Bei hoher Varianz wäre daher ein starker Effekt oder eine hohe Fallzahl nötig, um ein signifikantes Ergebnis zu erhalten. In der Studie von Wohlrab et. al. (2000) war ein signifikanter Effekt von Knoblauchtrockenpulver auf die Vasomotion nur für den Unterschied zwischen „Ruhe“ (körperliche Ruhe) und „Reserve“, nicht jedoch im Zeitverlauf von Ruhewerten, in diesem Fall gemessen mit Hilfe der Laser Doppler-Fluxmetrie, nachzuweisen. Anhalt für einen schwachen vasomotorischen Effekt geben die Verlaufskurven der Hauttemperatur am Meßort. Hier ergibt sich ein Trend im Sinne einer Temperaturerhöhung unter Medikation mit „Knoblauch“ an der Meßstelle (=Fingerbeere). Mögliche Fehlerquellen dieser Messung sind ein Abfall der Hauttemperatur durch insgesamt niedrige Raumtemperatur im Untersuchungsraum und eine technisch prinzipiell denkbare Erwärmung an der Meßstelle (also der Fingerbeere) durch das für die NIRP-Messung verwendete Rotlicht. Diese Störfaktoren betreffen Verum- und Placebogruppe jedoch gleichermaßen. Auch

wenn ein Effekt von Knoblauchtrockenpulver auf die kutane Vasomotion bei systemischer Sklerodermie relativ schwach/moderat zu sein scheint, so dass er mittels Beurteilung der Volumenpulscurve in körperlicher Ruhe nicht nachweisbar war, zeigen die Ergebnisse einen eindeutigen Trend beim funktionellen Ergebnis, nämlich der Hauttemperatur.

Hier stieg die Hauttemperatur im Mittel innerhalb der ersten Stunde um mehr als 1°C an, während sie in der Placebo-Gruppe etwa in der gleichen Grössenordnung abfiel. Eine Verbesserung der Hauttemperatur um mehr als 1°C innerhalb einer Stunde kann durchaus als eine relevante Veränderung bei Patienten mit systemischer Sklerodermie angesehen werden, denn wie einleitend dargelegt sind kühle und unzureichend durchblutete Akren bei dieser Erkrankung ein sehr relevantes Problem. Obwohl dieses Ergebnis in der statistischen Auswertung kein signifikantes Niveau erreichte, erscheint dies doch bemerkenswert und sollte an einer grösseren Stichprobe erneut untersucht werden.

Im weiteren Verlauf nach einem und 7 Tagen Studiendauer sinkt die Hauttemperatur in beiden Gruppen ab. Dies ist dadurch erklärbar, dass nicht zu einem festgelegten tageszeitlichen Zeitpunkt gemessen wurden, die Verlaufsmessungen aber durchschnittlich zu einem früheren Tageszeitpunkt erfolgten als die Ausgangsmessung. Da die Hauttemperatur im Tagesverlauf erheblich schwankt und zudem weiteren Störfaktoren (z.B. zyklusabhängigen Temperaturschwankungen) unterliegt, ist eine Vergleichbarkeit dieser Werte mit dem Ausgangswert im Grunde genommen nicht gegeben. Beim Vergleich der Werte im seriellen Verlauf fällt zudem auf, dass der Temperaturunterschied zwischen Verum- und Placebogruppe verschwindet. Trotz den eben erwähnten methodischen Schwierigkeiten ist dies ein interessantes Ergebnis. Die NIRP-Messungen erfolgten bei den Verlaufsmessungen in der Regel relativ kurze Zeit (wenige Minuten, allerdings wurde dies nicht standardisiert) nach Einnahme der Prüfsubstanz, d.h. vor deren akutem Wirkungseintritt und erfassen daher durchaus eher den tatsächlichen seriellen Effekt mehr als den Soforteffekt durch die erneute Einnahme. Geht man von einer Vergleichbarkeit der Werte aus, ist nach den Ergebnissen unserer Untersuchung der Soforteffekt der Studienmedikation relativ hoch, während der serielle Effekt niedrig ist. Klinisch bedeutet dies, daß der „Knoblauch-user“ einen Effekt verspürt, dieser jedoch die akute Wirkung der Substanz nicht überdauert. Dieses Ergebnis steht im

Einklang mit der Studie von Wohlrab, die bei funktionellen Durchblutungsmessungen ebenfalls eine nur für ca. 2h andauernde Wirkung fand (Wohlrab 2000).

Sowohl für die erhobenen Parameter zur Rheologie, wie auch für die Daten zur Vasomotion und zur Hauttemperatur gilt, daß die relativ geringe Fallzahl von 2 x 10 Patienten einen methodischen Schwachpunkt der Studie darstellt, da die Varianz der Messwerte bei Messungen von Durchblutungsparametern generell hoch ist (Krauß 1997 und 2000, Wohlrab 2000), und ein erwarteter Effekt daher relativ groß sein muß, damit ein signifikantes Ergebnis erzielt wird. Erschwerend kommt hinzu, daß eine Gruppe von Patienten untersucht wurde, die bezüglich Schweregrad und Erkrankungsdauer heterogen war, was zusätzlich zu einer hohen Varianz in den Ausgangswerten der gemessenen Parameter führte. Bei erwartetem relativ kleinem Effekt von „Knoblauch“ hat die aktuelle Untersuchung daher mehr den Charakter einer Pilotstudie. Aus dem Fehlen eines signifikanten Ergebnis kann allein aus den Daten unserer Studie daher nicht unbedingt geschlossen werden, daß ein Effekt nicht vorhanden ist. Studientechnische Gründe, in erster Linie eine nur begrenzte Zahl von in Frage kommenden Patienten in unserer Ambulanz, machten jedoch die Untersuchung einer grösseren Stichprobe in vertretbarer Studiendauer unmöglich.

Bei der Interpretation der Daten muß ferner berücksichtigt werden, daß ein Teil der Patienten zwischen den Studientagen 1 und 7 zusätzlich eine i.v. Medikation mit Alprostadil oder Calcitonin erhielt, was prinzipiell zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen könnte. Relevante Unterschiede zwischen den Subgruppen mit und ohne i.v. Medikation ergaben in einer Auswertung der Subgruppen aber keinen entscheidenden Einfluß dieser Medikation.

5.3 Schlussfolgerungen

Knoblauch in Form von Trockenpulver kann, in ausreichender Dosierung, als Nahrungssupplement eine günstige Wirkung auf die Durchblutung der Haut haben. Dies zeigt sich in einer tendenziellen Erhöhung der Hauttemperatur bei Patienten mit gestörter akraler Durchblutung (Sklerodermie) innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme der Substanz. Mittelfristige Effekte nach einer Einnahmedauer von einer Woche ergeben sich in Bezug auf die Blutplättchenaggregationsneigung und die Erythrozytenaggregation. Die Nahe-Infrarot-Rot Photoplethysmographie erwies sich als von den teilnehmenden Versuchspersonen sehr gut toleriertes, nichtinvasives Meßverfahren, welches Veränderungen der Volumenpulscurve genau darstellen konnte und auch recht kleine Störfaktoren wie eine leichte akrale Abkühlung durch Liegen in einem eher kühlen Untersuchungsraum exakt erfassen kann. Eine Wirkung der Prüfsubstanz „Knoblauch“ konnte jedoch nicht dargestellt werden. Auch wenn durch eine kleine Fallzahl die Aussagekraft dieses Ergebnisses einschränkt sein könnte, sind somit Immediateffekte von Knoblauchtrockenpulver nach den Ergebnissen dieser Studie eher durch andere Wirkmechanismen vermittelt als durch eine Veränderung der Volumenpulscurve als einem Parameter der Vasomotion, welche sich mit dieser Messung darstellen ließe.

Mehrere klinische Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass Knoblauchtrockenpulver in ausreichender Dosierung einen günstigen Effekt auf die Thrombozytenaggregation haben kann. Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, dass dies erstens auch für Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie gilt und zweitens ein signifikanter Effekt bereits nach kurzer Einnahmedauer (eine Woche) nachweisbar ist, also nach kürzerer Einnahmedauer als in den meisten vorangegangenen Studien, die sich auf mehrere Wochen bezogen.

Bei der systemischen Sklerodermie ist die klinisch relevante und apparativ mit der oben genannten Methode einfach durchzuführende Messung der akralen Hauttemperatur ein geeignetes Verfahren, die durchblutungsfördernde Wirkung von Knoblauchtrockenpulver zu quantifizieren. Hier sollte eine Verifizierung des gefundenen Effektes an einer größeren Fallzahl erfolgen. Dabei sollte insbesondere auf eine standardisierte Messung in bezug auf Meßort und tageszeitlichem Meßzeitpunkt geachtet werden.

Weiterhin ist zu prüfen, ob eine größere Fallzahl zu einer klar signifikanten Reduktion des bei systemischer Sklerodermie pathologisch erhöhten, klinisch relevanten Erythrozytenaggregationsindex führt.

Im Bereich der Naturheilkunde kommt die Wirksubstanz Knoblauch als sogenanntes „Hitzemittel“ bereits seit langem bei sogenannten „Kältekrankheiten“, zu denen unter naturheilkundlichem Verständnis auch die systemische Sklerodermie gezählt wird, zum Einsatz. Die Ergebnisse unserer Studie sprechen durchaus dafür, dass dieses empirische Wissen ein naturwissenschaftlich mittels moderner Meßmethoden nachweisbares Korrelat haben kann. Für eine generelle Empfehlung, Knoblauchtrockenpulver in hoher Dosierung als Add-on Therapie bei systemischer Sklerodermie zu empfehlen, reichen die gefundenen Ergebnisse wegen des relativ schwachen Effektes aber nicht aus.

6. Literatur

- Ackermann, R.T., Mulrow, C.D., Ramirez, G., Gardner, C.D., Morbidoni L., Lawrence, V.A.: Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Arch.Intern.Med.* 161 (2001) 813-824.
- Augustin M, Schmiedel, V.: *Praxisleitfaden Naturheilkunde*. 3. Auflage. Urban & Fischer Verlag, Jena, 1999.
- Bühning, M.: *Naturheilverfahren und unkonventionelle Therapien bei Patienten mit Sklerodermie - Ergebnisse einer Befragungsstudie an 411 Patienten (Teil I und II. Sklerodermie-Selbsthilfe, Ausgabe III, 1998.*
- Bender, M.M., Levy, A.S., Schucker, R.E., Yetley, E.A.: Trends in prevalence and magnitude of vitamin and mineral supplement usage and correlation with health status. *J.Am.Diet.Assoc.* 92 (1992) 1096-1101.
- Berthold, H.K., Sudhop, T.: Garlic preparations for prevention of atherosclerosis. *Curr.Opin.Lipidol.* 9 (1998) 565-569.
- Block, E.: The Chemistry of garlic and onions. *Scientific American* 252 (1985) 94-99.
- Bordia, A., Verma, S.K., Srivastava, K.C.: Effect of garlic on platelet aggregation in humans: a study in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids.* 55 (1996) 201-205.
- Campbell, J.H., Efendy, J.L., Smith, N.J., Campbell, G.R.: Molecular basis by which garlic suppresses atherosclerosis. *J.Nutr.* 131 (2001) 1006S-1009S.
- Christ, F., Athelougou, M., Niklas, M., Baschnegger, H., Moser, C.M., Peter, K., Messmer, K.: Time discrete, near infrared photoplethysmography (NIRP) for non-invasive investigation of the volume pulse in man. *Eur.J.Med.Res.* 1 (1996) 237-243.
- Consensus Conference on Systemic Sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 347 (1996) 1453-1458.
- Dintenfass, L.: The clinical impact of the newer research in blood rheology: an overview. *Angiology.* 32 (1981) 217-229.
- Dorant, E., van-den-Brandt, P.A., Goldbohm, R.A., Hermus, R.J., Sturmans, F.: Garlic and its significance for the prevention of cancer in humans: a critical view. *Br.J.Cancer* 67 (1993) 424-429.
- Dubick, M.A.: Historical perspectives on the use of herbal preparations to promote health. *J.Nutr.* 116 (1986) 1348-1354.
- Eisenberg, D.M., Kessler, R.C., Foster, C., Norlock, F.E., Calkins, D.R., Delbanco, T.L.: Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N.Engl.J.Med.* 328 (1993) 246-252.

- Ernst, E.: Hämorheologie : Theorie, Klinik, Therapie. Schattauer, Stuttgart, 1989.
- Ernst, E: Cardioprotection and garlic. *Lancet* 349 (1997): 131
- Ernst, E., Lohmaier, E.F., Meurer, M., Gerstmeier, J.: Eingeschränkte Blutfluidität bei progressiver systemischer Sklerodermie. *Z.Rheumatol.* 49 (1990) 155-159.
- Farbman, K.S., Barnett, E.D., Bolduc, G.R., Klein, J.O.: Antibacterial activity of garlic and onions: a historical perspective. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 12 (1993) 613-614.
- Fenwick, G.R., Hanley, A.B.: The genus *Allium*--Part 1. *Crit.Rev.Food Sci.Nutr.* 22 (1985) 199-271.
- Fenwick, G.R., Hanley, A.B.: The genus *Allium*--Part 3. *Crit.Rev.Food Sci.Nutr.* 23 (1985a) 1-73.
- Fenwick, G.R., Hanley, A.B.: The genus *Allium*. Part 2. *Crit.Rev.Food Sci.Nutr.* 22 (1985b) 273-377.
- Furst, D.E., Clements, P.J.: Hypothesis for the pathogenesis of systemic sclerosis. *J.Rheumatol.Suppl.* 48 (1997) 53-57.
- Grohmann, G., Krauß, M., Lindloh, C., Pöhlmann, G., Eidner, G.: NIRP - eine nichtinvasive Methode zur Früherkennung und Überwachung peripherer und zentraler Herzkreislaufparameter? Teil I : Theoretische Grundlagen und gerätetechnische Realisierung Teil II : Messungen bei Patienten am Krankenbett. *Perfusion* 9 (1996) 268-279 and 300-310.
- Grohmann, G., Krauß, M., Pöhlmann, G., Bär, H., Figulla, H., Waldmann, J.: Zur Makro- und Mikrozirkulation am Vorfuß unter verschiedenen Kompressionsdrücken bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Phlebologie* 28 (1999) 135-143.
- Gustafsson, L., Appelgren, L., Myrvold, H.E.: Effects of increased plasma viscosity and red blood cell aggregation on blood viscosity in vivo. *Am.J.Physiol.* 241 (1981) H513-H518
- Häusler A, Rehm J, Kohlmeier L: Bundeslebensmittelschlüssel (BLS). 1990.
- Hein, G., Wollina, U., Uhlemann, C.: Management of dermato-rheumatic syndromes. *Br.J.Rheumatol.* 37 (1998) 463
- Jacobs, M.J., Jorning, P.J., Van-Rhede-van-der-Kloot, E.J., Kitslaar, P.J., Lemmens, H.A., Slaaf, D.W., Reneman, R.S.: Plasmapheresis in Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis: a microcirculatory study. *Int.J.Microcirc.Clin.Exp.* 10 (1991) 1-11.
- Jung, E.M., Jung, F., Mrowietz, C., Kiesewetter, H., Pindur, G., Wenzel, E.: Influence of garlic powder on cutaneous microcirculation. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over study in apparently healthy subjects. *Arzneimittelforschung.* 41 (1991) 626-630.

- Kahaleh, M.B.: Raynaud's phenomenon and vascular disease in scleroderma. *Curr.Opin.Rheumatol.* 6 (1994) 621-627.
- Kappert, A.: Lehrbuch und Atlas der Angiologie. 1. Auflage 1974, sowie 2. Auflage 1998. Huber, Bern.
- Keser, C., Athelougou, M., Christ, F., Messmer, K., Peter, K.: Perioperatives Monitoring des relativen mikrovaskulären Füllungsvolumens mit der Nahe-Infrarot-Photoplethysmographie (NIRP). *Anästhesist* 44 (1995) 363
- Kiesewetter, H., Jung, F., Mrowietz, C., Pindur, G., Heiden, M., Wenzel, E., Gu, L.D.: Effects of garlic on blood fluidity and fibrinolytic activity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br.J.Clin.Pract.Suppl.* 69 (1990) 24-29.
- Kiesewetter, H., Jung, F., Pindur, G., Jung, E.M., Mrowietz, C., Wenzel, E.: Effect of garlic on thrombocyte aggregation, microcirculation, and other risk factors. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol.* 29 (1991) 151-155.
- Kleijnen, J., Knipschild, P., ter-Riet, G.: Garlic, onions and cardiovascular risk factors. A review of the evidence from human experiments with emphasis on commercially available preparations. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 28 (1989) 535-544.
- Klipstein, G.K., Kroke, A., Voss, S., Boeing, H.: [Influence of lifestyle on the use of supplements in the Brandenburg nutrition and cancer study]
Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Verwendung von Supplementen in der Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie. *Z Ernährungswiss.* 37 (1998) 38-46.
- Knopf, B., Uhlemann, C., Barta, U., Wollina, U.: [Physical therapy possibilities in the treatment of collagen diseases]
Physiotherapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung von Kollagenosen. *Dermatol Monatsschr.* 175 (1989) 340-347.
- Koscielny, J., Klussendorf, D., Latza, R., Schmitt, R., Radtke, H., Siegel, G., Kiesewetter, H.: The antiatherosclerotic effect of *Allium sativum*. *Atherosclerosis* 144 (1999) 237-249.
- Krauß, M., Grohmann, G.: Messung von peripheren Kreislaufparametern mit der nichtinvasiven NIRP-Methode bei pulsierender Magnetfeldtherapie mit dem Quantronic-Resonanz-System Salut 1. *ZÄN (Ärztezeitschrift f.Naturheilverfahren)* 1997 (1997) 491-502.
- Krauß, M., Grohmann G.: Unveröffentlichtes Manuskript, Prof. Dr. Fischer AG, Chemnitz, 2001.
- Lau, B.H.: Suppression of LDL oxidation by garlic. *J.Nutr.* 131 (2001) 985S-988S.
- Lichtwer Pharma GmbH, Berlin: Sapec® - Wissenschaftliche Basisbroschüre. 1997.

- Maeda, M., Kachi, H., Ichihashi, N., Oyama, Z., Kitajima, Y.: The effect of electrical acupuncture-stimulation therapy using thermography and plasma endothelin (ET-1) levels in patients with progressive systemic sclerosis (PSS). *J.Dermatol.Sci.* 17 (1998) 151-155.
- Mahady, G.: Global Harmization of Herbal Health Claims. *J.Nutr.* 131 (2001) 1120S-1123S.
- Moriguchi, T., Takasugi, N. and Itakura, Y.: The effects of aged garlic extract on lipid peroxidation and the deformability of erythrocytes. *J.Nutr.* 131 (2001) 1016S-1019S.
- Nagae, S., Ushijima, M., Hatono, S., Imai, J., Kasuga, S., Matsuura, H., Itakura, Y., Higashi, Y.: Pharmacokinetics of the garlic compound S-allylcysteine. *Planta Med.* 60 (1994) 214-217.
- Niklas, M., Moser, C.M., Lauterjung, L., Christ, F.: Nichtinvasives Monitoring der mikrovaskulären Pulswelle während Bauchortenaneurysma-Operationen (BAA) mit Hilfe der Nahen-Infrarot Photoplethysmographie (NIRP) [abstract]. *Anästhesist* 44 (1995) 439
- Ohnishi, S.T., Ohnishi, T.: In vitro effects of aged garlic extract and other nutritional supplements on sickle erythrocytes. *J.Nutr.* 131 (2001) 1085S-1092S.
- Okuhara, T.: Clinical study of aged garlic extract on peripheral circulation. *Jpn.Pharmacol.Ther.* 22 (1994) 3695-3701.
- Olschock, HW. Zur fibrinolytischen Wirkung eines Knoblauchpräparates. 1981. Dissertationsschrift. Johann Wolfgang von Goethe Universität Frankfurt. 1981.
- Picart, C., Carpentier, P.H., Galliard, H., Piau, J.M.: Blood yield stress in systemic sclerosis. *Am.J.Physiol.* 276 (1999) H771-H777
- Rahman, K., Billington, D.: Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans. *J.Nutr.* 130 (2000) 2662-2665.
- Reuter HD: *Allium sativum* and *Allium ursinum* : Chemistry, Pharmacology and Medical applications. *Econo Med Plant Res* (1994) 6: 55-113 6 (1994) 65-113.
- Reuter HD: *Allium sativum* and *Allium ursinum* : Part 2. Pharmacology and Medicinal Applications. *Phytomedicine* 2 (1995) 1995 (1995) 73-91.
- Rohwer J, Buehring, M.: Beschwerden und Physikalische Therapie bei Sklerodermie - Ergebnisse einer Befragungsstudie Teil II. *Sklerodermie Selbsthilfe Ratgeber* Nr. 9, 1998.
- Rosin, S., Tuorila, H., Uutela, A.: Garlic: a sensory pleasure or a social nuisance? *Appetite.* 19 (1992) 133-143.

- Schlesinger, K.: Knoblauch (*Allium sativum*) als Heilmittel bei Arteriosklerose. Wien.Med.Wochenschr. 76 (1926), 1076-1077.
- Schulz, V., Hänsel, R.: Rationale Phytotherapie. Heidelberg : Springer, 1999.
- Siegel, G., Klussendorf, D.: The anti-atherosclerotic effect of *Allium sativum*: statistics re-evaluated. *Atherosclerosis* 150 (2000) 437-438.
- Siegel, G., Walter, A., Engel, S., Walper, A., Michel, F.: Pleiotrope Wirkungen von Knoblauch. Wien.Med.Wochenschr. 149 (1999) 217-224.
- Silagy, C., Neil, A.: Garlic as a lipid lowering agent--a meta-analysis. *J.R.Coll.Physicians.Lond.* 28 (1994) 39-45.
- Silagy, C.A., Neil, H.A.: A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J.Hypertens.* 12 (1994) 463-468.
- Steiner, M., Li, W.: Aged garlic extract, a modulator of cardiovascular risk factors: a dose-finding study on the effects of AGE on platelet functions. *J.Nutr.* 131 (2001) 980S-984S.
- Swetschnikow, W., Bechterewa, S.: Über die direkte Wirkung des Knoblauchs (*Allium sativum*) auf das Herz und das Blutgefäßsystem. *Zeitschrift ges Exp Med* 76 (1931) 596-616.
- Uhlemann, C., Abendroth, K., Callies, R., Gassel, M.: Mehrmals tägliche Ultraschallanwendung bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie. *Dermatol Monatsschr.* 176 (1990) 323-326.
- Vecchio, P.C.: Attitudes to alternative medicine by rheumatology outpatient attenders. *J.Rheumatol.* 21 (1994) 145-147.
- Visser, G.J., Peters, L., Rasker, J.J.: Rheumatologists and their patients who seek alternative care: an agreement to disagree. *Br.J.Rheumatol.* 31 (1992) 485-490.
- Warshafsky, S., Kamer, R.S., Sivak, S.L.: Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis. *Ann.Intern.Med.* 119 (1993) 599-605.
- World health Organization – Traditional medicine (1998). Regulatory Situation of herbal medicines. A Worldwide Review, pp. 1-5. WHO, Geneva, Switzerland
- Wohlrab, J., Wohlrab, D., Marsch, W.C.: Acute effect of a dried ethanol-water extract of garlic on the microhaemovascular system of the skin. *Arzneimittelforschung.* 50 (2000) 606-612.
- Wolf, S., Jung, F., Arend, O., Kiesewetter, H., Reim, M.: Vaskuläre Wirkung von Knoblauch. *Med Welt Suppl* 7a (1991) 26-27.
- Wolf, S., Reim, M., Jung, F.: Effect of garlic on conjunctival vessels: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Br.J.Clin.Pract.Suppl.* 69 (1990) 36-39.

Ziegler-SJ, Meier-B and Sticher-O: Knoblauchanalytik - Neue Möglichkeiten für die qualitative und quantitative Bestimmung genuiner Inhaltsstoffe. Deutsche Apotheker Zeitung 129 (1989) 318-322.

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ADP	Adenosintriphosphat
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
/ d	pro Tag
DM	Deutsche Mark
et. al.	und Co-Autoren
FSU	Friedrich Schiller Universität Jena
ggf	gegebenenfalls
/ h	Stunde
i.v.	intravenös
MCHC	mittlerer Hämoglobingehalt pro Erythrozyt
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	mittleres Erythrozytenvolumen
mg	Milligramm
mPas	Mikropascal
ms	Millisekunden
nm	Nanometer
MV	Mittelwert
NIRP	Nahe - Infrarot-Rot - Photoplethysmographie
NO	Stickstoffmonoxid
PC	Personalcomputer
SE	Standardfehler des Mittelwerts
T _g	mittlerer Gipfelzeit der Volumenpulskurve
tgl	täglich
T _w	mittlere Wendepunktzeit der Volumenpulskurve
Us\$	US-Dollar
vs	versus

8. Zusammenfassung

Knoblauchpräparate sind ein häufig angewendetes Nahrungssupplement; nach Daten der Brandenburger Ernährungsstudie liegt die Prävalenz der Einnahme von Knoblauchpräparaten in der deutschen Bevölkerung bei ca. 9%. Im Bereich der Naturheilkunde ist Knoblauch als ein sogenanntes „Hitzemittel“ bekannt und wird in diesem Kontext bei sog. „Kältekrankheiten“ angewendet. Die progressive systemische Sklerodermie ist aus naturheilkundlicher Sicht eine „Kältekrankheit“. Zahlreiche Untersuchungen existieren zu Wirkungen des Knoblauch in Langzeitstudien auf Bluteigenschaften sowie seiner bakteriziden Wirkungen. Zur Kurzzeitwirkung (bis zu einer Woche) dieser Präparate liegen für die Rheologie und Vasomotion bei Gesunden und Patienten mit schweren Durchblutungsstörungen wie systemischer Sklerodermie jedoch bisher keine Daten vor.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung eines kommerziellen Knoblauchpräparates (Kwai N, Lichtwer Pharma, Berlin) auf Vasomotion und Rheologie bei gesunden Kontrollpersonen und Patientinnen mit systemischer Sklerodermie untersucht. In einem doppelblinden, randomisierten Design wurden 12 gesunde Versuchspersonen sowie 20 Patientinnen mit systemischer Sklerodermie für die Zeitdauer von einer Woche mit 900 mg Knoblauchtrockenpulver /d bzw. Placebo mediziert. Die Wirkungen auf Rheologie und Vasomotion wurden im Zeitraum von einer Stunde nach Einnahme, nach einem Tag sowie nach 7 Tagen erfasst. Die Untersuchung der Vasomotion erfolgte indirekt durch Messung der Hauttemperatur an der rechten Fingerbeere sowie direkt mit Hilfe der Nahe-Infrarot-Rot-Photoplethysmographie (NIRP). Hierbei wurden die Gipfelzeit und Wenedepunktzeit der Volumenpulscurve als etablierte Marker für die Vasomotion bestimmt. Wirkungen des Knoblauchtrockenpulvers auf die Rheologie wurden durch Verlaufsbeobachtung von Blutbild, Erythrozytenaggregationsindex, Plasmaviskosität, BSG, Fibrinogen sowie ADP-induzierte Thrombozytenaggregation erfasst. Patienten wie Probanden wurden zusätzlich mittels eines standardisierten Fragebogens zu Wirkungen und Nebenwirkungen, insbesondere dem Knoblauchgeruch, befragt.

Im Verlauf der ersten Stunde nach Beginn der Knoblauchtherapie zeigte die Untersuchung der akralen Hauttemperatur bei Patienten deutliche Hinweise für eine

Vasodilatation unter Verum-Medikation. Während die mittlere Hauttemperatur in der Placebogruppe kontinuierlich abfiel (MV 24.1°C auf 22.8°C nach 1h), stieg die Hauttemperatur unter Medikation mit 900mg Kwai von 24.2 auf 25.1°C an. Bei Probanden und Patienten zeigten sich keine signifikanten Veränderungen von Gipfelzeit und Wendepunktzeit der Volumenpulskurve als Parameter der Vasomotion, weder innerhalb nach einer Stunde noch im weiteren Studienverlauf. In der Patientengruppe (Verumtherapie) zeigte sich nach einwöchiger "Knoblauchtherapie" eine Verbesserung der rheologischen Eigenschaften mit Verbesserung des Erythrozytenaggregationsindex (Abnahme) und signifikanter Verbesserung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregationshemmung ($p < 0,05$). Die Werte für Fibrinogen, Plasmaviskosität, Blutbild und BSG zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Eine einwöchige Therapie mit Knoblauchtrockenpulver zeigte in der vorliegenden Studie durchblutungsverbessernde Effekte bei Patienten mit systemischer Sklerodermie. Das biologische Korrelat für die von der Naturheilkunde seit langem postulierte Wirkung des „Hitzemittels Knoblauch“ könnte in einer Verbesserung der rheologischen Eigenschaften zu suchen sein. Die Ergebnisse unserer Studie sprechen aber gegen einen signifikanten Effekt auf die Volumenpulskurve als Parameter der Vasomotion. Allerdings könnten für die unter Verummedikation gemessene Hauttemperatursteigerung als Maß für eine Gefäßdilatation andere Mechanismen als die Vasomotion spekuliert werden (No-Stoffwechsel?).

Für eine generelle Empfehlung, Knoblauchtrockenpulver in hoher Dosierung als Add-on Therapie bei systemischer Sklerodermie zu geben, reichen die gefundenen Ergebnisse wegen des relativ schwachen Effektes aber nicht aus.

Danksagung

Mein erster Dank gilt Frau Professor Dr. med. Christine Uhlemann für die sehr engagierte Betreuung der Arbeit. Danke.

Frau Schneider vom Angiologischen Labor gab mir technische Unterstützung bei der Erlernung und Durchführung der NIRP-Messungen und war für die Bearbeitung der rheologischen Blutproben zuständig. Frau Schmidt von der Klinikumsapotheke war für die Herstellung der Studienmedikation zuständig. Dr. med. Gerald Grohmann und Professor M. Krauß / TU Chemnitz gaben sehr wertvolle Hinweise bei der Interpretation und Auswertung der Daten. Bert Kleine erweiterte mein Wissen über statistische Auswertung. Für die statistischen Berechnungen verwendete ich Rechner der Sektion für experimentelle Kernspinresonanz des ZNS (Universität Tübingen). Meine Eltern gaben mir finanzielle Unterstützung für die zahlreichen Fahrten nach Jena, was vieles erleichterte.

Vielen Dank!

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau Prof. Dr. C. Uhlemann, Dr. med. G. Grohmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe

Stuttgart, 01.04.2002

Alexander Rapp