

Aus dem Institut für
Medizinische Psychologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. N. Birbaumer

**Welche Rolle spielen
endogene Opiate
bei der barorezeptorenabhängigen
Schmerzmodulation?
Eine Untersuchung normotoner Versuchspersonen**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
AMADEUS MIKAEL HORNEMANN
aus Stuttgart
2002

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Rau

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Mühlbauer

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung.....	7
1.1.	Physiologische Grundlagen.....	9
1.1.1.	Blutdruck	9
1.1.2.	Blutdruckregulation.....	10
1.1.2.1.	Kurzfristige Regulationsmechanismen	11
1.1.2.2.	Mittelfristige Blutdruckregulation	13
1.1.2.3.	Langfristige Blutdruckregulation	15
1.2.	Kreislaufeffekte des endogenen Opiatsystems	16
1.3.	Arterielle Hypertonie.....	17
1.3.1.	Definition	17
1.3.2.	Ätiologie.....	18
1.3.3.	Epidemiologie.....	19
1.4.	Ergebnisse extrahomöostatischer Barorezeptoreffekte	20
1.4.1.	Bisherige Ergebnisse aus Tierstudien.....	21
1.4.2.	Bisherige Ergebnisse aus Humanstudien	24
1.5.	Hypothese des erlernten Bluthochdrucks.....	28
1.6.	Problemstellung.....	32
2.	Material und Methoden.....	33
2.1.	Studiendesign.....	33
2.2.	Versuchspersonen	33
2.3.	Barorezeptorenstimulation	34
2.4.	Ableitungen und Bestimmungen	39
2.4.1.	Blutdruckmessung.....	39
2.4.2.	Elektrophysiologische Ableitungen.....	40
2.4.2.1.	EKG.....	40
2.4.2.2.	EMG	41
2.4.2.3.	EEG.....	41
2.4.2.4.	EOG	42
2.4.3.	Polysynaptischer Fremdreﬂex.....	42
2.5.	Versuchsdurchführung	43

2.5.1.	Versuchsaufbau	43
2.5.2.	Versuchsablauf.....	44
2.5.3.	Einzeldurchgang.....	47
2.5.4.	Geräte	49
2.5.5.	Pharmaka	50
3.	Ergebnisse	51
3.1.	Charakterisierung der Probanden	51
3.2.	Muskuläre Reflexantwort bei Schmerzapplikation unter Barostimulation.....	52
3.2.1.	Ausmaß der Hemmung der muskulären Reflexantwort in Abhängigkeit von Placebo/Verum	53
3.2.2.	Ausmaß der muskulären Reflexhemmung durch die Gabe von Dexamethason/Placebo	54
3.2.3.	Ausmaß der Hemmung des Fluchtreflex durch den Einfluß von Naloxon/Placebo	55
3.2.4.	Ausmaß der Hemmung der muskulären Reflexantwort in Abhängigkeit von Placebo/Verum und Medikamentenklasse	55
3.3.	Ergebnisse für das subjektive Schmerzerleben	56
3.3.1.	Ausmaß der Hemmung des subjektiven Schmerzerlebens in Abhängigkeit von Placebo/Verum	56
3.3.2.	Ausmaß der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens unter dem Einfluß von Dexamethason/Placebo	57
3.3.3.	Hemmung der barorezeptorabhängigen Schmerzmodulation in Abhängigkeit von Naloxon/Placebo.....	58
3.3.4.	Einfluß der Medikation auf die barorezeptorenabhängige Schmerzmodulation.....	59
3.3.5.	Ausmaß der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens in Abhängigkeit von Dexamethason/Naloxon und Placebo/Verum.....	60
3.4.	Weitere Ergebnisse	61
3.4.1.	Effekte auf die Herzfrequenz.....	61
3.4.1.1.	PRES-Bedingung	61
3.4.1.2.	Herzratenverlauf.....	62

3.4.1.3.	Schmerz	63
3.4.1.4.	Einfluß der Medikation auf die Herzfrequenz	63
3.5.	Pharmakologische Auswertungen.....	65
3.5.1.	Effekte von Dexamethason	65
3.5.1.1.	Plasmakortisolspiegel.....	65
3.5.1.1.1.	Einfluß der Dexamethasongabe auf den Plasmakortisolspiegel	65
3.5.1.1.2.	Veränderungen des Kortisolspiegels in Abhängigkeit des Abnahmezeitpunktes.....	66
3.5.1.1.3.	Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason	67
3.5.1.2.	Plasma-ACTH-Spiegel	67
3.5.1.2.1.	Einfluß von Dexamethason auf den Plasma-ACTH-Spiegel	68
3.5.1.2.2.	Einfluß des Abnahmezeitpunktes auf die Plasma-ACTH- Konzentration	68
3.5.1.2.3.	Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason	69
3.5.1.3.	Plasmabetaendorphinspiegel.....	70
3.5.1.3.1.	Einfluß von Dexamethason auf den Plasmabetaendorphinspiegel.....	70
3.5.1.3.2.	Einfluß des Abnahmezeitpunktes auf den Plasmabetaendorphinspiegel	71
3.5.1.3.3.	Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason	72
3.5.2.	Effekte von Naloxon	73
3.5.2.1.	Plasmakortisolspiegel.....	73
3.5.2.1.1.	Einfluß von Naloxon auf den Plasmakortisolspiegel	73
3.5.2.1.2.	Einfluß des Faktors Abnahmezeitpunkt auf den Plasmakortisolspiegel.....	74
3.5.2.1.3.	Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon.....	75
3.5.2.2.	Plasma-ACTH-Spiegel	76
3.5.2.2.1.	Einfluß von Naloxon auf den Plasma-ACTH-Spiegel	76
3.5.2.2.2.	Einfluß des Faktors Abnahmezeitpunkt.....	77
3.5.2.2.3.	Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon.....	78

3.5.2.3.	Plasmabetaendorphinspiegel	79
3.5.2.3.1.	Einfluß von Naloxon auf den Plasmabetaendorphinspiegel.....	79
3.5.2.3.2.	Einfluß des Abnahmezeitpunktes auf das Plasmabetaendorphin ...	79
3.5.2.3.3.	Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon.....	80
3.6.	Evozierte Potentiale	81
3.7.	Blutdruckmessung	81
3.8.	Ergebnisüberblick.....	81
4.	Diskussion	83
4.1.	Diskussion der Fehlermöglichkeiten.....	83
4.1.1.	Barorezeptorenstimulation mit PRES	83
4.1.2.	Festlegung der elektrischen Reizstärke	83
4.1.3.	Pharmakologische Bestimmungen.....	84
4.1.4.	Subjektives Schmerzrating.....	85
4.1.5.	Medikamente.....	85
4.2.	Diskussion der Bedeutung der eigenen Ergebnisse	86
4.3.	Diskussion der Ergebnisse im Zusammenhang	87
5.	Zusammenfassung.....	91
6.	Literaturverzeichnis	93
7.	Anhang	99
7.1.	Abkürzungsverzeichnis	99
7.2.	Formulare	101
7.2.1.	Probandenaufklärung	101
7.2.2.	Fragebogen	103
7.3.	Danksagung	105
7.4.	Lebenslauf.....	106

1. Einleitung

„Ihr Blutdruck hat einen kritischen Wert überschritten“ attestiert der Hausarzt und verschreibt dem 50-jährigen Patienten einen blutdrucksenkenden Betarezeptorenblocker. Durch die verordnete Einnahme wird der erhöhte Druck erfolgreich gesenkt. Es dauert jedoch nicht lange bis die Compliance des Patienten nachläßt und er die Medikamente nur noch unregelmäßig einnimmt; schließlich verzichtet er ganz auf sie. Der Blutdruck kehrt auf das alte Niveau zurück, doch der Patient kümmert sich nicht darum und nimmt jetzt keine ärztliche Hilfe mehr in Anspruch.

Weshalb er das Medikament nicht mehr einnimmt, fällt ihm schwer zu definieren. Er berichtet von den bekannten Nebenwirkungen. Subjektiv verspürte er keinen direkten Nutzen der antihypertensiven Therapie; eher war eine Einschränkung seiner Lebensqualität die Folge. Und dann gab es da noch etwas, das er schwer in Worte fassen kann. Etwas war anders als früher. Er war gereizter, fand sich mit dem Streß im Alltag und Beruf nicht mehr so gut zurecht und fühlte sich „einfach nicht mehr wohl“.

Die hier geschilderte Verhaltensweise ist nach den Aussagen mehrerer hypertoner Probanden formuliert worden. Gespräche mit niedergelassenen Ärzten bestätigten, daß ein entsprechender Umgang mit Antihypertonika ein großes Problem darstelle und immer wieder zu beobachten sei.

Der erhöhte arterielle Blutdruck gehört zu den häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industrieländern; die Ursache der Hypertonie bleibt dabei in über 90 Prozent der Fälle unbekannt (Walker und Tan 1997). Entsprechend kann sich

eine Therapie meist nur an den Symptomen orientieren. Die Einstellung mit drucksenkenden Mitteln ist hierbei nicht das Problem; sie ist heutzutage zuverlässig zu erreichen. Häufig ist jedoch die Compliance der Patienten unzureichend, d. h. sie sind nicht bereit, die Medikamente zuverlässig und regelmäßig einzunehmen. Neben den bekannten Nebenwirkungen antihypertensiver Medikamente, könnten psychophysiologische Begleiterscheinungen hohen Blutdrucks einen wichtigen Faktor darstellen, weshalb die verordneten Mittel nicht eingenommen werden. Die geschilderten negativen Empfindungen der therapierten Patienten, könnten mit der in der Literatur beschriebenen verminderten Schmerzempfindung von Hypertonikern zusammenhängen. Es wäre möglich, daß die schrittweise Erhöhung der Blutdruckwerte, bei diesen Patienten einer Verarbeitungstrategie aversiver Erlebnisse gleichkommt.

Ziel dieser Arbeit ist es, psychophysiologische Ansätze zur Pathophysiologie der Hypertonie zu verfolgen. Auf die Rolle der Barorezeptoren im Karotissinus und derjenigen endogener Opiate (Endorphine), soll für die Untersuchung der Ätiologie der Hypertonie besonders eingegangen werden. Dabei soll geprüft werden, ob die medikamentöse Blockade des endogenen Opiatsystems, die barorezeptorenvermittelte Schmerzhemmung beeinflusst.

Untersucht wird die Schmerzempfindung normotoner Probanden während der Stimulation ihrer Barorezeptoren. In einer Sitzung wird dabei die Ausschüttung der Endorphine blockiert. In einer weiteren werden die Endorphinrezeptoren durch ein Medikament besetzt, welches selbst keine intrinsische Aktivität besitzt (Naloxon). Verglichen werden die Ergebnisse jeweils mit einer Placebobedingung.

1.1. Physiologische Grundlagen

In den folgenden Abschnitten wird auf den Begriff Blutdruck eingegangen und versucht, einige Aspekte seiner Regulation zu erläutern.

1.1.1. Blutdruck¹

Das kardiovaskuläre System des Menschen stellt ein in sich geschlossenes Pump- und Röhrensystem dar. Es dient der Ver- und Entsorgung der Zellen des Organismus. Aufrechterhalten wird der Blutfluß über einen Druckgradienten, welcher sich über die Herztätigkeit aufbaut. Das Stromzeitvolumen (V) hängt von dem Druckgradienten (ΔP) und dem Gefäßwiderstand (R) ab: $V = \Delta P/R$ (analog dem Ohm'schen Gesetz).

Zur Beurteilung der Kreislaufsituation wird meist der Blutdruck herangezogen – er läßt sich einfacher als die anderen beiden Parameter bestimmen. Der systolische Wert liegt beim gesunden Erwachsenen um 120 mmHg. Der diastolische Druck beträgt ca. 80 mmHg.

Die Herzfrequenz, der venöse Rückstrom zum Herzen und die Kontraktilität des Myokards bestimmen die Auswurfleistung des Herzens und damit die Höhe des Blutdrucks. Ein anderer Faktor für die Blutdruckhöhe ist der periphere Widerstand. Er hängt im wesentlichen vom Gefäßradius ab. Geregelt wird er über Mechanismen, die in drei Gruppen eingeteilt werden können.

1. Zentrale Steuerung:

Überwiegend wird die zentrale vasomotorische Steuerung über den Sympathikus vermittelt. Die Aktivierung alphaadrenerger Rezeptoren führt zu Vasokonstriktion, diejenige betaadrenerger zu Gefäßdilataion.

2. Periphere Steuerung:

Eine Dilatation der Gefäße wird über die relative Minderperfusion erreicht. Der adäquate Reiz ist hier die Anhäufung von Stoffwechselprodukten

(CO₂, [H⁺], [K⁺], Adenosin) und das Absinken des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks.

Eine rasche Zunahme des intravasalen Drucks führt in den terminalen Arterien und Arteriolen der meisten Gefäßgebiete zu Vasokonstriktion (Bayliss-Effekt). Dies ist der Grundmechanismus der Autoregulation der Organdurchblutung. Die Perfusion nachgeschalteter Gefäße, vor allem in den Nieren und im ZNS, kann über diese Regulation bei arteriellen Druckschwankungen weitgehend konstant gehalten werden.

Weitere vasotrope Substanzen sind Histamin, Serotonin, die Prostaglandine, EDHF und PAF.

3. Hormonelle Steuerung

Die hormongesteuerte Blutdruckregulation geschieht überwiegend durch Angiotensin II, Noradrenalin, Adrenalin, Atriopeptin (ANP) und Adiuretin (ADH).

Die Wirkung von Adrenalin ist dabei von der Rezeptorverteilung abhängig. Herrschen Alpharezeptoren vor, führt es zu Vasokonstriktion, dominieren Betarezeptoren, folgt daraus eine Vasodilatation.

Im rechten Herzvorhof wird bei Volumenbelastung ANP ausgeschüttet. In der Niere wird dadurch die Salzausschüttung gesteigert und so der Blutdruck gesenkt.

ADH bewirkt in hohen Konzentrationen eine starke Vasokonstriktion. Das gilt jedoch nicht für die Hirn- und Koronargefäße.

1.1.2. Blutdruckregulation

Die Aufrechterhaltung eines weitgehend konstanten Blutdrucks und die wechselnden Durchblutungsanforderungen der einzelnen Organe, bedürfen einer Vielzahl an Regulationsmechanismen. Hier gibt es ein Zusammenspiel lokaler und übergeordneter Regulationsprozesse. Die verschiedenen

¹ Nach Busse (1995)

Anpassungsvorgänge lassen sich, je nach Wirkungsbeginn und Wirkungsdauer, als kurz-, mittel- bzw. langfristige Regulationen bezeichnen.

1.1.2.1. Kurzfristige Regulationsmechanismen

Die kurzfristige Blutdruckregulation besteht überwiegend aus neuronalen Mechanismen. Hierzu gehören

- Presso- bzw. Dehnungsrezeptorenreflex (Barorezeptorenreflex)
- die arteriellen Chemorezeptoren und
- die Ischämieaktion des ZNS.

Der Wirkungseintritt innerhalb weniger Sekunden ist hier das gemeinsame Merkmal.

Barorezeptorenreflex:

In der Wand (Media und Adventitia) der großen thorakalen und zervikalen Arterien, finden sich Presso- bzw. Barorezeptoren. Die funktionell wichtigsten davon befinden sich im Karotissinus und im Aortenbogen. Sie messen die Spannung der Gefäßwand. Ihre Aktivität hängt von der Stärke und Geschwindigkeit der Dehnung der Gefäßwände ab. Die Barorezeptoren sind demnach Dehnungsrezeptoren vom Proportional- und Differential-Typ. Sie liefern somit nicht nur Informationen über den mittleren arteriellen Druck, sondern gleichzeitig auch über die Größe der Blutdruckamplitude, die Steilheit des Druckanstiegs und die Herzfrequenz.

Die afferenten Nervenimpulse gelangen über den Nervus Glossopharyngeus (IX) und den Nervus Vagus (X) zum Nucleus tractus solitarii der Medulla Oblongata. Hier bewirken sie eine Hemmung sympathischer-, bei gleichzeitiger Aktivierung parasympathischer Neurone. Es resultieren eine Senkung des totalen peripheren Widerstands, eine Abnahme der Herzfrequenz und eine verminderte Kontraktionskraft des Herzens. Der Blutdruck fängt an zu sinken, bis entgegengesetzte Regulationen einsetzen.

Die Barorezeptoren adaptieren an ein längere Zeit bestehendes erhöhtes mittleres Blutdruckniveau. Sie behalten dabei ihre druckstabilisierende Funktion

und ihre differential- bzw. proportional Eigenschaften. Daher leisten sie einen Beitrag dazu, daß der Blutdruck auf dem pathologischen Niveau fixiert wird. Faktoren der Blutdruckerhöhung werden auch in Abbildung 1.1. deutlich gemacht.

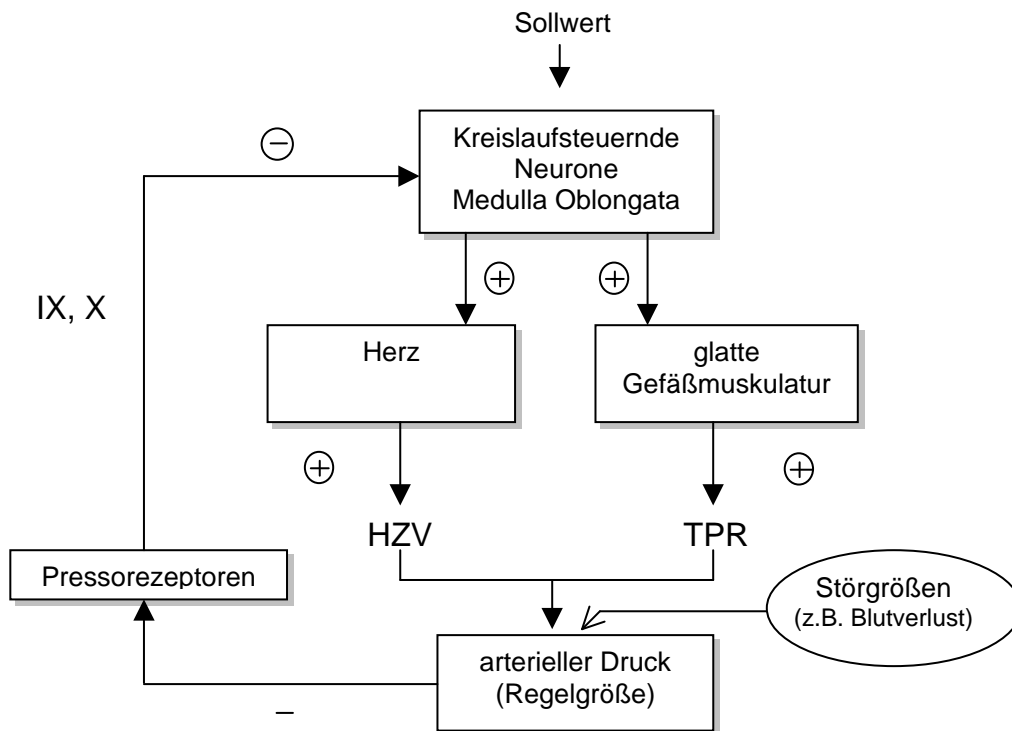


Abb.: 1.1: Schema der Blutdruckregulation durch die arteriellen Pressorezeptoren. Fördernde Wirkungen sind mit + und hemmende mit – angedeutet. HZV = Herzzeitvolumen, TPR = totaler peripherer Widerstand, IX = Nervus Glossopharyngeus, X = Nervus Vagus (nach Busse [1995])

Kardiale Dehnungsrezeptoren:

An der kurzfristigen Kreislaufregulation sind auch Dehnungsrezeptoren der Vorhöfe beteiligt (Typ A und B). Sie registrieren die Vorhofaktivität und das Blutvolumen in den großen Venen. Ihre afferenten Impulse verlaufen in sensiblen Fasern des Nervus Vagus zu den kreislaufsteuernden Neuronen des Nucleus tractus solitarii und anderen Strukturen des ZNS. Bei erhöhtem venösen Angebot resultiert eine Hemmung der sympathischen Aktivität insbesondere an den Nierengefäßen und eine verminderte ADH-Sekretion.

Die Afferenzen der Ventrikel-Dehnungsrezeptoren verlaufen ebenfalls in Ästen des Nervus Vagus. Ihre Anzahl ist geringer als im Vorhof; ihre physiologische Bedeutung noch nicht ausreichend erforscht.

Chemorezeptoren:

Adäquate Reize für die arteriellen Chemorezeptoren im Glomus caroticum bzw. aorticum sind die Abnahme des O_2 -Partialdrucks, die Zunahme des CO_2 -Partialdrucks und die Erhöhung der H^+ -Konzentration. Ihre afferenten Impulse stimulieren sowohl das Atemzentrum, als auch das Kreislaufzentrum.

Ischämiereaktion des ZNS:

Die Ischämiereaktion des ZNS entsteht aufgrund unzureichender O_2 -Versorgung. Ursachen hierfür sind ein herabgesetzter Blutdruck, Störungen der Hirndurchblutung oder arterielle Hypoxie. Eine Erregung der medullären sympatho-exzitatorischen Neurone ist die Folge. Dies verursacht eine arterielle Blutdrucksteigerung, die Werte bis 250 mmHg und mehr annehmen kann.

1.1.2.2. Mittelfristige Blutdruckregulation

Transkapilläre Volumenverschiebungen:

Eine Zunahme des arteriellen Drucks bedingt eine gesteigerte Filtration ins Interstitium, anstelle der Druckerhöhung in den Kapillargefäßen. Es resultiert somit eine Abnahme des intravasalen Volumens. Dies führt zu einer

verminderten Vorlast. Dadurch nimmt das HZV ab und es folgt eine Abnahme des Blutdrucks. Nimmt der Druck hingegen ab, wird transkapillär vermehrt resorbiert. Dies geht mit einem Anstieg des Blutdrucks einher.

Streßrelaxation der Gefäße:

Bei einer Blutdruckerhöhung werden die Gefäße gedehnt. Insbesondere die Kapazitätsgefäße reagieren, nach der initialen Dehnung, mit einer sich verstärkenden Dehnbarkeit der Gefäßwand. Sie sorgen dadurch für eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb von 10 bis 60 Minuten.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System:

Die Produktion des proteolytischen Enzyms Renin findet in der Niere in den Epitheloidzellen des Juxtaglomerulären Apparats statt. Adäquater Reiz für seine Ausschüttung, sind die direkte sympathische Innervation, Hyponatriämie im Harn des distalen Tubulus und die renale Minderperfusion. Von dem in der Leber gebildeten α_2 -Globulin Angiotensinogen wird durch Renin Angiotensin I abgespalten. In der Lunge und im Blut wird es durch die spezifische Peptidase, die Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) bezeichnet wird, zu Angiotensin II umgewandelt.

Angiotensin II hat starke vasokonstriktorische Effekte, fördert die Aldosteronsekretion aus der Nebenniere, steigert die ADH Ausschüttung, bewirkt eine Stimulierung kreislaufsteuernder Neurone in der Medulla oblongata und steigert die Flüssigkeitsaufnahme durch ein erhöhtes Durstgefühl.

Die Synthese des Mineralcorticoid Aldosteron findet in der Nebennierenrinde statt. Im distalen Tubulus bewirkt es eine verstärkte Natrium-Rückresorption. Hierdurch steigt das intravasale Volumen an. Des weiteren sensibilisiert Aldosteron die Gefäßmuskulatur für Angiotensin II und führt auch über diesen Mechanismus zur Blutdruckelevation. Die volle Wirksamkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wird bereits nach 20 Minuten erzielt.

1.1.2.3. Langfristige Blutdruckregulation

Die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks erfolgt hauptsächlich durch die Anpassung des extrazellulären Blutvolumens an veränderte Kreislaufbedingungen.

Renale Regulation:

Eine Erhöhung des Blutdrucks führt zu gesteigerter renaler Flüssigkeitselimination über den Mechanismus der Druckdiurese. Hieraus folgt ein Absinken des intravasalen Volumens, was eine Reduktion des kardialen Füllungsdrucks zur Folge hat und zur Senkung des Blutdrucks führt.

Die Hypertoniebehandlung mit Diuretika macht sich diese Eigenschaften zunutze.

Adiuretin System:

Im distalen Tubulus wird die Wasserresorption durch Adiuretin (ADH) kontrolliert. Dieses Hormon wird im Nucleus paraventricularis und Nucleus supra-ventricularis des Hypothalamus produziert und im Hypophysenhinterlappen freigesetzt. Die Ausschüttung wird von Volumenrezeptoren in den Herzvorhöfen und von Osmorezeptoren in der Leber und Hypothalamus gesteuert. Ist das intravasale Volumen vermindert, wird dadurch mehr H₂O renal rückresorbiert (Gauer-Henry-Reflex). In hohen Konzentrationen wirkt ADH selbst vasokonstriktorisch und führt auch dadurch zu Blutdruckerhöhung.

Erreicht wird diese Druckerhöhung über eine Kontrolle der renalen Flüssigkeitselimination. Nimmt der Blutdruck zu, steigert sich die Flüssigkeitsausscheidung über die Niere. Das Blutvolumen wird geringer und konsekutiv nimmt das Herzzeitvolumen ab. Hierdurch kommt es zu einer Abnahme des arteriellen Blutdrucks. Ist der Blutdruck zu niedrig, kommt es zu entgegengesetzten Reaktionen.

Dieser renale Mechanismus bedient sich neben sympathischen Nerven auch humoraler Systeme und einiger Hormone. Zu den Hormonen gehören in erster

Linie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das Adiuretin und das aus den Vorhöfen freigesetzte natriuretische Peptid (ANP).

Zentrale Kontrolle über den Kreislauf haben vorwiegend Neurone in der Medulla oblongata. Die rostrale ventrolaterale Medulla oblongata beinhaltet sympatho-exzitatorische Neurone. Diese sorgen für eine kontinuierliche Grundaktivität in den präganglionären sympathischen Neuronen im Seitenhorn des Rückenmarks. Dieser Teil der Medulla oblongata erhält zahlreiche aktivierende Afferenzen der Nozizeptoren und Mechanorezeptoren, von arteriellen Chemorezeptoren, von respiratorischen Neuronen und höheren ZNS Abschnitten. Über einen polysynaptischen Weg werden diese Neurone durch die Afferenzen der Pressorezeptoren inhibiert. Hier tragen auch die präganglionären parasympathischen Neurone im Nucleus ambiguus bei, jedoch mit geringerem Einfluß.

1.2. Kreislaufeffekte des endogenen Opiatsystems

Seit vielen Jahren ist bekannt, daß Opiate auch eine deutliche Kreislaufwirkung aufweisen (Lowenstein, Hallowell, Levine, Daggett, Austen, Laver 1969; Vismara, Leaman, Zelis 1976; Hsu, Hickey, Forbes 1979). Blutdruckabfall und Bradykardie sind hier die wichtigsten Effekte.

Eine signifikant erhöhte Konzentration der endogenen Opiate wurde bei akuter Herz-Kreislaufschwäche nachgewiesen. Vor allem bei hämorrhagischem und septischem Schock, war ein deutlich erhöhter Plasmaspiegel von Betaendorphin festzustellen (Peters, Friedman, Johnson, Mitch 1981; Roberts, Hall, Dobson, Light 1988). Werden die Opiatrezeptoren im Körper blockiert, beispielsweise durch Naloxon, läßt sich die Hämodynamik deutlich verbessern (Hackshaw, Parker, Roberts 1990). Dies kann einerseits zentrale Effekte widerspiegeln, da in kreislaufrelevanten Hirnzentren Opiatrezeptoren nachgewiesen wurden (Lang, Bruckner, Kempf 1982). Andererseits sind auch periphere Effekte zu bedenken, da der Herzmuskel selbst Opiatrezeptoren aufweist (Caffrey, Gaugl, Jones 1985).

Das Regulationssystem für Herz und Kreislauf und dasjenige für Schmerz, zeigen eine deutliche Überlagerung (Maixner 1991; da Costa Gomez und Behbehani 1995). Die experimentelle Reizung cerebraler Kreislaufzentren, pharmakologisch oder elektrisch, führt auch zu einer Veränderung der Nozizeption. Werden cerebrale Schmerzzentren entsprechend gereizt, lassen sich auch immer Kreislaufeffekte beobachten. Es scheint, daß sich die endogenen Opiate an einer Schnittstelle zwischen der Schmerz- und der Herz-Kreislaufregulation befinden.

1.3. Arterielle Hypertonie

1.3.1. Definition

Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO Expert Committee 1978) wurden drei Blutdruckbereiche festgelegt:

	Normbereich	Grenzbereich	Hypertoner Bereich
Systolisch	< 140 mmHg	140-159 mmHg	≥ 160 mmHg
Diastolisch	< 90 mmHg	90-94 mmHg	≥ 95 mmHg

Tab. 1.1: Bluthochdruck-Definition der WHO

Um eine *Grenzwerthypertonie* (Borderlinehypertonie) handelt es sich, wenn die Blutdruckwerte dauerhaft in dem von der WHO definierten Grenzbereich liegen. Von einer *labilen Hypertonie* ist die Rede, wenn der Blutdruck leicht beeinflussbar ist und bei geringer physischer und psychischer Belastung, inadäquat hohe Werte erreicht.

Des Weiteren wird noch von einer *malignen Hypertonie* gesprochen. Diese ist charakterisiert durch konstante diastolische Blutdruckwerte über 115 mmHg und fehlendem nächtlichen Abfall bei der Langzeit-Blutdruck-Messung. Rasch

progrediente Gefäßläsionen, insbesondere in der Retina (Fundus hypertonicus III-IV) und in den Nierengefäßen, sind die Folge.

1.3.2. Ätiologie

Es wird zwischen primärer- (essentieller-) und sekundärer Hypertonie unterschieden.

In über 90% der Fälle wird von einer primären Hypertonie gesprochen. Ihr kann keine direkte Ursache zugeordnet werden. Sie ist mehr die Beschreibung eines Zustandes (hoher Blutdruck) als eine Diagnose und wird auch als Ausschlußdiagnose bezeichnet (Mangrulkar, Nigrovic, Moore 1993). Oben beschriebene Mechanismen der Blutdruckregulation werden vom Körper inadäquat eingesetzt und verändern den Blutdruck pathologisch.

Auch psychische Faktoren spielen in der Ätiologie der essentiellen Hypertonie eine entscheidende Rolle. Psychische Belastung über einen längeren Zeitabschnitt führte in zahlreichen tierexperimentellen Studien zu dauerhafter Blutdruckerhöhung (Bräutigam und Christian 1973; Pliss und Tsyrlin 1986; Szilagyi 1991). Beim Menschen ist der Beginn der Hypertonie ebenfalls meist in längeren Streßperioden festzustellen (Jonsson und Hansson 1977). Dabei muß zwischen „Eustreß“ (positiv) und „Disstreß“ (negativ) unterschieden werden. Das bedeutet, nicht das Ausmaß von Streß, sondern seine subjektive Bewertung ist für die Menschen das entscheidende Kriterium.

Die essentielle Hypertonie scheint unter anderem auch genetisch determiniert zu sein, da ein vermehrtes familiäres Auftreten beobachtet wird (Mangrulkar et al. 1993). Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen ist sehr hoch und signifikant höher als bei dizygoten Zwillingen. Das prozentual unterschiedliche Auftreten der Hypertonie bei Schwarzen bzw. Weißen spricht ebenfalls für eine genetische Komponente in der Ursache der essentiellen Hypertonie. Allerdings könnten hierfür auch Faktoren in der Umwelt zu suchen sein.

In weniger als 10% der Fälle arterieller Hypertonie ist ihre Ursache bekannt; es wird hier von der sekundären Form der Hypertonie gesprochen. Parenchymatöse Erkrankungen der Niere, Nierenarterienstenose, endokrine

Ursachen (Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Conn-Syndrom) oder eine Aortenisthmusstenose sind einige der zugrunde liegenden Erkrankungen.

Weitere Ursachen für eine arterielle Hypertonie sind im Gebrauch von Medikamenten (Analgetika, Steroide, Ovulationshemmer etc.), in Druckstörungen des ZNS oder einer Schwangerschaft zu suchen.

1.3.3. Epidemiologie

In den westlichen Industrieländern gehört der erhöhte arterielle Blutdruck zu den Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz. Die Angaben schwanken zwischen 15 und 40%. Verschiedene Definitionen der Hypertonie, Durchschnittsalter der Populationen und unterschiedliche ethnische Zusammensetzung führen zu diesem relativ undeutlichen Ergebnis.

1982 wurde eine Querschnittstudie über Bluthochdruck in einer deutschen, ruralen Gesellschaft durchgeführt (Fichter und Weierer 1982). 30-69-jährige Menschen wurden in dieser Studie untersucht. Es wurde eine Punktprävalenz von 19,3% mit Bluthochdruck gefunden – werden die WHO-Kriterien zugrunde gelegt. Männer waren deutlich öfter betroffen als Frauen. Es zeigte sich ebenfalls, daß mit zunehmenden Alter, die Prävalenz entscheidend anstieg. Werden die erfolgreich antihypertensiv behandelten Patienten in der Statistik berücksichtigt, ergibt es eine „tatsächliche Prävalenz“ von 20,2%. Die Prävalenz der grenzwertigen Hypertonie betrug in dieser Studie 43,4%. Auch hierfür wurden die WHO-Kriterien als Maßstab genommen.

Eine urbane Bevölkerung in Deutschland war im selben Jahr ebenfalls Ziel einer Untersuchung (Stieber, Döring, Keil 1982). Hier wurde bei 30-69 jährigen eine Bluthochdruck Punktprävalenz von 14,0% gefunden. Die „tatsächliche Prävalenz“ lag bei 20,5%. Grenzwertig erhöhte Werte traten bei 32,5% der Fälle auf.

Beide Studien ergaben, daß eine Hypertonie häufig unbekannt war (bis zu 33%). Ebenso zeigten sie, daß eine bekannte Hypertonie oftmals unbehandelt blieb (bis zu 70%).

1.4. Ergebnisse extrahomöostatischer Barorezeptoreffekte

Die Barorezeptoren in den Halsschlagadern wurden 1932 bezüglich ihrer Wirkung auf den Wachheitszustand experimentell erforscht (Koch 1932). Eine Aktivierung der Barorezeptoren erfolgte durch die Einführung eines aufblasbaren Ballonkatheters in den Karotissinus. Dies führte unerwartet zu Somnolenz, die schließlich in Schlaf überging.

Die einschläfernde Wirkung war wohl bereits den alten Griechen bekannt. Der Name dieser Halsarterien ist aus dem Griechischen „Karos“ abgeleitet. Ins deutsche übersetzt bedeutet es „Schlaf“. Später wurde sie auch mit „Arteria Lethargica“ und „Arteria Somnia“ bezeichnet (Baust und Heinemann 1967).

Diese Wirkung der Barorezeptoren fand in einer anderen Studie Anwendung (Velden, Wölk 1996). Kurze (300 msek) akustische Stimuli mittlerer Intensität [55 dB(A)] wurden hier den Probanden pulssynchron präsentiert. Die Impulse erreichten damit das Gehirn zeitgleich mit den Erregungen der Barorezeptoren. Die Einschlafzeit reduzierte sich durch diese Manipulation um beinahe 30 Minuten, verglichen mit der Bedingung, in welcher die Stimuli mit der selben Frequenz aber asynchron mit dem Puls gegeben wurden.

Die Bezeichnung Barorezeptoren trifft ihre Funktion nicht ganz richtig, da die direkte Messung des Blutdrucks durch sie nicht zu erreichen ist. Ihre Informationen beruhen auf der Dehnung der Gefäßwand. Wird dem Karotissinus keine Möglichkeit der Ausdehnung gegeben und der Druck anschließend erhöht, lassen sich die kardiovaskulären Effekte des Barorezeptorenreflexes (siehe unten) nicht mehr auslösen (Haus, Kreuzinger, Astheroth 1949, zitiert nach Rau 1992).

1.4.1. Bisherige Ergebnisse aus Tierstudien

Im Tierexperiment wurde der Blutdruck männlicher Ratten, durch die Stenosierung der linken A. Renalis mit einem Gefäß-Clip, willkürlich erhöht (Zamir und Segal 1979). Diese jetzt hypertonen Tiere zeigten eine Veränderung ihres Schmerzverhaltens. Nach schnellem Erhitzen einer Heizplatte, zogen sie ihre Pfote signifikant verzögert zurück.

Eine Gruppe Kontrollratten wurde scheinoperiert, daß heißt, sie wurden zwar operiert, ihre Nierenarterien aber nicht verändert. Der Blutdruck dieser Ratten blieb auch nach der Operation auf dem präoperativen Niveau. In der Gruppe der scheinoperierten Ratten, ließ sich keine veränderte Schmerzreaktion feststellen; das Schmerzverhalten blieb prä- und postoperativ identisch.

Die Gabe des Opiatantagonisten Naloxon führte bei den operierten, hypertensiven Ratten wieder zur ursprünglichen Pfotenrückzuglatenz. Die Schmerzreaktion der scheinoperierten, normotonen Tiere veränderte sich durch die Gabe des Medikaments nicht. Am 20. Tag nach der künstlichen Nierenarterienstenosierung, wurden die stenotisierten Nieren chirurgisch entfernt. Einige Tage später begann der Blutdruck zu sinken und erreichte etwa 15 Tage später wieder die Ausgangswerte. Etwas verzögert dazu, fiel die Schmerzschwelle und erreichte schließlich ebenfalls wieder den Wert vor dem operativen Eingriff. Dieses verzögerte Absinken der Schmerzschwelle und die Reaktion auf Naloxon weisen darauf hin, daß die verminderte Schmerzwahrnehmung nicht direkt vom aktuellen Blutdruck abhängt, sondern ein anderer Faktor beteiligt zu sein scheint.

Bei einer zweiten Ratten-Kontrollgruppe wurde die linke A. Renalis vollständig unterbunden, wodurch sie atrophierte und nicht mehr den Blutdruck beeinflussen konnte. Auch bei dieser Gruppe ließ sich postoperativ keine Veränderung der Schmerzreaktion und des arteriellen Blutdrucks feststellen. Alle drei Gruppen hatten vor dem Eingriff ein identisches Schmerzverhalten gezeigt.

In einem weiteren Experiment wurde die Schmerzschwelle der Ratten, zusätzlich zu thermischen-, auch für mechanischen Druckschmerz festgestellt

(Zamir, Simantov, Segal 1980). Nierenarterienstenosierung erhöhte auch hier den Blutdruck. Zusätzlich wurde eine andere Rattenpopulation mit Deoxycorticosteron Acetat (DOCA) Salz behandelt. (Mit DOCA-Salz lässt sich, bei salzsensitiven Ratten, eine Hypertonie willkürlich erzeugen.) Auch diese Rattengruppen zeigten eine Verzögerung beim Zurückziehen der Pfote gegenüber der unbehandelten bzw. normotensiven Artgenossen. Ein entsprechendes Ergebnis wurde für die mechanische Schmerzstimulation erzielt. Die hypertonen Ratten tolerierten signifikant mehr Schmerz als die Kontrolltiere. In allen Fällen zeigten die hypertonen Tiere nach Gabe des Opiatantagonisten Naloxon ein erhöhtes Schmerzempfinden – die normotonen Tiere jedoch nicht.

„Hebrew-University“ Ratten	Pfotenrückzugslatenz	Blutdruck	Veränderung nach Naloxongabe
<i>Operierte Ratten mit postoperativer Nierenarterien-stenose</i>	<i>Erhöht</i>	<i>Erhöht</i>	<i>Reaktion auf Präoperativem Niveau</i>
<i>Scheinoperierte Ratten</i>	<i>Unverändert</i>	<i>Unverändert</i>	<i>Unverändert</i>
<i>Ratten mit atrophierter Niere</i>	<i>Unverändert</i>	<i>Unverändert</i>	<i>Unverändert</i>
<i>Spontan-hypertensive Ratten (SHR)</i>	<i>Erhöht</i>	<i>Erhöht</i>	<i>Reaktions-Geschwindigkeit verlangsamt</i>
<i>Ratten nach DOCA-Salz Behandlung</i>	<i>Erhöht</i>	<i>Erhöht</i>	<i>Reaktions-Geschwindigkeit verlangsamt</i>

Tab. 1.2: Verhältnis von Blutdruck und Schmerzverhalten bei Ratten und die Veränderung durch Naloxoninjektion

Eine andere Studie beschäftigte sich mit der Opiatkonzentration im ZNS von Ratten (Zamir, Simantov, Segal 1980). Verwendet wurde dazu ein für die Rezeptoren spezifischer Radioimmunassay. Bei Ratten, welche durch die Verabreichung von DOCA-Salz hyperten geworden sind, fand sich eine erhöhte Endorphinkonzentration in Hypophyse, Hypothalamus und Rückenmark. Bei

Ratten mit renaler Hypertonie konnte eine entsprechende erhöhte Konzentration im Rückenmark gefunden werden.

Drei Jahre später konnte die Reversibilität der erhöhten Schmerzschwelle durch Naloxon bestätigt werden (Maixner, Touw, Brody, Gebhart, Long 1982). Hier wurde die erhöhte Schmerzschwelle spontan hypertoner Ratten (SHR-Ratten) durch die Blockierung der Opiat-Rezeptoren mittels Naloxoninjektion erfolgreich gesenkt. In dieser Studie fand ebenfalls ein Vergleich der thermischen Schmerzschwelle normotoner- mit derjenigen hypertoner Ratten statt („Hot-plate-test“).

Die Bedeutung der Barorezeptoren für die Wahrnehmung von Schmerzreizen, wurde in einer anderen Studie an Ratten untersucht (Dworkin, Filewich, Miller, Craigmyle, Pickering 1979). Das Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte pharmakologischer Blutdrucksteigerungen auf das Schmerzverhalten darzustellen. Zur Druckerhöhung fand das Alphasymphathomimetikum Phenylephrin - und für die Kontrollbedingung eine physiologische Kochsalzlösung Anwendung. Eine chirurgische Ausschaltung der Barorezeptorafferenzen sowohl im Karotissinus als auch im Aortenbogen, bei einem Drittel der Ratten, sollte zudem die eventuelle Bedeutung der Barorezeptoren auf Verhaltensänderungen deutlich machen.

Ein sensibler Trigeminskern der Tiere wurde hier elektrisch stimuliert, was eine Schmerzempfindung zur Folge hat. Vor Versuchsbeginn fand eine Konditionierung der Ratten statt, mit welcher sie lernten, die schmerzhaften Reize durch Laufen in einem Laufrad zu beenden.

Es wurde festgestellt, daß die Tiere mit funktionierenden Barorezeptoren in denjenigen Durchgängen, in welchen ihr Blutdruck pharmakologisch erhöht wurde, eine signifikant kürzere Zeit im Laufrad liefen, verglichen mit der Kochsalzbedingung. Die Ratten, deren Barorezeptoren denerviert wurden, zeigten keinen entsprechenden antinozizeptiven Effekt bei Blutdruckerhöhung.

Eine pharmakologische Blutdruckerhöhung bei normotonen Ratten, wurde auch in einer anderen Untersuchung durch die Gabe des Alphasymphathomimetikums Phenylephrin erzeugt (Randich und Maixner 1984). Ebenfalls wurden in dieser Arbeit die Barorezeptorafferenzen bei einem

Teil der Tiere zerstört. Die kurzfristige Blutdruckerhöhung ging auch hier mit einer verminderten Reaktion auf schmerzhafte Hitzereize einher. Die modifizierte Schmerzreaktion ließ sich dabei nicht durch die Verabreichung von Naloxon aufheben. Diese Studie versuchte zu erkunden, ob das veränderte Schmerzverhalten von der Herzfrequenz abhängig ist. Dafür wurde zusätzlich die Herzfrequenz der Tiere mittels Atropin kontrolliert. Eine reflektorische Herzratendeezeleration bei denjenigen Tieren mit intakten Barorezeptorafferenzen, ließ sich dadurch vermeiden. Die Kontrolle der Herzfrequenz führte dabei zu keiner systematischen Veränderung der Ergebnisse; die blutdruckbedingte Antinozizeption blieb bestehen.

Eine andere Arbeit konnte die Naloxonergebnisse von Zamir et al. ebenfalls nicht bestätigen (Thurston und Randich 1990). Hier wurde bei Ratten durch den Verschluss der Aorta proximal der Arteriae renalis, experimentell ein Hypertonus erzeugt. Die Kontrollgruppe erhielt einen Gefäßclip der Aorta distal der Arteriae renalis. Ihr Blutdruck änderte sich dadurch nicht. Die hypertonen Ratten zeigten eine signifikant reduzierte Schmerzreaktion, die proportional zur Höhe des Blutdrucks verlief. Die Verabreichung von Naloxon hatte dabei keine Auswirkung auf die erhöhte Schmerzschwelle.

1.4.2. Bisherige Ergebnisse aus Humanstudien

Die Wahrnehmungs- und Schmerzgrenze wurde bei elektrischer Zahnpulpa-Stimulation sowohl an normotonen als auch an hypertonen Probanden untersucht (Zamir und Shuber 1980). Beide Parameter waren bei hypertonen Probanden signifikant erhöht. Die hypertonen Probanden nahmen die Stimulation also später als die normotonen Probanden wahr und empfanden den Reiz auch signifikant später schmerzhaft. Die Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle korrelierte zudem signifikant mit systolischen und diastolischen Druckwerten. In dieser Arbeit wird darauf hingewiesen, daß die Wahrnehmungsschwelle hier auch als Schmerzwahrnehmung betrachtet

werden kann, da die Zahnpulpa lediglich von schmerzleitenden Ad- und C-Fasern innerviert wird.

Bestätigt werden konnten diese Befunde nur zum Teil (Ghione, Rosa, Mezzasalma, Panattoni 1988). Elektrische Zahnpulpareizung normo- und grenzwert- bzw. manifest hypertoner Probanden lieferte hier ebenfalls eine signifikant erhöhte Schmerz- und Wahrnehmungsschwelle der Hypertonen bzw. Grenzwerthypertonen. Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hypertonie und der Hypalgesie konnte jedoch nicht gefunden werden. Nach erfolgreicher antihypertensiver Therapie änderte sich die Hypalgesie der (ehemals) hypertonen Probanden nicht. Sie blieb auf dem erhöhten Niveau.

Eine verminderte Schmerzempfindlichkeit gegenüber elektrischer Reizung des Unterarms wurde auch bei grenzwertig hypertonen versus normotonen Probanden gefunden (Elbert, Rockstroh, Lutzenberger, Kessler, Pietrowsky, Birbaumer 1988). In diesem Zusammenhang untersuchten sie auch die Funktion der Barorezeptoren bei der blutdruckassoziierten Hypalgesie. Sie verwendeten hierzu eine Halsmanschette, mit welcher der transmurale Druck in den Barorezeptoren des Karotissinus herauf- bzw. herabgesetzt werden kann (Eckberg, Cavanaugh, Mark, Abboud 1975) (siehe Kap. 2.2.1.). Die normotonen Probanden lieferten hier den grenzwerthypertonen Versuchspersonen entgegengesetzte Ergebnisse. 90 Prozent der grenzwertig hypertonen Probanden zeigten während der Stimulationsbedingung eine signifikant erhöhte Schmerzschwelle verglichen mit der Barorezeptorenhemmung.

Während der Hemmung der Barorezeptoren zeigten hingegen 90 Prozent der normotonen Probanden eine signifikant erhöhte Schmerzschwelle gegenüber der Stimulation derselben. Die Autoren schließen hieraus eine unterschiedliche zentrale Verarbeitung der Barorezeptorafferenzen.

Die verminderte Wahrnehmung elektrisch erzeugter oder durch Kälte hervorgerufener Zahnschmerzen während der Stimulation der Barorezeptoren mit ENS, wurde in einer anderen Arbeit gefunden (Apkarian, Jyväsjärvi, Kniffki, Mengel, Stiefenhofer 1989). Unter Barostimulation empfanden die Probanden weniger Schmerzen als während der Barohemmung. In dieser Studie wurde keine Abhängigkeit der Schmerzwahrnehmung vom Ruheblutdruck entdeckt.

Eine weitere Untersuchung ergab einen signifikant erhöhten Betaendorphinspiegel im Plasma hypertoner Probanden (Sheps, Bragdon, Flint Gray III, Ballenger, Usedom, Maixner 1992). Vor allem wurde in dieser Studie die Schmerz- und Toleranzgrenze bei thermischer Reizung des Unterarms gemessen. Diejenige hypertoner Probanden war auch hier signifikant erhöht. Hier konnte auch eine signifikante Korrelation des antinozizeptiven Effekts zur Höhe des Blutdrucks gefunden werden.

Eine andere Studie zur Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle mit thermischer Reizung konnte diese Ergebnisse bestätigen (Rau, Brody, Larbig, Pauli, Vöhringer, Harsch, Kroling, Birbaumer 1994). Auch hier waren hypertone Probanden signifikant später in der Lage, thermische Reizung des linken Daumenballens wahrzunehmen. Die Schmerzhaftigkeit der Reize wurde ebenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt angegeben. Die gefundene Schmerzschwelle korrelierte in dieser Untersuchung sowohl mit dem systolischen Blutdruck, als auch mit dem diastolischen Wert.

Eine weitere Arbeit mit diesen Probanden beschäftigte sich mit Druckschmerz auf den linken Mittelfinger. Interessanterweise war bei dieser Schmerzmodalität kein signifikanter Unterschied der Schmerzschwelle zwischen der Gruppe hypertoner- und derjenigen normotoner Probanden festzustellen.

Die Wahrnehmung einer schmerzhaften Oberschenkelkompression mittels einer Manschette erwies sich nicht als abhängig von der Stimulation der Barorezeptoren (France, Ditto, Adler 1991). Auch in diesem Fall wurden die Barorezeptoren mittels ENS stimuliert. Die Stimulationsbedingung hatte keinen signifikant andere Schmerzwahrnehmung, als die Hemmung der Barorezeptoren, zur Folge.

Es wurde hier jedoch eine Abhängigkeit der Schmerzempfindlichkeit von der familiären Hypertonie-Anamnese gefunden. Diejenigen Probanden mit positiver Familienanamnese und daher hohem Eigenrisiko für die Entwicklung einer Hypertonie, zeigten ein signifikant geringeres Schmerzempfinden als Probanden mit negativer Familienanamnese.

Das Problem dieser Studie und auch derjenigen von Elbert et al. 1988, ist eine fehlende Kontrollbedingung von ENS, welche durch die Versuchsperson nicht

zu unterscheiden ist. Der Proband ist sich also ständig bewußt, ob die Barorezeptoren stimuliert oder gehemmt werden.

In einer weiteren Arbeit wurden ausschließlich normotone Probanden hinsichtlich ihrer Schmerzwahrnehmung untersucht (Brühl, Carlson, McCubbin 1992). Die Probanden erlebten hier einen mechanischen Druckschmerz auf den Mittelfinger. Auch in diesem Fall wurde eine signifikante Korrelation von der Höhe des systolischen Blutdrucks und dem Schmerzempfinden festgestellt. Die diastolischen Werte hingegen ergaben kein signifikantes Ergebnis.

Die Hemmung eines spinalen Reflexes, während Phasen starker Barorezeptorenaktivität, wurde in einer anderen Studie nachgewiesen (Rau, Brody, Brunia, Damen, Elbert 1993). Eine Auslösung des Achillessehnenreflex fand hier statt. Die Barorezeptoren wurden mit PRES manipuliert. PRES ist eine Weiterentwicklung von ENS, die erstmals eine Kontrollbedingung zuläßt und damit ein doppelblindes Studiendesign ermöglicht (siehe Kapitel 2.2.1.). Bei maximaler Stimulation der Barorezeptoren war die Reflexantwort des monosynaptischen Achillessehnenreflex am geringsten. Entsprechend war sie bei minimaler Stimulation am größten. Hier wird ein deutlicher Einfluß der Barorezeptoren auf spinale Reflexe sichtbar.

Eine andere Arbeit untersuchte die Wirkung der Barorezeptorenstimulation mit PRES auf die Wahrnehmung thermischer Reize (Rau et al. 1994). Weder die normotonen-, noch die hypertonen Probanden nahmen die Reizung während der Barostimulation signifikant anders wahr verglichen mit der Kontrollbedingung. Auch die hier formulierte Hypothese, daß die Stimulation der Barorezeptoren bei hypertonen Probanden zu einer stärkeren Erhöhung der Schmerzschwelle führt, verglichen mit Probanden mit tonisch niedrigerem Blutdruck, konnte hier nicht bestätigt werden.

In der gleichen Veröffentlichung wird von einer weiteren Studie über Schmerzwahrnehmung unter Barostimulation mit PRES berichtet. Dieses mal wird Druckschmerz auf den Nagel des linken Mittelfingers ausgeübt. Es werden die selben Probanden der thermischen Studie untersucht. Hier führt die Stimulation der Barorezeptoren verglichen mit der Kontrollbedingung zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle.

Die Untersuchung der Schmerzwahrnehmung gesunder Probanden während Barostimulation mit PRES, war das Ziel einer anderen Studie (Mini, Rau, Montoya, Palomba, Birbaumer 1995). Der Schmerzreiz war hier ein elektrischer Stimulus, der intracutan in die Endphalanx des linken Mittelfingers präsentiert wurde. Die Barostimulation führte dabei zu einer signifikant niedrigeren Schmerzeinschätzung als die Kontrollbedingung.

Auch 2 Jahre später gaben normotone Probanden während Barostimulation (systolischer Unterdruck), verglichen mit der Kontrollbedingung (diastolischer Überdruck), signifikant weniger Schmerzen nach elektrischer Stimulation eines Fingers an, (Angrilli, Mini, Mucha, Rau 1997). Hypotone Probanden in dieser Studie, zeigten diesen Effekt nicht.

1.5. Hypothese des erlernten Bluthochdrucks

„Bluthochdruck ist eine erlernte Bewältigungsstrategie für den Umgang mit Stress und Schmerz“. Diese Hypothese formulierte *Dworkin* nach der Beobachtung der extrahomöostatischen Effekte der Barorezeptorenaktivierung im Tierversuch (Dworkin et al. 1979). Er erreichte durch pharmakologische Blutdruckerhöhung eine signifikant verminderte Schmerzreaktion dieser jetzt hypertonen Ratten. Ging der Untersuchung eine Durchtrennung der Barorezeptorafferenzen voraus, konnte er dieses Verhalten nicht erkennen.

Dworkin folgerte aus diesen Ergebnissen, daß Barorezeptoren, neben ihrer Funktionen für die Blutdruckregulation, auch Bedeutung für die Wahrnehmung und Verarbeitung aversiver Reize haben. Die Aktivierung der Barorezeptoren wäre demnach ein adäquates Mittel, um mit Stress oder Schmerz besser zurecht zu kommen. Im Sinne der operanten Konditionierung würden zufällige Blutdruckanstiege eine negative Verstärkung erfahren: Blutdruckerhöhung würde immer wieder durch eine Reduktion aversiver Reize „belohnt“. Wiederholte derartige Erfahrungen könnten langfristig zu einem Anstieg des Ruhedrucks führen (siehe Abbildung 1.2. und 1.3.).

In seinen Tierexperimenten konnte *Dworkin* diese Theorie bestätigen (Dworkin 1988, Dworkin 1991, Dworkin et al. 1979). Daß die Steigerung des Blutdrucks erlernt werden kann, wird auch in einer anderen Studie deutlich (Elbert, Roberts, Lutzenberger, Birbaumer 1992). Hier lernen die Probanden mittels Biofeedback ihren Blutdruck willkürlich zu erhöhen.

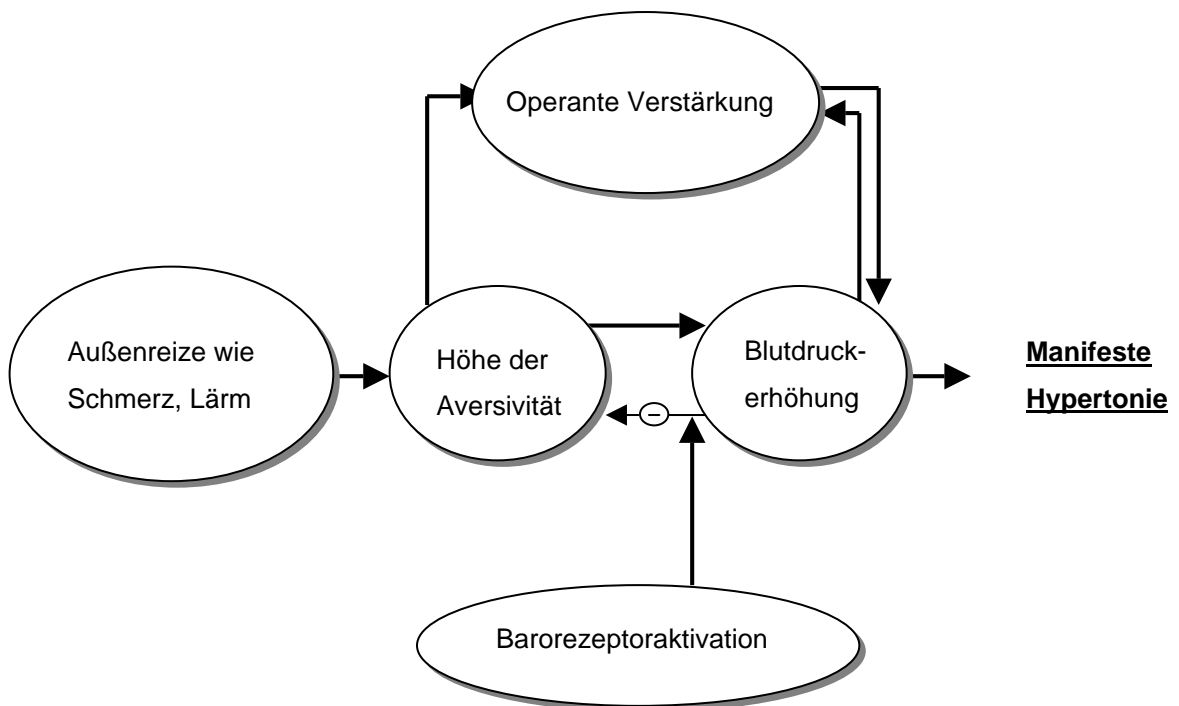


Abb. 1.2: Schema zur operanten Konditionierung der Hypertonieentwicklung nach Dworkin (1988)

Dworkin nennt 4 Faktoren als Voraussetzung für das Erlernen einer Hypertonie:

- Aversive Situationen (z.B. Lärm, Streß, Schmerzen) müssen im Alltag wiederholt auftreten.
- Fähigkeit, eine Reduktion aversiver Wahrnehmungen durch Blutdruckerhöhung - und dadurch resultierender Barorezeptorenstimulierung - zu erreichen

- Eine Erhöhung des Blutdrucks muß „erlernt“ werden können.
- Die aversiven Reize müssen über einen langen Zeitraum vorhanden sein.

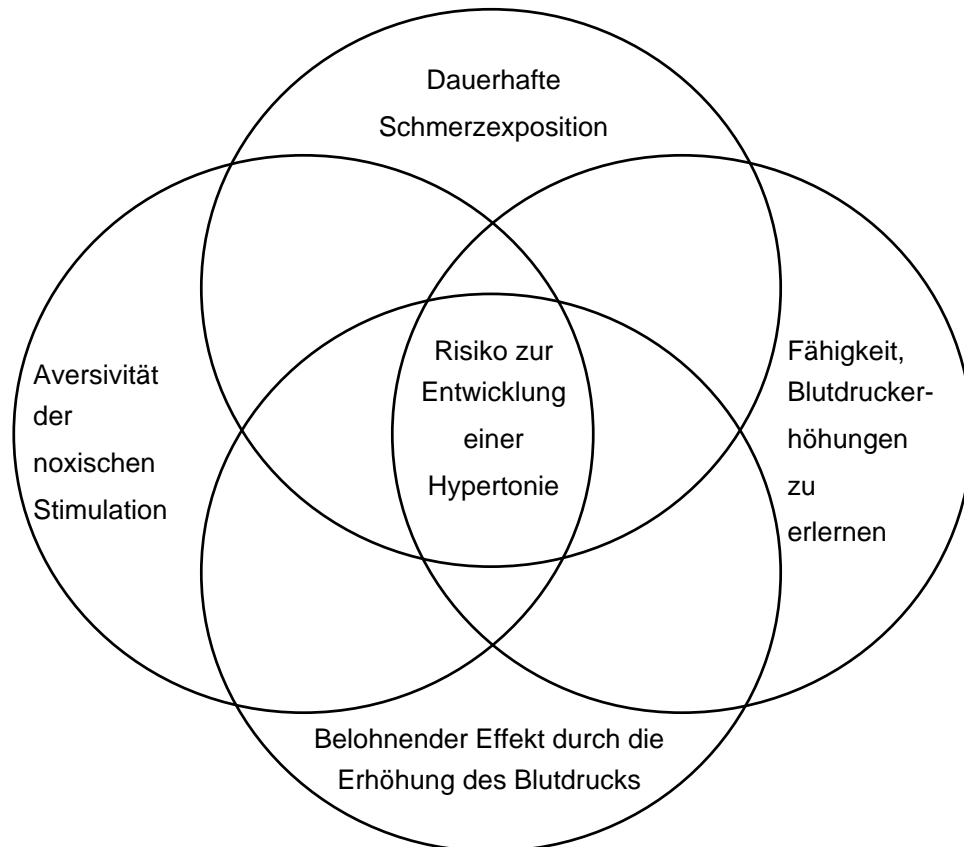


Abb. 1.3: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypertonie (modifiziert nach Dworkin et al. 1988)

Im Rahmen einer Längsschnittstudie wurde die Hypothese von *Dworkin* überprüft (Elbert, Dworkin, Rau, Birbaumer, Pauli, Droste, Brunia 1994). Bei 120 Probanden beiderlei Geschlechts wurde, zur Feststellung des tonischen Blutdrucks, über eine Woche der abendliche Blutdruck gemessen. Die Einschätzung von elektrischen Schmerzreizen unter Barostimulation mit PRES wurde anschließend festgestellt. Ein Fragebogen erfaßte die persönliche

Streßeinschätzung der Probanden. Nach zwei Jahren konnte der tonische Blutdruck erneut gemessen werden.

Ein Teil der Probanden zeigte signifikant erhöhte, mittlere Blutdruckwerte. Diese Gruppe hatte während der Voruntersuchung eine deutliche Senkung ihrer Schmerzempfindlichkeit unter Barostimulation gezeigt. Keine Blutdruckveränderungen zeigten diejenigen Probanden, bei welchen keine Veränderung der Schmerzwahrnehmung unter Barorezeptorstimulation aufgetreten war.

Dworkin nennt in seiner Hypothese, daß für die Entwicklung einer Hypertonie auch eine chronische Streßbelastung vorliegen solle. Auch dieser Teil der Hypothese wird in der Längsschnittstudie gestützt. Die stärksten Blutdruckanstiege zeigten diejenigen Probanden, welche die höchste Streßbelastung angegeben hatten.

Pathologische Blutdruckerhöhungen wurden nach den 2 Jahren noch nicht gefunden. Es kann lediglich spekuliert werden, daß sich die Blutdruckveränderung fortsetzt und im Laufe der Jahre zu pathologischen Werten führen wird.

1.6. Problemstellung

Zur Ergänzung der bisherigen Ergebnisse aus Tier- und Humanstudien, soll in der vorliegenden Arbeit die folgende Hypothese überprüft werden:

„Im Vergleich mit einer Placebogabe beeinträchtigt die pharmakologische Blockade des endogenen Opiatsystems die barorezeptorenvermittelte Modulation der Schmerzwahrnehmung“.

Nullhypothese: Es existiert kein Zusammenhang zwischen der verminderten Schmerzwahrnehmung bei der Aktivierung der Barorezeptoren und den körpereigenen Endorphinen.

Alternativhypothese: Die Schmerzhemmung bei Aktivierung der Barorezeptoren ist abhängig vom Funktionieren des endogenen Opiatsystems.

Nach dieser, unserer Hypothese, bewirkt die Aktivierung der Barorezeptoren durch den Druckanstieg im Karotissinus, eine Ausschüttung endogener Opiate. Die geringe Konzentration würde nicht zu Rauschzuständen führen, könnte aber aversive Situationen wie Streß, Schmerz, Lärm etc. weniger unangenehm erlebbar werden lassen. Zufällige Blutdruckanstiege könnten hier im Sinne des Lernens durch „Trial and Error“ langfristig zu einem manifesten Bluthochdruck führen.

Führt eine Blockade des endogenen Opiatsystems verglichen mit Placebo zu verstärkter Schmerzwahrnehmung? Die Ergebnisse aus Tierexperimenten lassen dies vermuten. Hier soll untersucht werden, ob dies auch für die Humanstudie Gültigkeit besitzt.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Mit Hilfe eines doppelblinden Cross-over-Designs wurde die Rolle des endogenen Opiatsystems bei der barorezeptorabhängigen Schmerzmodulation untersucht. Dabei wurden Untersuchungen an gesunden, männlichen, normotonen Probanden durchgeführt. Eine Applikation elektrischer Schmerzreize fand während der Stimulation Ihrer Barorezeptoren mit PRES (s. u.) statt.

In einer Sitzungsreihe wurde die Ausschüttung der endogenen Opiate mit Dexamethason versus Placebo supprimiert. In einer weiteren konnten die Opiatrezeptoren mittels Naloxon versus Placebo blockiert werden.

Die subjektive Einschätzung dieser experimentell verursachten Schmerzsensationen und der mittels eines EMG gemessene Fluchreflex, stellten hierbei die abhängigen Variablen dar.

Unabhängige Variablen waren die PRES-Bedingungen (s.u.), der Schmerzreiz und die Dexamethason- bzw. Naloxongabe.

2.2. Versuchspersonen

Von 19 gesunden, normotonen Probanden wurden Daten erhoben. Fünf von ihnen wurden nach der ersten Sitzung von den weiteren Versuchen ausgeschlossen, da sich bei ihnen keine muskuläre Reflexantwort mit der zur Verfügung stehenden Stromstärke auslösen ließ. Zwei Versuchspersonen erschienen lediglich zum ersten Termin. Einer der beiden hatte zu großen Respekt vor der mehrfachen Blutabnahme, der andere empfand die Schmerzreize als zu aversiv. Keiner der Probanden machte von der Möglichkeit Gebrauch, eine Sitzung vorzeitig zu beenden.

Die Versuchspersonen waren fast ausschließlich Studenten der Universität Freiburg. Von der Untersuchung erfuhren sie durch eine Blutdruckmeßaktion in einer Freiburger Mensa („Blutdruck messen vor dem Essen“).

Jeder Proband wurde von Herrn Privat Dozent Dr. med., Dr. Dipl. Psych. Conrad Droste, Freiburg, kardiovaskulär untersucht. Dort wurde anschließend auch ein 24 Stunden Blutdruckprofil erstellt. Ausschlußkriterien für die Versuchsteilnahme waren Erkrankungen des Herzens und der Gefäße, erhöhter Blutdruck (nach den Kriterien der WHO), des weiteren der Konsum von Opiaten.

Vor Ablauf des Versuchs mußte eine Einverständniserklärung unterzeichnet werden (Formular siehe Anhang 7.2). Hierin wurde explizit darauf hingewiesen, das Experiment jederzeit abbrechen zu können. Es erfolgte außerdem eine Befragung zur Streßsituation, zu Vorerkrankungen, familiären Erkrankungen, chronischen Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Sport, Rauchen, Alkohol- und Drogenkonsum (siehe Anhang 7.2.). Eine Überprüfung der angegebenen Werte fand nicht statt.

Pro Sitzung erhielt die Versuchsperson ein Honorar von 100 DM.

2.3. Barorezeptorenstimulation

Es wurden die Barorezeptoren im Karotissinus mit Hilfe der Phase-Related-External-Suction, PRES (Rau, Elbert, Geiger, Lutzenberger 1992), stimuliert.

PRES ist eine Weiterentwicklung der External-Neck-Suction (ENS) (Eckberg et al. 1975). ENS erhöht, durch kontinuierlichen Sog, über eine dicht um den Hals gelegte Manschette den transmuralen Druck in der A. Karotis. Die Druckrezeptoren (Barorezeptoren) im Karotissinus werden dadurch erregt. Sichtbar wird dies durch signifikanten Abfall der Herzfrequenz. Auch besteht die Möglichkeit einen positiven Druck aufzubauen und die Rezeptoren damit zu hemmen.

Diese Methode der Barostimulation beinhaltet jedoch keine, für die Versuchsperson nicht zu unterscheidende, Kontrollbedingung. Der Proband

kann herausbekommen, wann seine Rezeptoren stimuliert bzw. gehemmt werden, da die beiden Bedingungen unterschiedlich aversiv sind. Eine doppelblindes Studiendesign ist mit dieser Anordnung nicht zu erreichen. Die Stimulation bzw. Hemmung der Rezeptoren geschieht zudem unabhängig vom Herzzyklus. Die intrinsische Erregung durch die Systole bzw. Diastole kann hier nicht berücksichtigt werden.

Mit PRES ist erstmals eine, durch den Probanden nicht zu differenzierende Kontrollbedingung der Barorezeptorenstimulation verfügbar. PRES verwendet kurze Phasen von Manschettenunter- und Manschettenüberdruck, die zeitlich an den Herzzyklus gekoppelt sind. Besonders stark werden die Barorezeptoren durch einen steilen Druckanstieg aktiviert, da der Differentialanteil der Rezeptoren gegenüber dem Proportionalanteil dominiert (Rau 1992). Ein EKG getriggelter Computer steuert einen Ventilmechanismus, der innerhalb von 20msec Sog- und Druckperioden in der Halsmanschette während bestimmter Phasen des Herzzyklus appliziert (siehe Abbildung 2.1 & 2.2). Die Effektivität

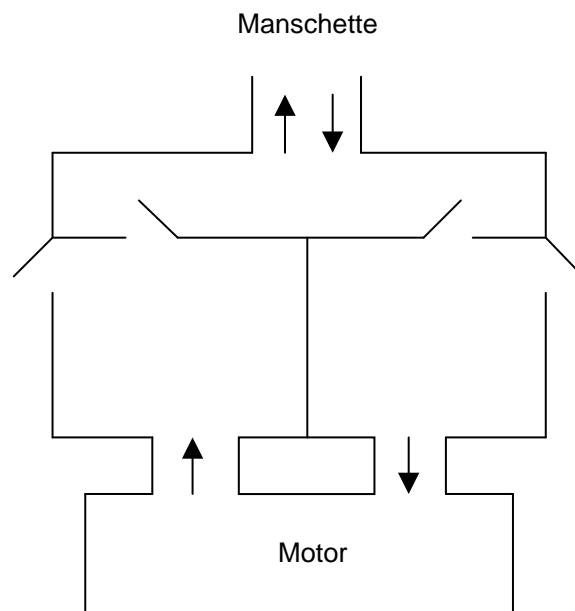


Abb. 2.1. Schematische Darstellung des Ventilklappenmechanismus (nach Rau 1992)

der Barorezeptorenstimulation wird auch bei PRES durch den Herzratenabfall deutlich (Rau, Brody, Droste, Kardos 1993; Kardos, Rau, Greenlee, Droste, Roskamm 1995). Eine Hemmung der Barorezeptoren ist mit dieser Technik nicht möglich.

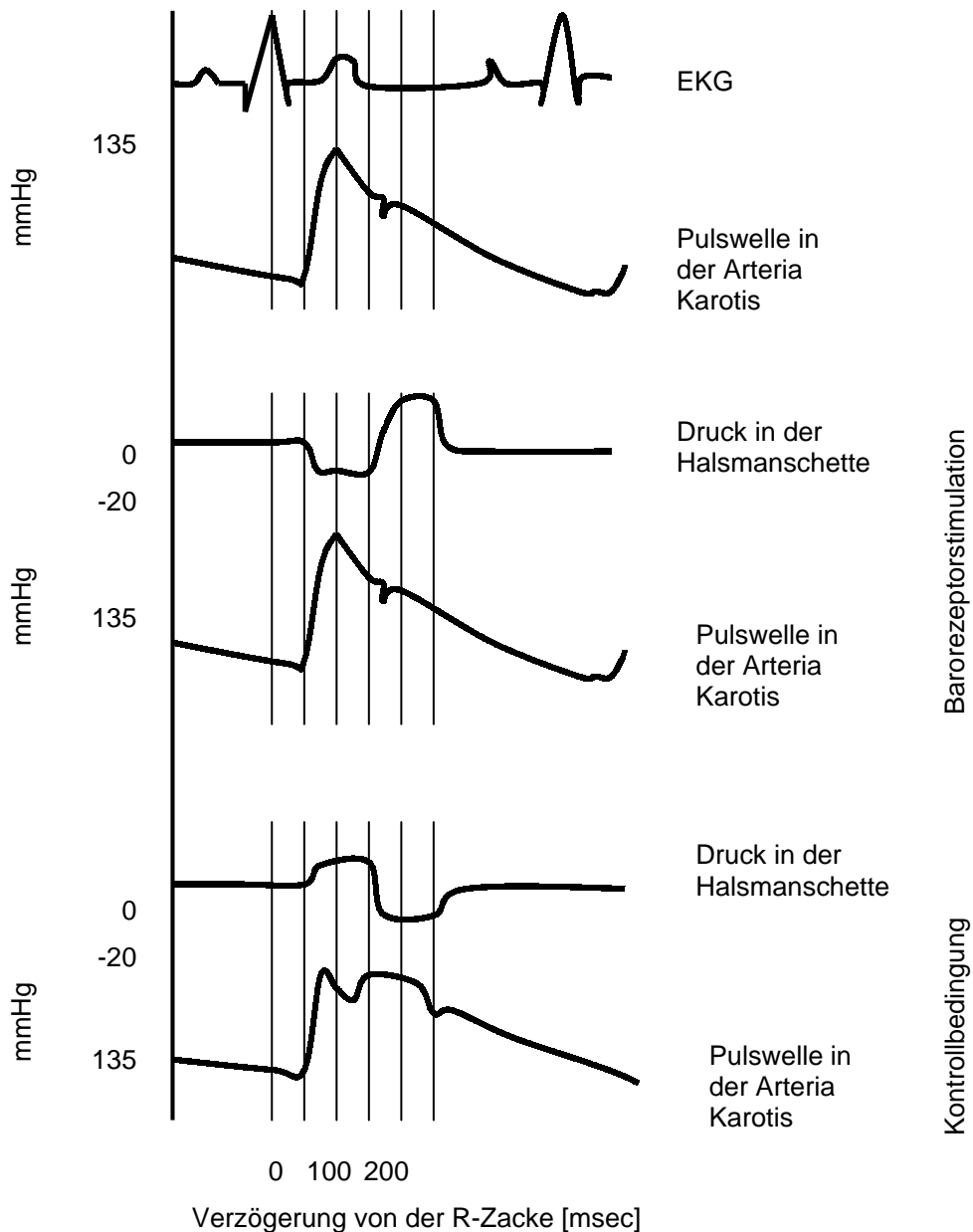


Abb. 2.2: Schema zur zeitlichen Beziehung zwischen dem Herzzyklus, der Karotispulswelle und dem Druck in der Halsmanschette (nach Rau 1992)

Die vorliegende Arbeit verwendete elektrische Schmerzreize während Phasen unterschiedlich starker Aktivierung der Barorezeptoren. Es wurden dabei 5 verschiedene Experimentalbedingungen dargeboten. Der elektrische Schmerzreiz wurde während der beiden PRES-Bedingungen SS (systolisch Saugen) und DS (diastolisch Saugen) zu verschiedenen Zeitpunkten appliziert. Während eines Einzeldurchgangs werden die Barorezeptoren im Karotissinus sechs Sekunden lang mit PRES stimuliert. Eine der unten beschriebenen Bedingungen wird dabei durchlaufen.

Etwa 100 ms nach der R-Zacke im EKG erreicht die Pulswelle den Karotissinus. Wird in diesem Moment gesaugt, bewirkt die systolische Pulswelle durch den aktuell herrschenden Manschettenunterdruck hier eine besonders starke Gefäßdehnung. Es kann daher von einer verstärkten Aktivierung der Barorezeptoren ausgegangen werden. Wird hingegen in der Systole positiver Druck seitens der Manschette ausgeübt, wird die Wirkung der Pulswelle auf den Karotissinus abgeschwächt. Ein positiver Manschettendruck während der Diastole, sollte zu keiner Aktivierung der Barorezeptoren führen. Negativer Umgebungsdruck während der Diastole schließlich, führt zu künstlicher diastolischer Erregung der Rezeptoren.

- **Bedingung 1**

SSSP (systolic suction – systolic pain)

Während der Systole wird in der Manschette ein Unterdruck erzeugt. Der Schmerzreiz wird 100 ms nach der R-Zacke im EKG präsentiert. Dadurch fällt er in die Phase der maximalen Barorezeptorenstimulation. Die postulierte Hypalgesie bei Barostimulation sollte in dieser Situation am größten sein. Für die vorliegende Studie wäre der größte Effekt zwischen Verum und Placebo zu erwarten.

- **Bedingung 2**

SSDP (systolic suction – diastolic pain)

Hier wird der Schmerzreiz in der Diastole bei positivem Manschettendruck präsentiert. Die Barorezeptoren sind gering stimuliert, weshalb keine

Schmerzhemmung erwartet wird. Die pharmakologische Intervention sollte hier den geringsten Effekt zwischen Verum und Placebo aufweisen.

- **Bedingung 3**

DSSP (diastolic suction – systolic pain)

Der Schmerzreiz wird in der Systole bei positivem Manschettendruck appliziert. Die systolische Pulswelle vermag, durch den aktuell herrschenden Manschettenüberdruck, den Karotissinus geringfügiger zu dehnen.

- **Bedingung 4**

DSDP (diastolic suction – diastolic pain)

Der Schmerzreiz wird in der Diastole während negativen Manschettendruck appliziert. Hier wird der Karotissinus während der Diastole künstlich gedehnt.

- **Bedingung 5**

SSNP (systolic suction – no pain)

Diese Bedingung entspricht der Bedingung 1, ohne daß ein Schmerzreiz appliziert wird.

Die Halsmanschette ist aus dünnem, lackiertem Blei; sie kann den verschiedenen Halsgrößen angepaßt werden. Ihr Rand ist mit Schaumstoff verstärkt. Dieser garantiert einen nahezu luftdichten Sitz. Zudem ermöglicht er eine Reduktion der Aversivität. Die Manschette wird von vorne dem Hals angelegt. Dabei reicht sie beiderseits bis etwa zum Kieferwinkel.

Die Probanden lagen bequem mit dem Rücken auf einer Liege. Zur Befestigung der Manschette war ein schwaches Gummiband ausreichend. Ein Staubsaugermotor mit computergesteuertem Ventilkappenmechanismus (siehe Abbildung 2.1), sorgte für die Sog- und Druckintervalle. Ein EKG und ein Kardiotachometer lieferten dem Computer die Daten.

2.4. Ableitungen und Bestimmungen

2.4.1. Blutdruckmessung

Während des 30-minütigen Experiments wurden die Veränderungen des peripheren arteriellen Fingerblutdrucks kontinuierlich aufgezeichnet. Hierfür diente ein Finapres[®] Gerät (Typ Ohmeda 2300). Diese Art der Blutdruckmessung beruht auf dem Prinzip der „entlasteten Gefäßwand“ (unloaded vascular wall) (Marey (1878)). Die Gefäßlast der Arterie entsteht durch den arteriellen Mitteldruck. Sie stellt das Blutvolumen dar, welches die Arterienwand vom Normalzustand (unloaded vascular wall) in einen gedehnten Zustand versetzt. Durch Gegendruck von außen kann das Blutvolumen in dem entsprechenden Gefäßabschnitt bewegt werden. Die Blutmenge bei nicht gedehnter Arterie kann so bestimmt werden. Marey bezeichnet den nicht gedehnten Zustand der Arterie als Entlastung (unloading). Um die Entlastung willkürlich herzustellen, bedarf es eines Gegendruckes von außen. Dieser Gegendruck entspricht dem intraarteriellen Druck. Er kann über ein Manometer bestimmt werden.

Diese Methode der Blutdruckmessung wurde erneut aufgegriffen, entscheidend erweitert (Penaz 1973)) und validiert (Wesseling, Settels, de Witt 1986)). Hier erfolgt die Blutdruckmessung über die photoelektrische Erfassung der Pulsvolumenamplitude am Finger. Ein Plethysmograph wird um den Finger gelegt. Er besteht aus einer aufblasbaren Manschette. Innerhalb davon befindet sich eine Infrarotlichtquelle. Gegenüber derselben ist eine Photoelektrode eingebaut. Die Fingermanschette wird aufgepumpt und bestimmt das arterielle Volumen bei Entlastung. In dem Gefäß befindet sich jetzt das arterielle Blutvolumen bei nicht gedehnter Gefäßwand. Dieses dient als Referenzwert. Wird der intraarterielle Druck vergrößert, fließt mehr Blut in die Arterien. Die Photoelektrode empfängt ein abgeschwächtes Lichtsignal. Computergestützt wird der Manschettendruck angepaßt. Somit folgt der Druck der Fingermanschette den intraarteriellen Druckänderungen.

Die Blutdruckmanschette wurde den Probanden um den linken Mittelfinger gelegt. Die dauerhafte Druckerhöhung um den Finger schränkt den venösen Rückstrom ein. Um diesen nicht über die ganze Versuchsdurchführung zu unterbinden, senkte sich der Manschettendruck alle 10 Minuten automatisch ab. Anschließend wurde wie beschrieben weiter gemessen. Da nur die Blutdruckschwankungen von Interesse waren, fand keine Bestimmung absoluter Blutdruckwerte statt.

Bei der Auswertung der aufgezeichneten Daten wurde ein starker Artefakt festgestellt, der zu einer Signalüberlagerung führte. Eine Auswertung der Blutdruckveränderung wurde dadurch vereitelt. Es ist zu vermuten, daß die Barorezeptorenmanipulation als Störsignal wirkte und dadurch eine Aufzeichnung der Daten verhinderte.

2.4.2. Elektrophysiologische Ableitungen

2.4.2.1. EKG

Die kontinuierliche Aufzeichnung der Herzfrequenz erfolgte über ein unstandardisiertes EKG. Dies diente der Triggerung des Computers und machte die Stimulation der Barorezeptoren deutlich. Um eine eindeutige R-Zacke zu erhalten, klebte eine Elektrode über der rechten Clavicula, die andere unter dem linken Rippenbogen. Die durch den Bandpass-Verstärker empfangenen EKG-Daten, wurden an einen Kardiotachometer gesandt, der sie an den PC weiterleitete.

2.4.2.2. EMG

Über dem Musculus biceps femoris wurde ein Elektromyogramm abgeleitet. Auch in diesem Fall fanden Ag/AgCl-Oberflächenelektroden Verwendung. Ihr Abstand voneinander betrug mindestens 5 cm. Die Erdung erfolgte über eine Elektrode am lateralen Unterschenkel. Die Haut unter den Elektroden wurde mit einer aufrauenden Paste präpariert. Diese konnte dadurch den elektrischen Widerstand herabsetzen und machte eine geringere elektrische Reizung notwendig.

Verstärkt über einen Bandpass Verstärker und digitalisiert durch die A/D Wandlerkarte (Abtastrate 1000 Hz), gelangten die Daten zur Auswertung in den Computer. Unterhalb 90 Hz und oberhalb 1 kHz erfolgte keine Aufzeichnung des Signals. Über eine Integration stellte sich das Signal als Fläche unter der Kurve dar.

2.4.2.3. EEG

Die Ableitung eines EEGs erfolgte über FZ, CZ und PZ. Hiermit konnten evozierte Potentiale abgeleitet werden. Die Verstärkung der Signale geschah über einen Coulbourn Verstärker Modell V75-04. Eine Referenzelektrode für alle Punkte befand sich über dem linken Mastoid. Die Einspeisung in den Rechner erfolgte mittels einer A/D-Wandler Karte.

Auch hier führten die erhaltenen Daten zu keinem auswertbaren Ergebnis. Die PRES-Manschettenaktivität am Hals hatte vermutlich eine Überlagerung des schwachen EEG-Signals zufolge und führte zu einer entsprechenden Beeinflussung der aufgezeichneten Ströme.

2.4.2.4. EOG

Ein EOG wurde unter Verwendung von Ag/AgCl-Oberflächenelektroden abgeleitet. Die Elektroden klebten supra- und infraorbital und registrierten vertikale Augenbewegungen. Die Signale wurden auch hier verstärkt und digitalisiert der Festplatte des Computers zugeführt.

Da das EEG nicht ausgewertet werden konnte, wurde eine Interpretation des EOGs ebenfalls hinfällig.

2.4.3. Polysynaptischer Fremdreflex

Zur Auslösung des polysynaptischen Fremdreflexes, wurde am linken Malleolus lateralis der Nervus Suralis mit bis zu 10mA über 2 Elektroden stimuliert. Die Ableitung der Reflexantwort erfolgte über dem ipsilateralen Musculus biceps femoris. Um eine ableitbare EMG-Antwort zu erhalten, bedurfte es unterschiedlicher Reizstärken. Einige Probanden reagierten schon auf 2mA adäquat, andere brauchten anfangs bereits > 6mA und bei 5 Probanden war der Reflex überhaupt nicht auszulösen. Allen gemeinsam war die Adaptation des Reflexes auf den Stimulus, so daß während der 125 Durchgänge die Stimulationsintensität immer wieder erhöht werden mußte. Bei den letzten 15 Durchgängen erhielten daher fast alle Probanden die maximalen Stimuli (10mA).

2.5. Versuchsdurchführung

2.5.1. Versuchsaufbau

Die Untersuchungen mit Dexamethason begannen am Vorabend des Experiments mit der Einnahme der verabreichten Tablette. Das Medikament (bzw. Placebo) hatten die Probanden rechtzeitig erhalten. Sie wurden eindringlich angewiesen, es um 23 Uhr einzunehmen. Eine Kontrolle fand dabei nicht statt. Erst durch die pharmakologische Untersuchung, konnte die Einnahme bestätigt werden.

Der Proband lag entspannt auf einer Liege, die Arme neben dem Körper, den Kopf durch ein Kissen unterstützt. Er bekam eine Venenverweilkanüle (1,3 x 45 mm) in eine Armvene des linken Armes gelegt. Über diese konnte der Versuchsperson Blut abgenommen- und Naloxon bzw. Placebo infundiert werden. Um ein Verschließen der Kanüle zu verhindern, wurde eine Infusion mit 0,9-prozentiger Kochsalzlösung angeschlossen (100 ml pro Stunde).

10 Minuten nach dem Anlegen der Venenverweilkanüle, fand eine Abnahme von 2ml Blut statt. Dieses wurde anschließend verworfen. Eine infusionsbedingte Verdünnung des Blutes konnte damit ausgeschlossen werden. Anschließend wurden 7,5 ml EDTA-Blut entnommen. Dieser Vorgang wiederholte sich noch zwei mal vor Beginn der Barorezeptorenstimulation im Abstand von jeweils 10 Minuten. Der Naloxonversuch verlangte eine weitere Abnahme nach dem 63. und eine nach dem letzten Durchgang.

Die EDTA Abnahmeröhrchen befanden sich vor der Verwendung in Eiswasser. Direkt nach der Blutabnahme wurden sie gekühlt zur Zentrifugation ins Labor gebracht. Von der Abnahme bis zum Zentrifugieren der selben verging weniger als drei Minuten. Anschließend wurde das Plasma abpipettiert und auf -80° C eingefroren. Die Laborbestimmungen konnten dann zu einem späteren Zeitpunkt für alle Proben gleichzeitig erfolgen.

Die Methode der Hormonbestimmung der HPA-Achse (Hypothalamus, Hypophyse, Nebenniere) erfolgte nach Rücksprache mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München (Arbeitsgruppe Prof. Holsboer). Dort wurde uns

geraten, mehrere Messungen als Ruhewerte zunächst zu bestimmen und den niedrigsten Wert unmittelbar vor kontrollierter Stimulation (Belastung) als basalen Ausgangswert zu verwenden. Aus der Literatur ist bekannt, daß Aktivierung und Streß, wie z.B. das Legen einer Kanüle und die damit verbundene Schmerzsensation, zu zeitweilig erhöhten Werten der HPA-Achsenhormone führt (Droste, Greenlee, Schreck, Roskamm 1991). Erst nach einer längeren Ruhepause ist es möglich, wieder normale Werte zu messen, die dann als Referenzwert Verwendung finden können.

Aus dem Plasma wurde ACTH, Cortisol und Betaendorphin bestimmt. Die Blockade des endogenen Opiatsystems erfolgte einerseits durch die Gabe des Opiatantagonisten Naloxon. Naloxon besetzt die Opiatrezeptoren und verhindert deren Stimulation durch Agonisten. In einer getrennten Experimentalsitzung wurde, durch Gabe des Glukokortikoids Dexamethason, die Ausschüttung von Endorphinen supprimiert (Suppression des hypothalamischen Vorläuferpeptids Proopiomelanocortin [POMC]).

EEG, EOG, EKG, EMG, Finapres[®], die Reizelektroden und die Halsmanschette wurden angelegt und der Proband bekam die Anweisung, mit der freien rechten Hand den Schieberegler zu bedienen. Mit diesem sollte er jeweils die empfundene Intensität des Schmerzreizes subjektiv einschätzen. Anschließend wurde er aufgefordert, den eingestellten Wert über einen Druckknopf zu bestätigen. Die Verstärker, der Computer und die anderen Geräte waren auf einem Wagen hinter dem Kopf der Versuchsperson aufgestellt.

2.5.2. Versuchsablauf

Vor Beginn des Experiments, hatte der Proband eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen (siehe 7.2.1.). Es folgte die Blutentnahme. Jetzt wurden die Oberflächenelektroden, die Manschette und das Blutdruckmeßgerät angelegt. Probedurchläufe machten den Probanden mit dem Ablauf vertraut. Anschließend wurde gemeinsam mit ihm eine angemessene Reizstärke festgelegt. Maßgebend hierbei war die Reflexantwort und die Compliance der

Probanden. Blieb die muskuläre Antwort aus, war es notwendig, den Reiz zu erhöhen. Es gab 5 Probanden, bei denen auch bei maximaler Stromstärke kein Reflex auszulösen war. Sie wurden daraufhin von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. In der Statistik fanden sie keine Berücksichtigung.

Jetzt startete das Experiment, welches ohne Unterbrechung etwa 30 Minuten dauerte. Der Proband hatte jederzeit die Möglichkeit, den Versuch zu stoppen, eine Pause zu verlangen bzw. das Experiment abubrechen. Ein Flußdiagramm zum Versuchsablauf findet sich in Abbildung 2.3..

Anschließend sah sich der Versuchsleiter die aufgezeichneten Durchgänge an. Die jeweilige Stimulationsbedingung wurde dabei ausgeblendet. Der Versuchsleiter konnte demnach nicht sehen, welche Bedingung bei der Betrachtung einer Reflexantwort vorlag. Durchgänge, in denen keine sichtbare Reflexamplitude festzustellen war, wurden herausgenommen. Die so erhaltenen Werte konnten computergesteuert auf die jeweiligen Reflexmaxima hin untersucht werden.

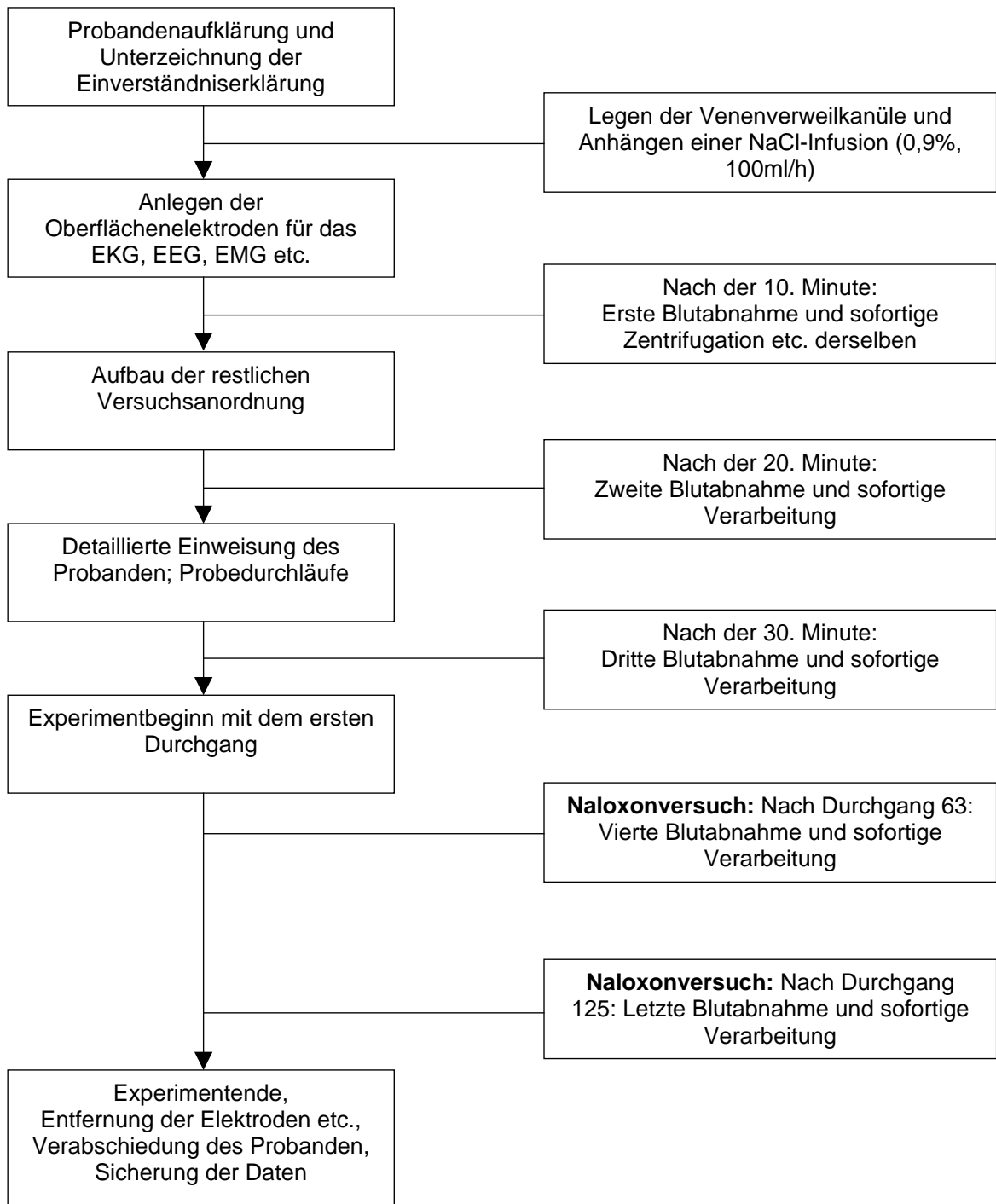


Abb. 2.3: Diagramm zum Versuchsablauf

2.5.3. Einzeldurchgang

Schon vor dem eigentlichen Experiment wurde die Herzfrequenz über 20 Sekunden aufgezeichnet und der Mittelwert berechnet. Dieser Wert diente dem Computer als Grundlage für die Berechnung der Druckintervalle der Manschette. Da die Herzfrequenz während des Experiments variierte, erfolgte vor jedem weiteren Durchgang eine drei Sekunden dauernde Aufzeichnung der aktuellen Herzfrequenz (Baseline). Jetzt begann das jeweils 6 Sekunden dauernde PRES-Intervall. Nach drei oder vier Herzschlägen wurde der Schmerzreiz appliziert. Anschließend registrierte der Computer zwei Sekunden lang die Herzfrequenz (Postbaseline). Es ertönte nun ein Dreiklang. Die Versuchsperson mußte jetzt den empfundenen Schmerz auf dem Schieberegler anzeigen. Neben dem Regler war ein Schalter angebracht. Durch Druck auf den selben bestätigte der Proband den eingestellten Wert. Erst dadurch wurde der nächste Zyklus ermöglicht. Ein kompletter Einzeldurchgang dauerte somit ca. 15 Sekunden (Abbildung 2.4.).

Der Monitor zeigte nun die Ergebnisse des *vergangen* Durchganges an. Für den Versuchsleiter war somit eine Kontrolle über eventuelle formale Fehler gegeben. Er konnte den Versuch unterbrechen und die Manschette justieren, Elektroden neu kleben etc.

Weder der Proband, noch der Versuchsleiter wußten, welche aktuelle Bedingung vorlag. Um eine Unterscheidung des jeweiligen Durchganges anhand der Reihenfolge der Saug- bzw. Druckapplikation zu vereiteln, startete *jeder* Durchgang mit Manschettenunterdruck.

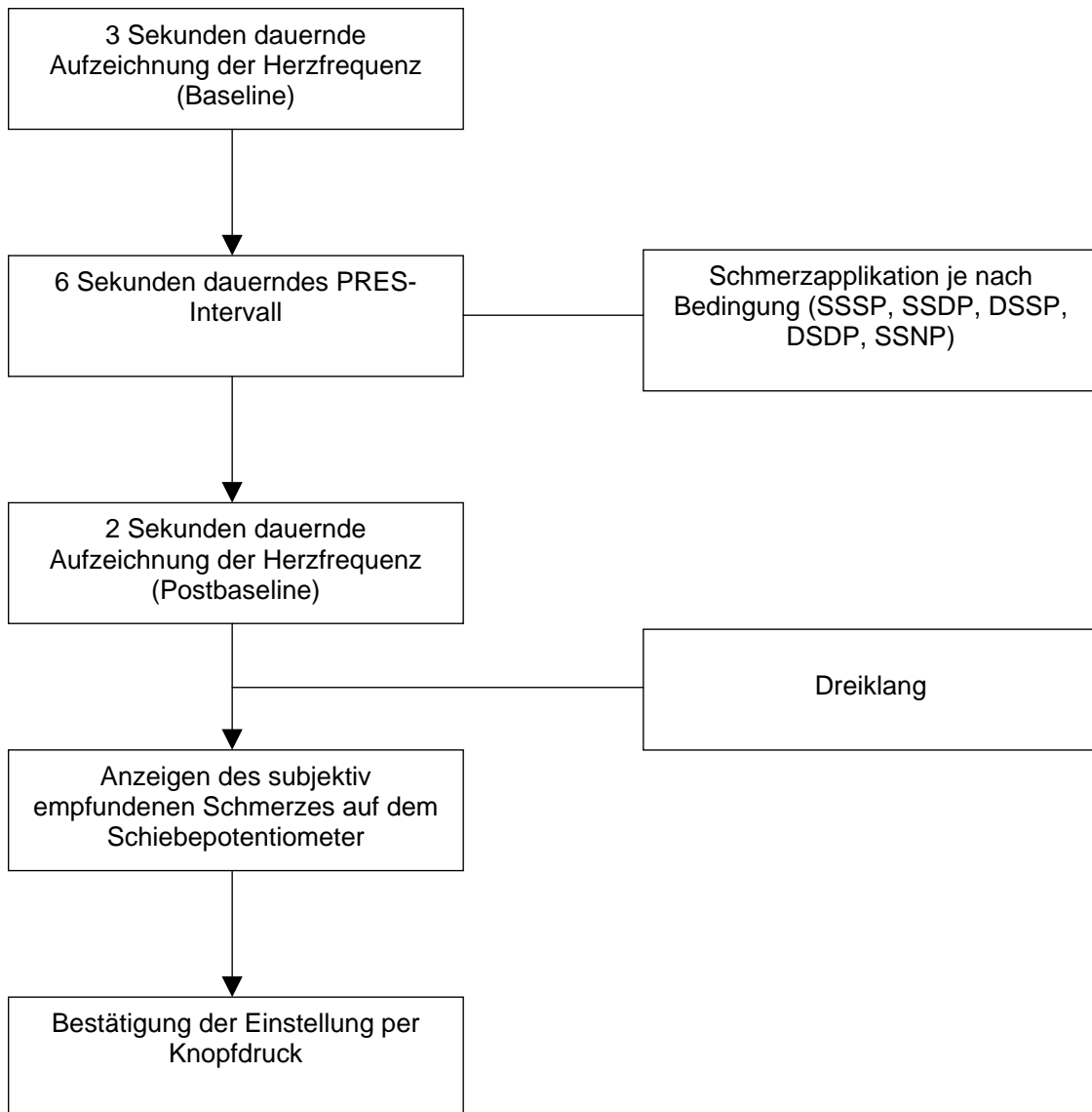


Abb. 2.4: Flußdiagramm über einen Einzeldurchgang

2.5.4. Geräte

Für die Probandenuntersuchung wurden die folgenden Geräte verwendet:

Barorezeptoren Stimulation	PRES-Anordnung (Rau et al. 1992) bestehend aus einem PC-gesteuerten Staubsaugermotor, einem Ventilkappenmechanismus und einer Saugmanschette.
Blutdruck	Finapres [®] Typ Ohmeda 2300
Elektrostimulator	Universität Konstanz - Abteilung Elektrotechnik; +/- 100 Volt, 0-10 mA
EKG	Coulbourn Instruments LABLINC V Dual Comparator Model V21-C10, Isolated Bioamplifier with Bandpass Filter Model V75-04
EEG	Coulbourn Instruments LABLINC V; (3x) Isolated Bioamplifier with Bandpass Filter Model V75-04
EMG	Coulbourn Instruments LABLINC V; Isolated Bioamplifier with Bandpass Filter Model V75-04 Multi-Function Integrator Model V76-23
EOG	Coulbourn Instruments LABLINC V; Isolated Bioamplifier with Bandpass Filter Model V75-04
Computer	486 DX, 33 MHz; Datenerfassung über A/D-Wandlertarte
Software	programmiert in ASYST [®]
Schiebepotentiometer	Konstruktion des Instituts für medizinische Psychologie, Universität Tübingen
Statistik	ANOVA mit den Faktoren Medikamentenklasse (Placebo vs. Verum) und Medikament (Dexamethason vs. Naloxon)

Für die Plasmauntersuchungen wurden die folgenden Kit verwendet:

Kortisol	TDx/TDxFLx Cortisol Assay, ABBOTT GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Bundesrepublik Deutschland
ACTH	ACTH 65T Kit Catalog # 40-2194, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA 92675
Betaendorphin	Radioisotopic Assay β -Endorphin 36B-6060, Kit Catalog # 40-6060, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA 92675

2.5.5. Pharmaka

Die Supprimierung der Endorphinausschüttung und die Blockade der Endorphinrezeptoren erfolgte durch unten genannte Pharmaka:

- Naloxon 0,4 mg Ampulle (Curamed Pharma GmbH, Karlsruhe, Bundesrepublik Deutschland)
- Fortecortin[®] 8 mg Tabletten (Merck KGaA, Darmstadt, Bundesrepublik Deutschland)
- Fortecortin[®] Placebo Tabletten (Merck KGaA, Darmstadt, Bundesrepublik Deutschland)

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Probanden

Es wurden die Daten von 12 männlichen, normotonen Probanden im Alter von 20 bis 32 Jahren ausgewertet. Jeder dieser Teilnehmer nahm an allen Versuchen teil. Die erste Laborsitzung beinhaltete das Ausfüllen eines Fragebogens (siehe 7.2.2.). Einige der Fragen wurden zur Beschreibung der Stichprobe ausgewertet. Sie werden in Tabelle 3.1 zusammengefaßt.

		Mittelwert	Standardabweichung
Alter	(Jahre)	26,6	3,5
Größe	(cm)	178,5	7,4
Gewicht	(kg)	69,5	6,2
Sport	(Stunden/Woche)	6,1	3,5
Streß	(Skala 1-10)	4,6	1,8
Alkohol	(Bieräquivalente/Woche)	4,1	3,1
Rauchen	(Zigaretten/Tag)	3,4	4,5

Tabelle 3.1

Die Probanden waren jung, hatten eine durchschnittliche Körpergröße und auch ihr jeweiliges Gewicht wich nicht von der Norm ab. Die hohe Standardabweichung für den Zigarettenkonsum erklärt sich dadurch, daß die überwiegende Anzahl der Probanden keine Zigaretten rauchte.

3.2. Muskuläre Reflexantwort bei Schmerzapplikation unter Barostimulation

Um die Ergebnisse der muskulären Reflexantwort der einzelnen Probanden vergleichbar zu machen, wurden die erhaltenen EMG-Maxima der Bedingung SSSP mittels z-Transformation normiert. Für jede Sitzung ergab es einen z-Wert. Die Bedingung, in welcher der Schmerzreiz während der maximalen Barostimulation appliziert wird, ist SSSP (systolic suction systolic pain). Die z-Werte für SSSP wurden für jede Versuchsperson wie folgt ermittelt:

$$Z_{sssp} = \frac{SSSP - \bar{x}}{S}$$

Dabei gilt:

- SSSP ist die durchschnittliche EMG Amplitude bei der Experimentalbedingung systolic suction systolic pain.
- \bar{x} ist das arithmetische Mittel der Durchschnittswerte der Experimentalbedingungen SSSP, SSDP, DSSP und DSDP einer Sitzung.
- S ist die Standardabweichung der EMG-Werte aller Experimentalbedingungen

Die so erhaltenen z-Werte stellen die abhängige Variable in der Varianzanalyse dar. Sie hat die Meßwiederholungsfaktoren Medikament (Dexamethason versus Naloxon), Bedingung (Verum versus Placebo) und die Interaktion dieser beiden Faktoren.

3.2.1. Ausmaß der Hemmung der muskulären Reflexantwort in Abhängigkeit von Placebo/Verum

Um zu untersuchen, ob die Gabe der Medikamente (Dexamethason/Naloxon) einen signifikanten Effekt auf das Ausmaß der Reflexhemmung hatte, wurden die Ergebnisse der Placebobedingung gegenübergestellt. Hier wurde deutlich, daß die Medikamentengabe keinen signifikanten Effekt auf die Stärke der Hemmung der muskulären Reflexantwort ausübte ($F(1,11)=.222$; $P=0,6466$) (Abb. 3.1). Die Blockade des endogenen Opiatsystems hatte demnach keine signifikante Wirkung auf die barorezeptorenmodulierte Schmerzhemmung.

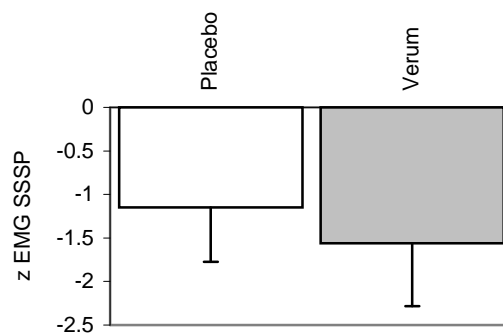


Abb. 3.1: Darstellung der Reflexhemmung in Abhängigkeit von der Medikamentengabe (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.2.2. Ausmaß der muskulären Reflexhemmung durch die Gabe von Dexamethason/Placebo

In Kapitel 3.2.1. wurde deutlich, daß die Gabe von Verum gegenüber Placebo keinen signifikanten Effekt auf die barorezeptorenabhängige Schmerzmodulation hatte. Hier wurde beobachtet, ob die selektiven Daten für Dexamethason ein anderes Ergebnis zur Folge hatten. Die Auswertung ergab auch in diesem Fall keine signifikante Wirkung auf das Ausmaß der Hemmung der EMG-Antwort ($F(1,11)=.720$; $P=0,4115$) (Abb. 3.2). Die barorezeptorenabhängige Antinozizeption unter Dexamethason, hatte demnach keine nachweisbare Wirkung auf die muskuläre Reflexantwort.

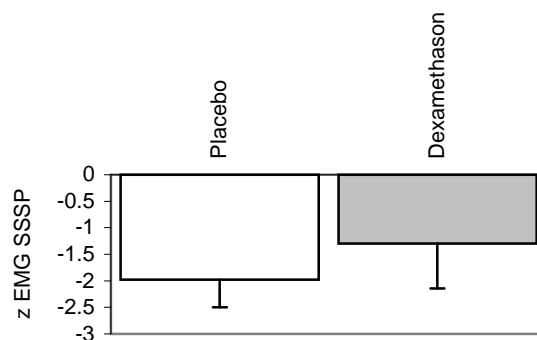


Abb. 3.2: Darstellung der Reflexhemmung in Abhängigkeit von der Dexamethasongabe (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.2.3. Ausmaß der Hemmung des Fluchreflex durch den Einfluß von Naloxon/Placebo

Das Ausmaß der Hemmung der muskulären Reflexantwort durch die Gabe von Naloxon wurde an dieser Stelle untersucht. Die Auswertung der erhaltenen Daten für Naloxon/Placebo ergab dabei ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf die barorezeptorenabhängige Schmerzmodulation ($F(1,11)=1.298$; $P=0,2787$) (Abb. 3.3). Die barorezeptorenabhängige Schmerzhemmung unter Naloxon, unterschied sich nicht nachweisbar von derjenigen unter Placebo.

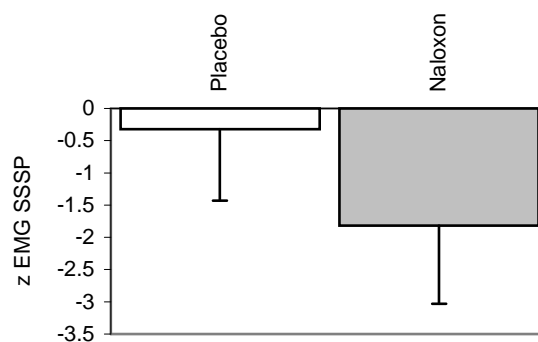


Abb. 3.3: Ausmaß der Reflexhemmung in Abhängigkeit von der Naloxongabe (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.2.4. Ausmaß der Hemmung der muskulären Reflexantwort in Abhängigkeit von Placebo/Verum und Medikamentenklasse

Um zu untersuchen, ob sich die barorezeptorenabhängige Hemmung des Fluchreflexes unter Naloxon signifikant von derjenigen unter Dexamethason unterschied, wurde die unten abgebildete Interaktion statistisch ausgewertet. Es zeigte sich dabei, daß die Hemmung des muskulären Reflex unter

Dexamethason und unter Naloxon bei Verum keinen signifikanten Unterschied im Vergleich mit Placebo ergab ($F(1,11)=2.864$; $P=.1187$) (Abb. 3.5).

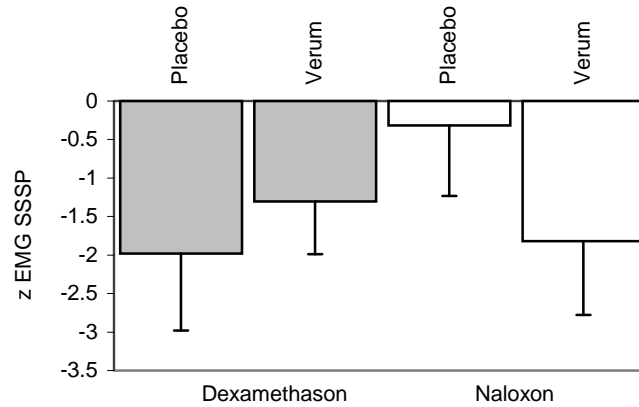


Abb. 3.4: Darstellung der Hemmung der Reflexantwort in Abhängigkeit von Placebo/Verum und Medikamentenklasse (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.3. Ergebnisse für das subjektive Schmerzerleben

Analog zur EMG-Analyse wurden auch die Daten für die subjektiven Schmerzangaben z-transformiert. Somit wurde auch hier die Bedingung SSSP (Saugen und Schmerzreiz in der Systole) den anderen PRES-Bedingungen gegenübergestellt und damit die Ergebnisse der einzelnen Probanden vergleichbar gemacht.

3.3.1. Ausmaß der Hemmung des subjektiven Schmerzerlebens in Abhängigkeit von Placebo/Verum

Um festzustellen, ob sich die barorezeptorenabhängige Schmerzmodulation unter Medikation nachweislich veränderte, wurde sie der Placebobedingung gegenübergestellt. Es zeigte sich dabei, daß das Ausmaß der subjektiven

Schmerzeinschätzung unter Verum keiner signifikanten Veränderung unterlag ($F(1,11)=.004$; $P=.9520$) (Abb. 3.6). Das bedeutet, daß die Minderung des empfundenen Schmerzes unter Verum nicht signifikant anders ausfiel als diejenige unter Placebo.

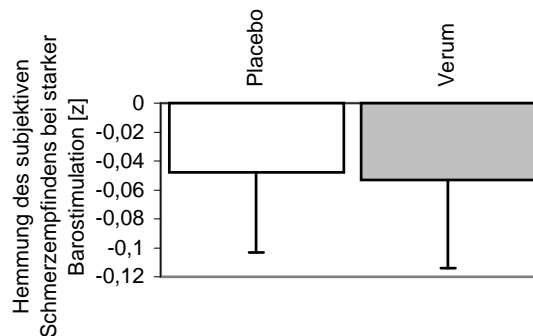


Abb. 3.5: Darstellung der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens abhängig von Placebo/Verum (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.3.2. Ausmaß der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens unter dem Einfluß von Dexamethason/Placebo

Die Daten für Naloxon und Dexamethason führten gemeinsam zu keinem signifikanten Ergebnis (Kapitel 3.3.1.). Hier sollte nun überprüft werden, ob die erhaltenen Ergebnisse für Dexamethason einzeln, ein anderes Resultat sichtbar machen. Dabei wurde deutlich, daß auch hier die Hemmung der subjektiven Schmerzangabe keinen signifikanten Unterschied zu Placebo ergab ($F(1,11)=3.488$; $P=.0914$) (Abb. 3.7).

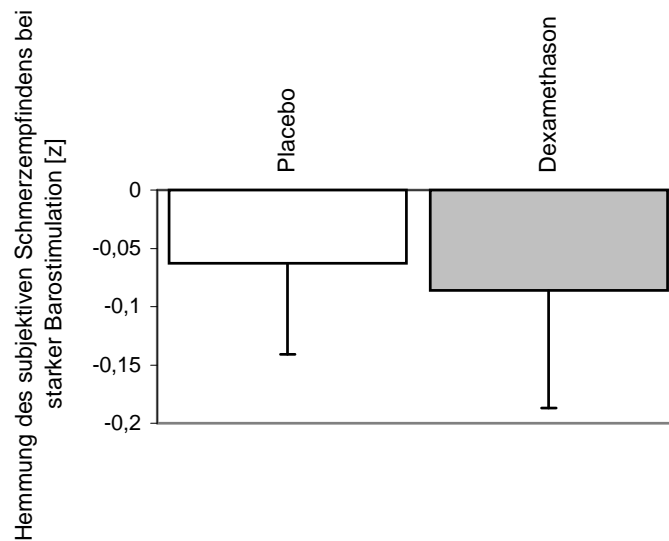


Abb. 3.6: Darstellung der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens abhängig von Placebo/Dexamethason (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.3.3. Hemmung der barorezeptorabhängigen Schmerzmodulation in Abhängigkeit von Naloxon/Placebo

Auch für die Darstellung der Naloxonergebnisse, konnte kein signifikanter Effekt auf das Ausmaß der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens gefunden werden ($F(1,11)=1.298$; $P=.2787$) (Abb. 3.8). Das bedeutet, daß die Versuchspersonen unter Naloxon keine unterschiedliche Schmerzhemmung erfuhren als unter Placebo.

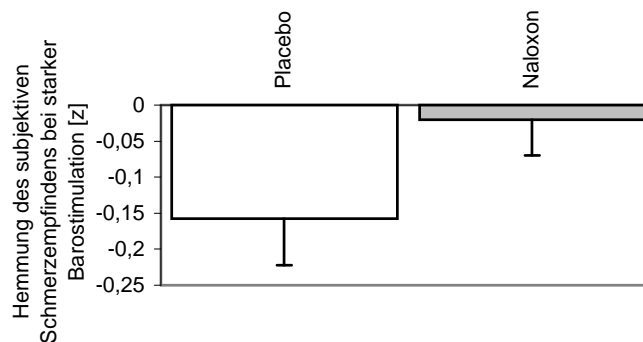


Abb. 3.7: Ausmaß der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens in Abhängigkeit von Placebo/Naloxon (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.3.4. Einfluß der Medikation auf die barorezeptorenabhängige Schmerzmodulation

Hatten die verwendeten Medikamente einen unterschiedlichen Einfluß auf die barorezeptorenabhängige subjektive Schmerzhemmung? Um diese Frage zu klären, wurden die erhaltenen Ergebnisse von Naloxon und Dexamethason einander gegenübergestellt. Für den Faktor Medikamentenklasse ergab sich dabei kein signifikanter Effekt auf die Reduktion der subjektiven Schmerzwahrnehmung ($F(1,11)=2.599$; $P=.1380$) (Abb. 3.9). Die Probanden werteten die barorezeptorenabhängige Hemmung der Schmerzreize unter Dexamethason nicht signifikant anders als unter Naloxon.

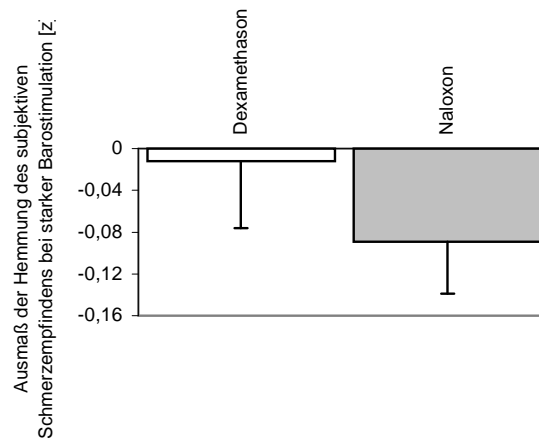


Abb. 3.8: Darstellung der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens in Abhängigkeit von der Medikamentenklasse (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.3.5. Ausmaß der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens in Abhängigkeit von Dexamethason/Naloxon und Placebo/Verum

Um zu untersuchen, ob unter beiden Medikamenten bei der Gabe von Verum, die barorezeptorenabhängige Antinozizeption verschieden von derjenigen unter Placebo sei, wurde die dargestellte Interaktion berechnet. Es zeigte sich dabei, daß die Schmerzhemmung unter Dexamethason und unter Naloxon bei Verum keinen signifikanten Unterschied im Vergleich mit Placebo ergab ($F(1,11)=3.000$; $P=.1139$) (3.10).

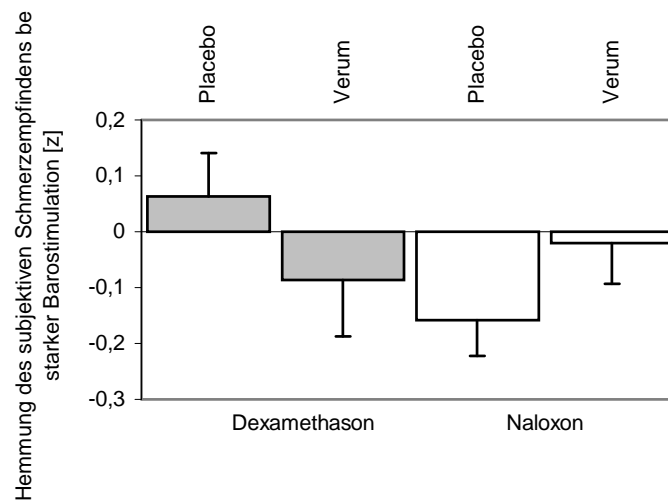


Abb. 3.9: Darstellung des Ausmaß der Hemmung des subjektiven Schmerzempfindens abhängig von Placebo/Verum und Dexamethason/Naloxon (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.4. Weitere Ergebnisse

3.4.1. Effekte auf die Herzfrequenz

3.4.1.1. PRES-Bedingung

Die Barorezeptorenstimulierung (PRES systolisches Saugen, diastolisches Blasen) bewirkte eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz ($F(1,11)=52.767$; $P=.0001$). Abbildung 3.11 zeigt wie sich die Herzfrequenz, über alle Probanden gemittelt, durch die beiden PRES-Bedingungen Systolisch Saugen (PRES SS) und Diastolisch Saugen (PRES DS) unterschied. Das heißt, die Stimulationsbedingung (SS) führte gegenüber der Kontrollbedingung (DS) zu einer signifikant niedrigeren Herzfrequenz.

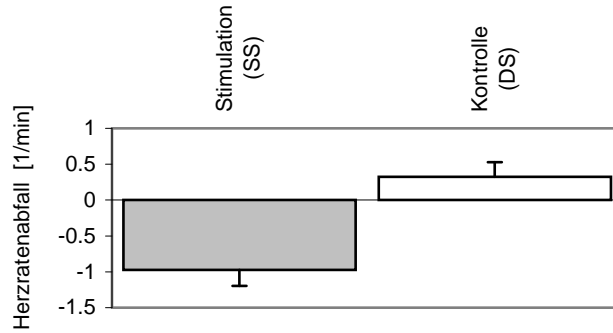


Abb. 3.10: Änderung der Herzfrequenz in Abhängigkeit von der PRES-Bedingung (SS=systolic suction; DS=diastolic suction) (Mittelwert mit Standardfehlerbalken)

3.4.1.2. Herzratenverlauf

Die Verlauf der Herzfrequenz während der Stimulation der Barorezeptoren (PRES SS) und während der Kontrollbedingung (PRES DS) wird in Abbildung 3.12 dargestellt. Deutlich wird die Herzratenaufspaltung unter den beiden PRES-Bedingungen (SS und DS).

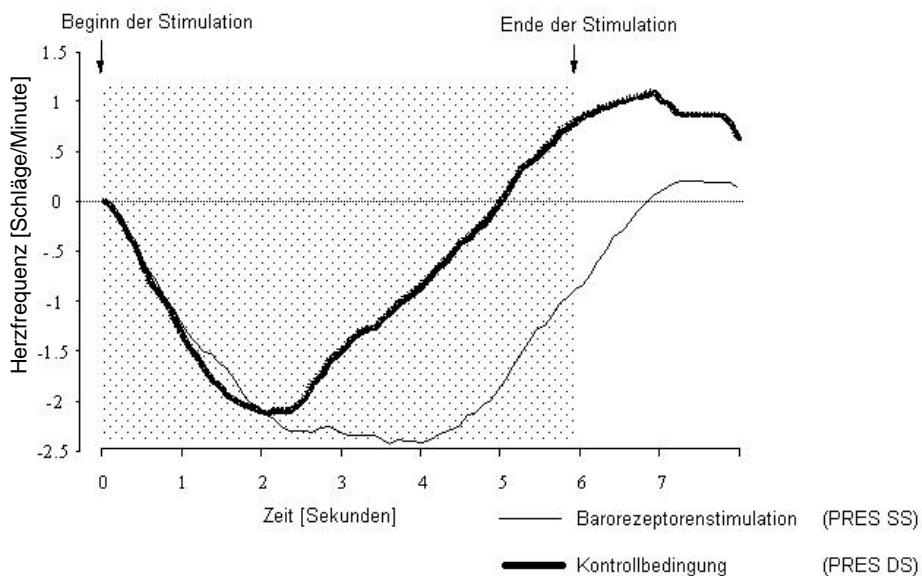


Abb. 3.11: Abhängigkeit der Herzfrequenz von der PRES-Bedingung (SS=systolic suction; DS=diastolic suction)

3.4.1.3. Schmerz

Die Schmerzbedingung (Schmerz in der Systole/Schmerz in der Diastole) beeinflusste den Verlauf der PRES-induzierten Herzratenveränderungen signifikant ($F(1,11)=4.074$; $P=.0468$) (Abb. 3.13).

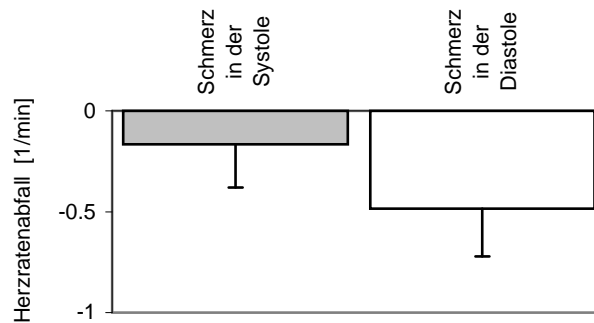


Abb. 3.12: Änderung der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Schmerzapplikation (Mittelwert mit Standardfehlerbalken)

3.4.1.4. Einfluß der Medikation auf die Herzfrequenz

Die Medikamente (Dexamethason/Naloxon) bewirkten keinen signifikanten Effekt auf die Herzfrequenz ($F(1,11)=1.451$; $P=.9907$) (Abb. 3.14). Die Herzfrequenz unter der Gabe von Naloxon unterschied sich demnach nicht signifikant von der Herzfrequenz bei der Gabe von Dexamethason.

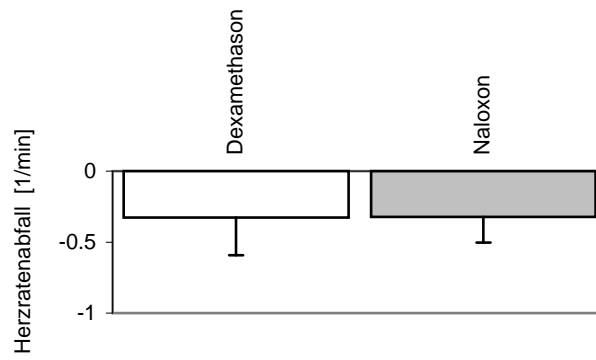


Abb. 3.13: Änderung der Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Medikamentengabe (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5. Pharmakologische Auswertungen

Bei allen Probanden wurden Blutentnahmen zu festgelegten Zeitpunkten durchgeführt (2.5.1.). Mit den erhaltenen Daten sollten die Effekte von Dexamethason und Naloxon auf das Plasmakortisol, das Plasma-ACTH und auf den Plasmabetaendorphinspiegel überprüft werden. Es wurde beispielsweise den Fragen nachgegangen, ob die endogene Endorphinausschüttung durch Dexamethason erfolgreich supprimiert wurde und ob sich der Kortisolwert, nach dem initialen Anstieg beim Legen der Venenverweilkanüle, wieder einem Basalwert näherte.

3.5.1. Effekte von Dexamethason

3.5.1.1. Plasmakortisolspiegel

3.5.1.1.1. Einfluß der Dexamethasongabe auf den Plasmakortisolspiegel

Um festzustellen, ob die Verabreichung von 2mg Dexamethason am Vorabend der Untersuchung eine Suppression des Plasmakortisol hervorrief, wurden die erhaltenen Werte mit der Placebobedingung verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Effekt auf den Blutspiegel von Kortisol ($F(1,11)=98.067$; $P<.0001$) (Abb. 3.15). Der gemessene Spiegel war unter Dexamethason signifikant niedriger, verglichen mit Placebo.

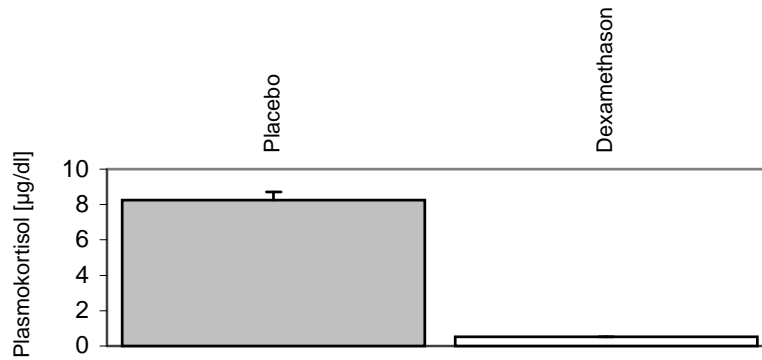


Abb. 3.14: Plasmakortisolspiegel bei der Gabe von Dexamethason im Vergleich zu Placebo (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.1.1.2. Veränderungen des Kortisolspiegels in Abhängigkeit des Abnahmezeitpunktes

Für den Erhalt eines basalen Plasmakortisolwertes als Ausgangswert, fanden vor Versuchsbeginn drei Blutentnahmen statt (siehe auch Kapitel 2.5.1.) Die erhaltenen Werte ergaben dabei eine signifikante Abnahme der Konzentration des Plasmakortisolspiegels ($F(2,20)=19.056$; $P<.0001$) (Abb. 3.16).

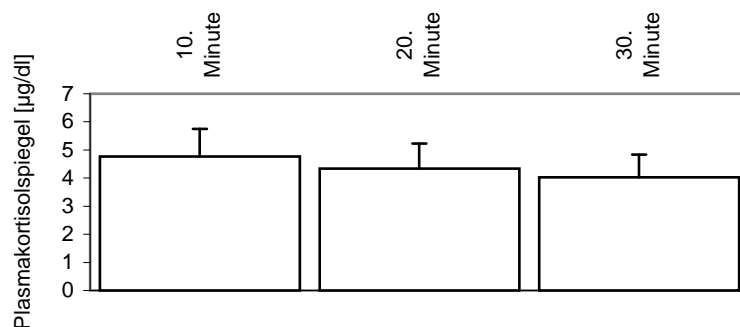


Abb. 3.15: Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.1.1.3. Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason

Um festzustellen, ob sich die Plasmakortisolspiegel zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten unter Dexamethason und Placebo unterschieden, wurden sie einander gegenübergestellt. Die Messungen ließen dabei einen signifikanten Unterschied des Plasmakortisolspiegels erkennen ($F(2,20)=6.140$; $P=.0076$) (Abb. 3.17).

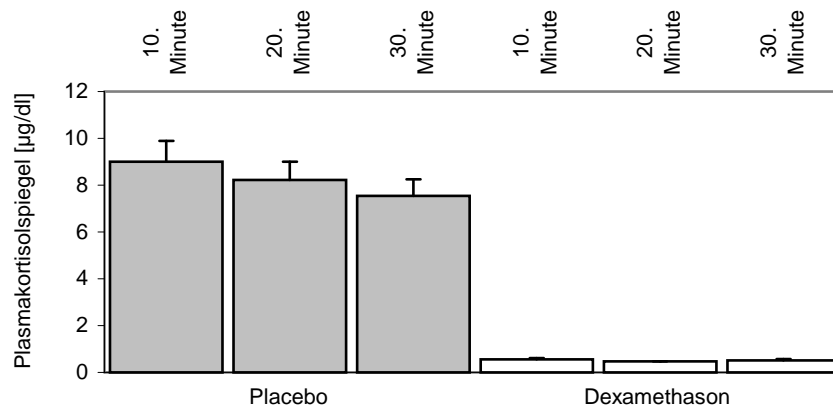


Abb. 3.16: Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo-/Dexamethasongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.1.2. Plasma-ACTH-Spiegel

In den nachfolgenden Abschnitte sollen die Ergebnisse der Messungen des Plasma-ACTH-Spiegels dargestellt werden.

3.5.1.2.1. Einfluß von Dexamethason auf den Plasma-ACTH-Spiegel

Um den Einfluß der Dexamethasonapplikation auf die Konzentration des Plasma-ACTH festzustellen, wurden die Meßergebnisse mit der Placebobedingung verglichen. Es zeigte sich dabei ein signifikanter Effekt auf den Plasma-ACTH-Spiegel ($F(1,11)=166,288$; $P<.0001$) (Abb. 3.18). Die Einnahme von Dexamethason bewirkte demnach eine signifikante ACTH-Suppression. Das bedeutet, daß unter der Gabe von Dexamethason niedrigere Plasma-ACTH-Spiegel als unter Placebo auftraten.

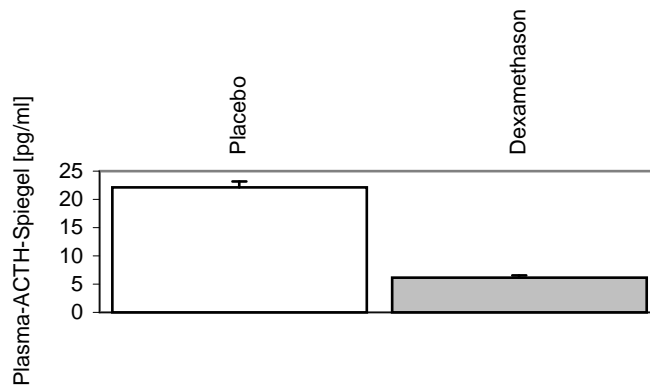


Abb. 3.17: Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit von Placebo/Dexamethason (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.1.2.2. Einfluß des Abnahmezeitpunktes auf die Plasma-ACTH-Konzentration

Um festzustellen, ob der Abnahmezeitpunkt einen Effekt auf den Plasma-ACTH-Spiegel hatte, wurden die Meßergebnisse miteinander verglichen. Für den Abnahmezeitpunkt, zeigte sich dabei ein signifikanter Effekt auf den Plasma-ACTH-Spiegel ($F(2,20)=11.306$; $P=.0004$) (Abb. 3.19). Nach der ersten Messung sank der Plasma-ACTH-Spiegel kontinuierlich.

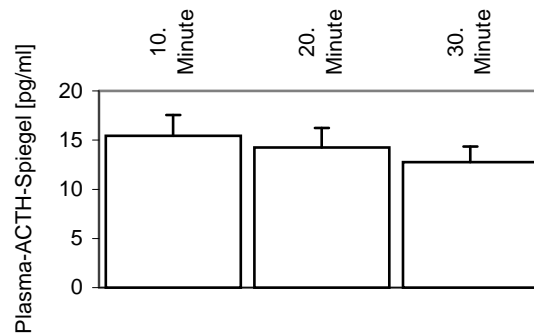


Abb: 3.18: Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.1.2.3. Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason

Um die Frage zu beantworten, ob eine Interaktion zwischen dem Abnahmezeitpunkt und der Placebo- bzw. Dexamethasongabe vorhanden war, wurden die Ergebnisse miteinander verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Effekt auf den Plasma-ACTH-Spiegel ($F(2,20)=6.140$; $P=.0076$) (Abb. 3.20). Die Plasma-ACTH-Spiegel zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten unterschieden sich zwischen Placebo und Dexamethason signifikant.

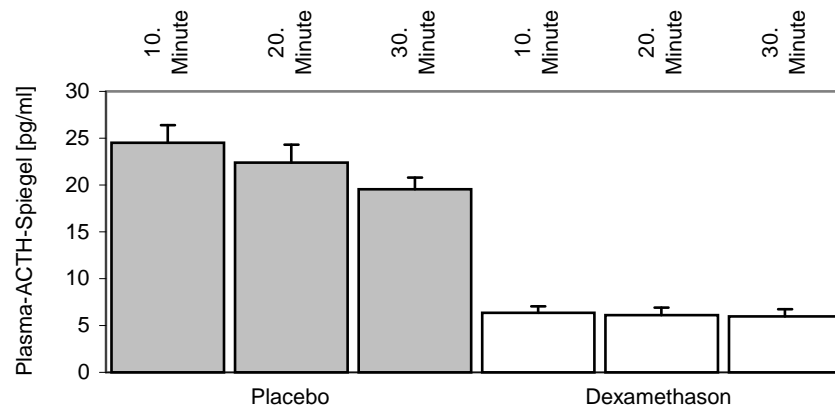


Abb. 3.19: Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo-/Dexamethasongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.1.3. Plasmabetaendorphinspiegel

Die folgenden Kapitel beschäftigen sich mit den Auswirkungen der Dexamethasonapplikation auf den Plasmabetaendorphinspiegel.

3.5.1.3.1. Einfluß von Dexamethason auf den Plasmabetaendorphinspiegel

Der Vergleich der Placebo- mit der Verumbedingung wurde durchgeführt um festzustellen, ob durch die Dexamethasongabe eine Suppression der Endorphinausschüttung stattfand. Es zeigte sich dabei ein signifikanter Effekt auf den Plasmabetaendorphinspiegel ($F(1,11)=74.304$; $P<.0001$) (Abb. 3.21). Die Verabreichung von Dexamethason führte zu einem niedrigeren Plasmabetendorphinspiegel.

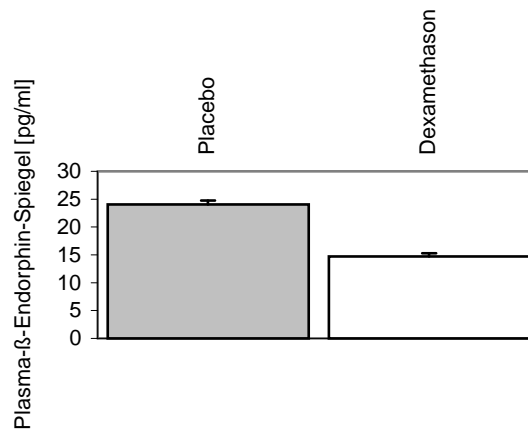


Abb. 3.20: Plasmabetaendorphin bei der Gabe von Dexamethason im Vergleich zu Placebo (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.1.3.2. Einfluß des Abnahmezeitpunktes auf den Plasmabetaendorphinspiegel

Um festzustellen, ob das Legen der Venenverweilkanüle auch zu einem initialen Endorphinanstieg führte, wurden die Werte der verschiedenen Abnahmezeitpunkte miteinander verglichen. Erwartungsgemäß zeigte sich kein signifikanter Effekt auf das Plasmabetaendorphin ($F(2,20)=.806$; $P=.4594$) (Abb. 3.22). Die Blutentnahmen, nach dem Legen der Venenverweilkanüle, wiesen keine signifikant unterschiedlichen Konzentrationen an Betaendorphin auf.

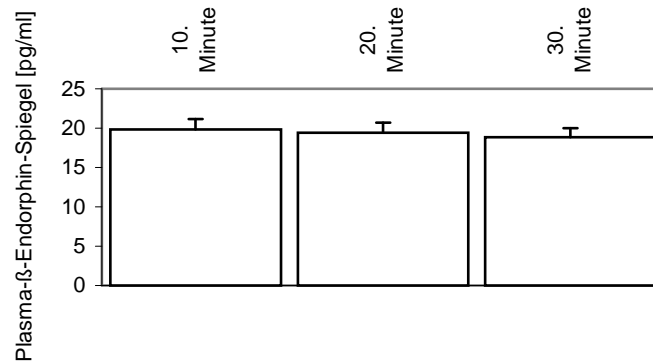


Abb. 3.21: Einfluß des Abnahmezeitpunktes auf den Plasmabetaendorphinspiegel (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.1.3.3. Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason

Für die Beantwortung der Frage, ob eine signifikante Interaktion zwischen der Endorphinkonzentration an den verschiedenen Abnahmezeitpunkten bei Placebo und Dexamethason vorlag, wurden die Ergebnisse miteinander in Beziehung gesetzt. Es ergab sich dabei kein signifikanter Effekt auf das Plasmabetaendorphin ($F(2,20)=.172$; $P=.8428$) (Abb. 3.23). Die Konzentration des Plasmabetaendorphin zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten, unterschied sich zwischen Dexamethason und Placebo nicht signifikant.

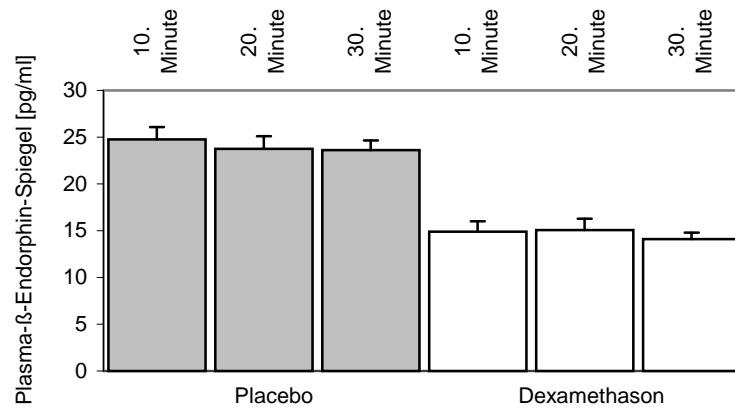


Abb. 3.22: Plasmabetaendorphinspiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo-/Dexamethasongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.2. Effekte von Naloxon

3.5.2.1. Plasmakortisolspiegel

3.5.2.1.1. Einfluß von Naloxon auf den Plasmakortisolspiegel

Es wurde der Frage nachgegangen, ob die Gabe von Naloxon eine Auswirkung auf den Blutspiegel von Kortisol hatte. Dabei fand sich kein signifikanter Einfluß ($F(1,11)=1.755$; $P=.2121$) (Abb. 3.24). Die Gabe von Naloxon hatte demnach keinen Effekt auf den Plasmakortisolspiegel.

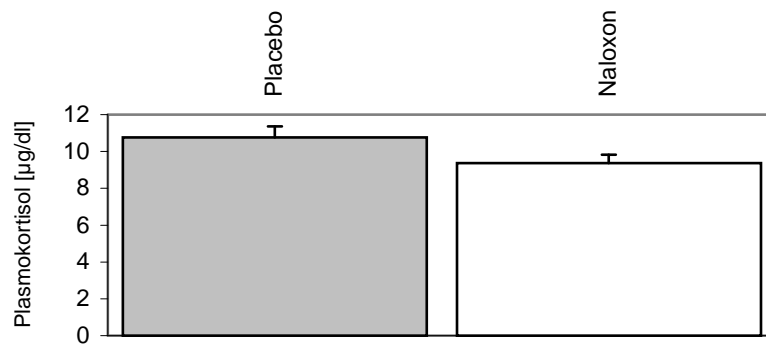


Abb. 3.23: Plasmakortisolspiegel bei der Gabe von Naloxon im Vergleich mit Placebo (dargestellt sind Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.2.1.2. Einfluß des Faktors Abnahmezeitpunkt auf den Plasmakortisolspiegel

Um herauszubekommen, ob der Abnahmezeitpunkt auch bei der Gabe von Naloxon eine Auswirkung auf das Plasmakortisol hatte, wurden die Ergebnisse miteinander verglichen. Hier zeigte sich wieder ein signifikanter Effekt auf den Plasmakortisolspiegel ($F(4,44)=33.698$; $P<.0001$) (Abb. 3.25). Die Blutabnahmen, nach dem Legen der Venenverweilkanüle, unterschieden sich signifikant in ihrer Kortisolkonzentration.

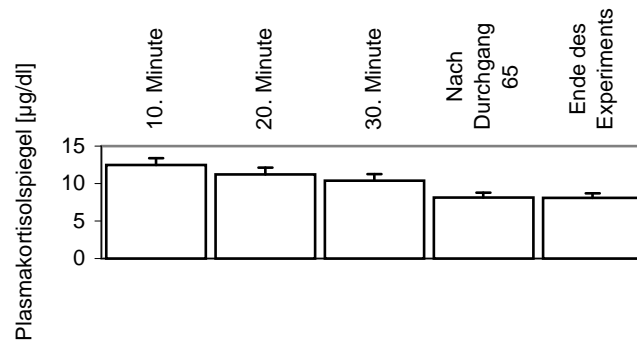


Abb. 3.24: Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.2.1.3. Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon

Es handelte sich hier um die Fragestellung, ob es einen Unterschied für die Ergebnisse des Abnahmezeitpunktes bei der Gabe von Naloxon bzw. Placebo gab. Für diese Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon ergab sich kein signifikanter Effekt auf den Plasmakortisolspiegel ($F(4,44)=.477$; $P=.7521$) (Abb. 3.26). Die Plasmakortisolspiegel zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten, unterschieden sich zwischen Placebo und Naloxon nicht signifikant.

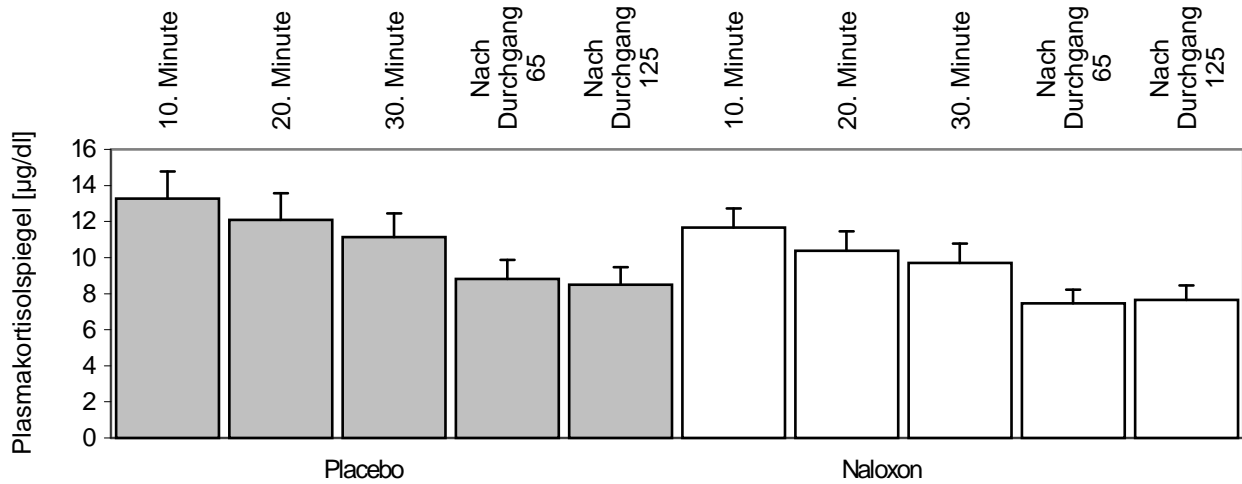


Abb. 3.25: Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo-/Naloxongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.2.2. Plasma-ACTH-Spiegel

3.5.2.2.1. Einfluß von Naloxon auf den Plasma-ACTH-Spiegel

Um festzustellen, ob die Gabe von Naloxon eine Auswirkung auf die Konzentration von ACTH im Plasma hatte, wurde sie mit der Gabe von Placebo verglichen. Es zeigte sich dabei kein signifikanter Effekt auf den Blutspiegel von ACTH ($F(1,11)=.511$; $P=.4895$) (Abb. 3.27). Die Verabreichung von Naloxon hatte keine signifikant andere Wirkung auf den Plasma-ACTH-Spiegel als die Verabreichung von Placebo.

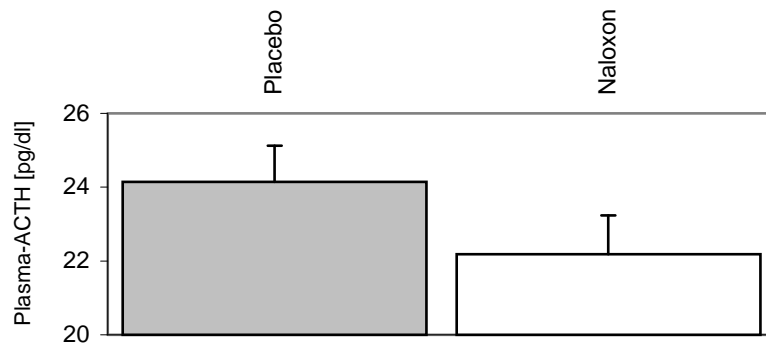


Abb. 3.26: Einfluß von Naloxon auf den Plasma-ACTH-Spiegel (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.2.2.2. Einfluß des Faktors Abnahmezeitpunkt

Hier wurde der Frage nachgegangen, ob der Abnahmezeitpunkt eine Auswirkung auf den Plasma-ACTH-Spiegel hatte. Die Daten zeigen dabei einen signifikanten Effekt ($F(4,44)=3.325$; $P=.0183$) (Abb. 3.28). Die Blutabnahmen, nach dem Legen der Venenverweilkanüle, unterschieden sich hinsichtlich ihrer ACTH-Konzentration deutlich.

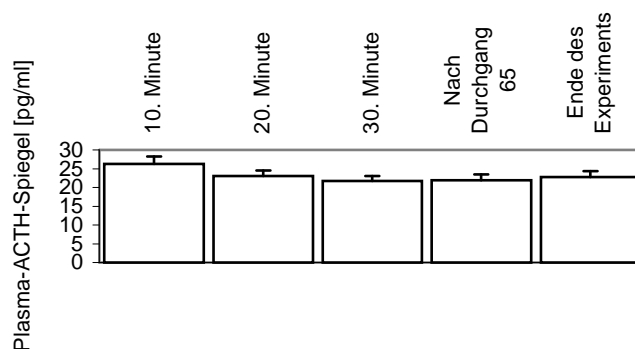


Abb. 3.27: Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (Mittelwert mit Standardfehlerbalken)

3.5.2.2.3. Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon

Dieses Kapitel beschäftigte sich mit der Frage, ob sich die ACTH-Spiegel an den verschiedenen Abnahmezeitpunkten zwischen Placebo und Naloxon signifikant unterscheiden. Es wurde dabei ein signifikanter Effekt festgestellt ($F(4,44)=2.903$; $P=.0324$) (Abb. 3.29). Die Plasma-ACTH-Spiegel zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten, unterschieden sich zwischen Placebo und Naloxon signifikant.

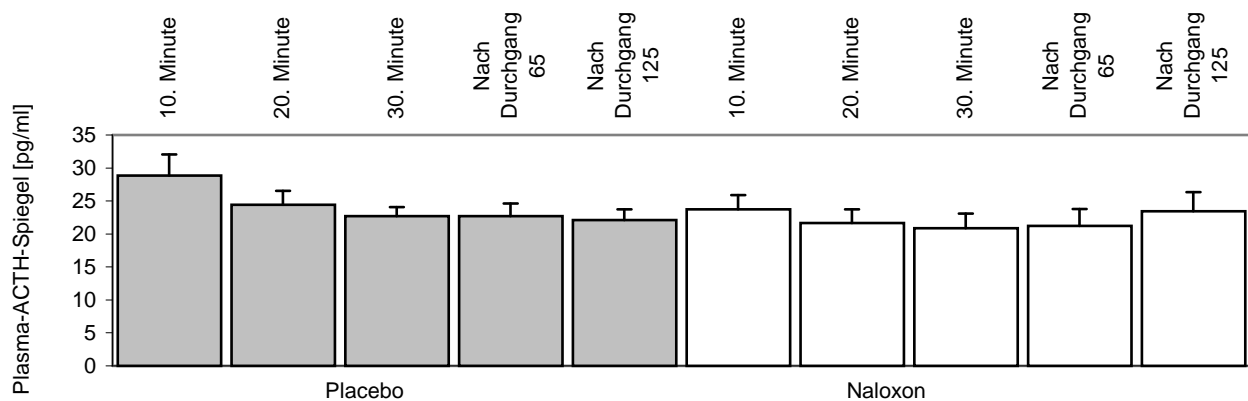


Abb. 3.28: Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo-/Naloxongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.2.3. Plasmabetaendorphinspiegel

3.5.2.3.1. Einfluß von Naloxon auf den Plasmabetaendorphinspiegel

Um festzustellen, ob die Applikation von Naloxon eine Veränderung des Plasmabetaendorphinspiegels hervorrief, wurde sie mit der Placebobedingung verglichen. Es konnte dabei kein signifikanter Einfluß festgestellt werden ($F(1,11)=.0853$; $P=.7756$). Die Naloxoninfusion veränderte die Konzentration des Plasmabetaendorphin nicht.

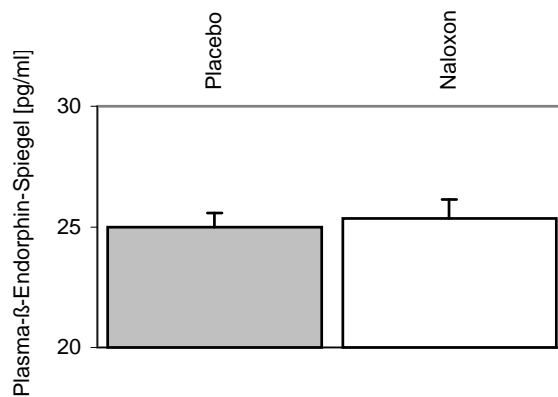


Abb. 3.29: Plasmabetaendorphinspiegel in Abhängigkeit von Naloxon/Placebo (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

3.5.2.3.2. Einfluß des Abnahmezeitpunktes auf das Plasmabetaendorphin

Hier sollte untersucht werden, ob die verschiedenen Abnahmezeitpunkte einen Einfluß auf den Plasmabetaendorphinspiegel hatten. Dabei zeigte sich kein signifikanter Effekt ($F(4,44)=1.477$; $P=.2254$) (Abb. 3.31). Die Blutabnahmen, nach dem Einbringen der Venenverweilkanüle, unterschieden sich hinsichtlich ihrer Konzentration an Plasmabetaendorphin nicht signifikant.

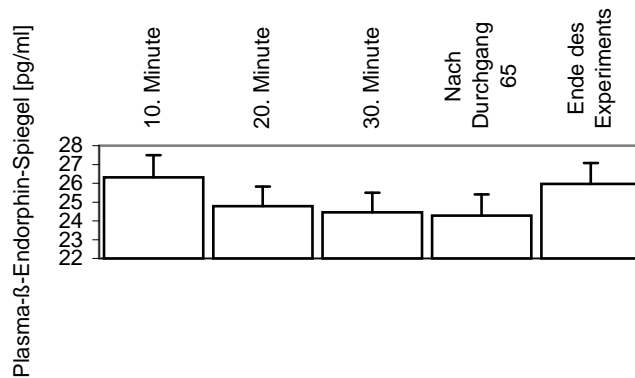


Abb. 3.30: Einfluß des Faktors Abnahmezeitpunkt auf den Plasmabetaendorphinspiegel

3.5.2.3.3. Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon

In diesem Abschnitt wurde untersucht, ob sich die Konzentration des Betaendorphin an den verschiedenen Abnahmezeitpunkten zwischen Placebo und Naloxon unterschieden. Es ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied ($F(4,44)=1.293$; $P=.2874$) (Abb. 3.32). Die Plasmabetaendorphinspiegel zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten unterschieden sich zwischen der Gabe von Naloxon und derjenigen von Placebo nicht signifikant.

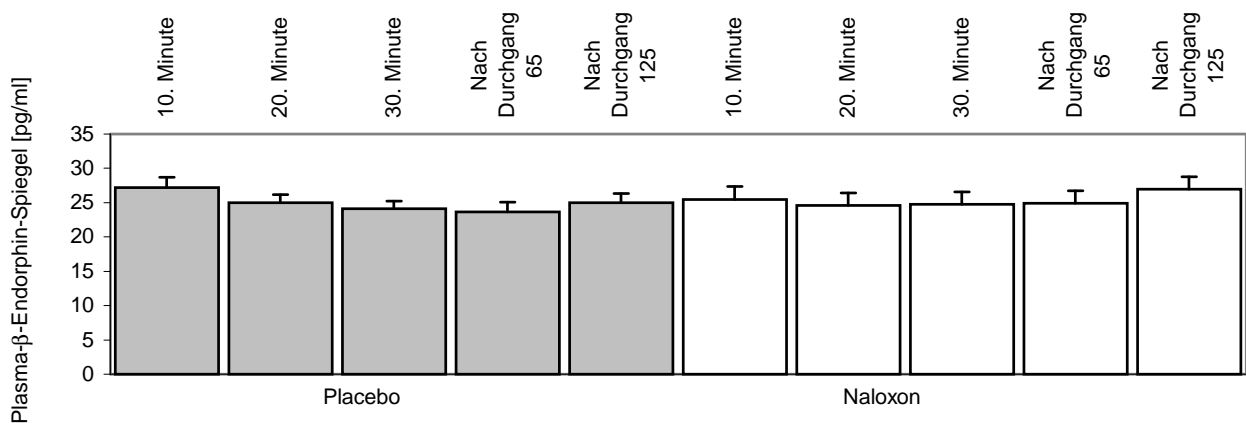


Abb. 3.31: Plasmabetaendorphinspiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo-/Naloxongabe (Mittelwert und Standardabweichung)

3.6. Evozierte Potentiale

Die Auswertung der Ergebnisse für das EEG, führte zu keinem interpretierbaren Ergebnis. Die zervikale PRES-Manschettenaktivität hatte vermutlich eine starke Überlagerung des schwachen EEG-Signals zufolge.

Die Auswertung des EOG wurde damit ebenfalls hinfällig. Das EOG hatte vertikale Augenbewegungen registriert. Mit dem erhaltenen Ergebnis wäre es möglich geworden, Augenbewegungen von den evozierten Potentialen abzugrenzen.

3.7. Blutdruckmessung

Die Daten der permanenten Blutdruckmessung mittels FinApres, waren ebenfalls von einem starken Artefakt überlagert. Es ist zu vermuten, daß auch in diesem Fall die Barorezeptormanipulation als Störsignal wirkte und damit eine auswertbare Aufzeichnung der Daten vereitelte.

3.8. Ergebnisüberblick

Abhängige Variable	Meßwiederholungsfaktor	signifikant	nicht signifikant	Abbildung
Muskuläre Reflexantwort [zEMG SSSP]	Placebo/Verum		nicht signifikant	3.1
	Medikament (Dexamethason/Placebo)		nicht signifikant	3.2
	Medikament (Naloxon/Placebo)		nicht signifikant	3.3
	Interaktion Medikamentenklasse und Verum/Placebo		nicht signifikant	3.4
Subjektives Schmerzempfinden	Placebo/Verum		nicht signifikant	3.5
	Medikament (Dexamethason/Placebo)		nicht signifikant	3.6

Abhängige Variable	Meßwiederholungsfaktor	signifikant	nicht signifikant	Abbildung
	Medikament (Naloxon/Placebo)		nicht signifikant	3.7
	Medikamentenklasse		nicht signifikant	3.8
	Interaktion Medikamentenklasse und Verum/Placebo		nicht signifikant	3.9
Herzfrequenz	PRES-Bedingung (systolic suction, diastolic suction)	signifikant		3.10
	Schmerzapplikation (Systole/Diastole)	signifikant		3.12
	Medikamentenklasse		Nicht signifikant	3.13
Plasmakortisolspiegel	Medikament (Dexamethason/Placebo)	signifikant		3.14
	Medikament (Naloxon/Placebo)		nicht signifikant	3.23
	Abnahmezeitpunkt	signifikant		3.15 & 3.24
	Interaktion Abnahmezeitpunkt und Dexamethason/Placebo	signifikant		3.16
	Interaktion Abnahmezeitpunkt und Naloxon/Placebo		nicht signifikant	3.25
Plasma-ACTH-Spiegel	Medikament (Dexamethason/Placebo)	signifikant		3.17
	Medikament (Naloxon/Placebo)		nicht signifikant	3.26
	Abnahmezeitpunkt	signifikant		3.18 & 3.27
	Interaktion Abnahmezeitpunkt und Dexamethason/Placebo	signifikant		3.19
	Interaktion Abnahmezeitpunkt und Naloxon/Placebo	signifikant		3.28
Plasmabetaendorphin- Spiegel	Medikament (Dexamethason/Placebo)	signifikant		3.20
	Medikament (Naloxon/Placebo)		nicht signifikant	3.29
	Abnahmezeitpunkt		nicht signifikant	3.21 & 3.30
	Interaktion Abnahmezeitpunkt und Dexamethason/Placebo		nicht signifikant	3.22
	Interaktion Abnahmezeitpunkt und Naloxon/Placebo		nicht signifikant	3.31
EEG	kein Ergebnis			
EOG	kein Ergebnis			
FinApres	kein Ergebnis			

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Fehlermöglichkeiten

4.1.1. Barorezeptorenstimulation mit PRES

Die PRES-Methode der Barorezeptorenstimulation wurde vielfach auf ihre Effekte bezüglich des kardiovaskulären Systems und zentraler Wirkungen hin validiert (Kardos et al. 1995; Mini et al. 1995; Rau et. al. 1992). Hierbei saß der Proband immer auf einer Sitzmöglichkeit, sein Oberkörper war vertikal ausgerichtet. Bei den Vorbereitungen zu dieser Studie konnte festgestellt werden, daß es für den Probanden insgesamt entscheidend weniger aversiv ist, wenn er sich während des Versuchablaufs in liegender Position befindet.

Durch diese veränderte Lage des Probanden, wird auch die Hämodynamik beeinflusst. Es treten andere orthostatische Effekte auf. Die Effektivität der Barorezeptorenstimulation mit PRES, gemessen an dem reflektorischen Herzfrequenzabfall (Kapitel 3.4.1.), schien aber auch bei diesem Versuchsaufbau gewährleistet.

4.1.2. Festlegung der elektrischen Reizstärke

Der Nervus Suralis wurde mittels Oberflächenelektroden stimuliert. Gleichzeitig maß ein EMG die Reflexantwort des Musculus biceps femoris. Die maximale Reizstärke lag bei 10 mA. Bei jeder Sitzung wurde nach Anlegen der Elektroden festgestellt, welche Reizstärke für einen meßbaren Reflex notwendig war. Es gab dabei nicht nur starke Schwankungen zwischen den Probanden, auch intraindividuell zwischen den einzelnen Sitzungen konnte nicht auf einen einmal eingestellten Wert zurückgegriffen werden. Hier spielen sicher Faktoren wie die Beschaffenheit der Epidermis, die Schweißdrüsenaktivierung und damit die Veränderung des elektrischen Widerstandes etc. eine wesentliche Rolle. Auch

mußte der zu Beginn einer Sitzung festgelegte Wert im Laufe des Experiments mehrfach erhöht werden. Dies konnte nicht standardisiert erfolgen; es mußte reflexorientiert vorgegangen werden. Bei beinahe allen Probanden verlangte die Reflexantwort während der letzten Durchgänge die maximale Reizstärke.

Es handelte sich dabei vermutlich um Schmerzadaptation. Der mit dem Probanden anfangs festgelegte Schmerzreiz lag meist knapp unterhalb der Toleranzschwelle. In beinahe allen Untersuchungen befand sich dieser Reiz noch im unteren Drittel der möglichen Reizstärke. Keiner der Probanden aber hatte nach Experimentbeginn Einwände gegen eine Erhöhung der Reize, obwohl sie meist bei der Reizfestlegung eine intensivere Reizung nicht geduldet hätten.

Es ist vorstellbar, daß die Veränderung der Reizintensität einen systematischen Fehler darstellte und zu falschen Ergebnissen führte. Eine häufige Erhöhung der Reizintensität während der maximalen Barostimulation, könnte den Effekt der Schmerzhemmung verzerrt haben.

4.1.3. Pharmakologische Bestimmungen

Die Konzentration der Betaendorphine im Plasma ist an der unteren Nachweisgrenze. Die Richtigkeit der Messungen kann hier jedoch angenommen werden, da unter Dexamethason erwartungsgemäß eine hochsignifikante Endorphinsuppression festzustellen ist (Abb. 3.21).

Der Plasmakortisolspiegel näherte sich während der Versuchsvorbereitungen einem Basalwert. Wie Abbildung 3.25 entnommen werden kann, hätte noch 30 Minuten länger gewartet werden müssen, um den tatsächlichen Kortisolbasalwert zu erhalten. Dies war den Probanden allerdings nicht zuzumuten. Eine Teilnahme dieser an allen vier Terminen wäre dadurch gefährdet worden.

4.1.4. Subjektives Schmerzrating

Nach jedem Durchgang hatten die Probanden die Aufgabe, den subjektiv empfundenen Schmerzreiz mit dem stufenlosen Schiebepotentiometer einzustellen. Da es fünf unterschiedliche PRES-Bedingungen gab, stellte es eine große Herausforderung dar. Oftmals vergaßen die Probanden den Schmerz zu definieren. Ohne einen Wert einzustellen, konnte kein neuer Durchgang gestartet werden. Daher hatte der Versuchsleiter manches Mal den Eindruck, daß nach Aufforderung schließlich ein willkürlicher Wert eingestellt wurde, der mit dem empfundenen Schmerz in keinem Zusammenhang stand. Die Aufmerksamkeit der Probanden wurde durch diverse Geräte und Manipulationen am Körper sehr in Anspruch genommen. Als Beispiel seien hier die PRES-Anordnung mit Manschette und EKG, die Venenverweilkanüle im Unterarm und das EOG supra- und infraorbital genannt. Die fehlende Signifikanz der subjektiven Schmerzangaben, könnte daher auf mangelnde Konzentration der Versuchspersonen zurückgeführt werden.

4.1.5. Medikamente

Die Einnahme von Dexamethason erfolgte unkontrolliert am Vorabend des Experiments. Die gemessene Suppression des Plasmakortisol, ACTH und Betaendorphin lassen hier jedoch keinen Fehler vermuten (Abb. 3.15, 3.18, 3.21).

Die Verabreichung von Naloxon geschah durch den Versuchsleiter während des Experiments intravenös. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelte, wäre es allenfalls möglich, daß der angestellte Hilfswissenschaftler, nicht die richtige Spritze aufgezogen hatte und damit die Ergebnisse verfälschte. Seine zuverlässige und interessierte Mitarbeit insgesamt, läßt ein solches Fehlverhalten ebenfalls äußerst unwahrscheinlich erscheinen.

4.2. Diskussion der Bedeutung der eigenen Ergebnisse

Die zu überprüfende Hypothese dieser Untersuchung lautete: „Im Vergleich mit einer Placebogabe beeinträchtigt die pharmakologische Blockade des endogenen Opiatsystems die barorezeptorenvermittelte Modulation der Schmerzwahrnehmung“.

Die Gabe des Glukokortikoids Dexamethason, welches die Ausschüttung von Endorphinen supprimiert (Suppression des hypothalamischen Vorläuferpeptids POMC), hatte keinen signifikanten Effekt auf die muskuläre Reflexantwort (siehe Abb. 3.1).

Auch die Blockade des endogenen Opiatsystems mittels des Opiatantagonisten Naloxon, hatte eine solche Wirkung nicht (siehe Abb. 3.4).

Entsprechende Ergebnisse wurde auch für den subjektiv erlebten Schmerz gefunden. Weder die Gabe von Dexamethason, noch diejenige von Naloxon, hatte einen signifikanten Einfluß auf die Höhe der subjektiven Schmerzangabe.

Eine fehlende Wirkung von PRES kann ausgeschlossen werden (Abb.3.11 und 3.12). Die Stimulationsbedingung führte gegenüber der Kontrollbedingung zu einer signifikant niedrigeren Herzfrequenz.

Werden die Ergebnisse für Dexamethason genauer angesehen, kann festgestellt werden, daß sich die Plasmabetaendorphinspiegel zwischen Verum und Placebo signifikant unterscheiden. Unter Dexamethasongabe hatten die Probanden signifikant weniger Endorphine im Blut. Trotz dieses eindeutigen Ergebnis, wird der Schmerz unter Verum und unter Placebo von den Versuchspersonen identisch wahrgenommen (Abb. 3.8).

Dieses Ergebnis verwundert daher nicht, daß eine Blockade der Betaendorphinrezeptoren mit Naloxon, ebenfalls keine signifikante Wirkung auf die subjektive Schmerzwahrnehmung hat (Abb. 3.9).

Wird der Plasmabetaendorphinspiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt angesehen, läßt sich bei der Naloxon Bedingung feststellen, daß er sich während der beiden letzten Abnahmen nicht signifikant über den Ausgangswert erhöht (Abb. 3.1). Die Stimulation der Barorezeptoren führte demnach nicht zu einem bedeutenden Anstieg der endogenen Opiate.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß die endogenen Opiate für die barorezeptorenabhängige Schmerzhemmung keine entscheidende Rolle spielen. Während der signifikanten Suppression der endogenen Opiate mittels Dexamethason, ließ sich mit diesem Versuchsdesign weder eine objektive Schmerzhemmung (Muskelreflex), noch eine subjektive Veränderung der Schmerzwahrnehmung feststellen.

4.3. Diskussion der Ergebnisse im Zusammenhang

Ein erwarteter Zusammenhang zwischen barorezeptorenvermittelter Modulation der Schmerzwahrnehmung und der Blockade des endogenen Opiatsystems konnte bei den untersuchten Probanden nicht nachgewiesen werden. Mit der Stimulationsbedingung von PRES, systolisch Saugen, wurde dem Körper ein Anstieg des Blutdrucks vorgespielt. Es wurde erwartet, daß diese Stimulation der Barorezeptoren eine erhöhte Endorphinausschüttung zur Folge hat. Diese vermehrte Endorphinkonzentration im Blut, hätte dann eine verminderte Schmerzwahrnehmung provozieren sollen. Eine Blockade des endogenen Opiatsystems mit Naloxon bzw. eine verminderte Ausschüttung endogener Opiate mittels Dexamethason, sollte diesen Effekt wieder aufheben.

Für die subjektive Schmerzwahrnehmung konnte dies nicht bestätigt werden. Das verwendete objektive Schmerzmaß (Größe des polysynaptischen Fluchtreflex im EMG des Musculus biceps femoris) führte ebenso wenig zu einem signifikanten Ergebnis.

Die in der Einleitung vorgestellten Ergebnisse früherer Arbeiten, zeigen eine große interindividuelle Streuung des Einfluß der Barorezeptorenaktivierung auf das Schmerzerleben. Eine Probandengruppe zeigte keinen Effekt der Barostimulation auf die Schmerzwahrnehmung (Rau et al. 1994). Eine andere Studie ergab eine Sensitivierung durch Barostimulation gegenüber Schmerzen bei normotonen Probanden (Elbert et al. 1988). Schließlich gibt es mehrere Arbeiten, die einen schmerzhemmenden Effekt unter Barostimulation erkennen ließen (Elbert et al. 1988, Ghione et al. 1988, Rau et al. 1994, Sheps et al.

1992, Zamir et al. 1980). Das Phänomen der barorezeptorenvermittelten Schmerzhemmung scheint dabei interindividuell nicht einheitlich zu sein.

Den hier gefundenen Ergebnissen stehen im Humanversuch noch keine vergleichbaren Studien gegenüber. Die bisherigen Humanstudien, die eine Schmerzhemmung festgestellt hatten (siehe oben), geben über die Ursache noch keine Auskunft. Die Aktivierung der Barorezeptoren werden dabei häufig als Ursache diskutiert. Der Rolle der endogenen Opiate wurde aber noch nicht weiter nachgegangen.

Die Stimulation der Barorezeptoren mit PRES hatte in mehreren Arbeiten zu verminderter Schmerzempfindung geführt (Angrilli et al. 1997, Mini et al. 1995, Rau et al. 1994). Es handelte sich auch hierbei um elektrische Reize. Diese Studien stellten jedoch ebenfalls nur die Tatsache fest, ohne den Ursachen weiter nachzugehen.

Das gleiche gilt für die untersuchte Schmerzempfindung unter Barostimulation mit ENS (Apkarian et al. 1989, Elbert et al. 1988,). Hier müssen außerdem die Vorbehalte gegen ENS beachtet werden (siehe Kapitel 2.2.1.); ein direkter Vergleich der Arbeiten kann daher nicht stattfinden.

Im Tierversuch wurde der Frage nachgegangen, welche Ursache der gefundenen verminderten Schmerzreaktion zugrunde liegt (Dworkin 1979, Maixner et al. 1982, Zamir 1979, Zamir et al. 1980). Einige dieser Tierstudien wiesen nach, daß die erhöhte Schmerzschwelle mit Naloxon gesenkt werden konnte und legten daher das endogene Opiatsystem als Ursache zugrunde (Maixner et al. 1982, Zamir et al. 1979, Zamir et al. 1980).

Werden die Tierstudien genauer betrachtet, läßt sich zeigen, daß die Tiere zum Zeitpunkt der Messung einen manifesten Hypertonus aufweisen. Es handelt sich dabei also nicht um normotone Tiere, deren Barorezeptoren mit PRES oder ENS stimuliert werden. Lediglich eine Studie arbeitet mit einer kurzfristigen Druckerhöhung mittels eines Alphasympathomimetikums (Randich und Maixner 1984). Die pharmakologische Druckerhöhung ist jedoch problematisch, da nicht ausgeschlossen werden kann, daß das Pharmakon selbst den zu untersuchenden Effekt bewirkt.

In der Studie von Zamir und Segal (1979) fällt auf, daß die „Pfortenrückzugslatenz“ mit der Blutdruckerhöhung nach Nierenarterienstenosierung, erst mit einer gewissen Latenz festzustellen ist. Das System der Schmerzreduktion scheint der Hypertonieentwicklung nicht zeitgleich folgen zu können. Es ist denkbar, daß es sich um ein trägeres System handelt. Dieses Ergebnis steht damit mit den Daten dieser Studie im Einklang. Die akute Barostimulation würde noch keine höhere Endorphinausschüttung bewirken.

Die Barorezeptorstudie von France et al. (1991) findet bei normotonen Probanden ebenfalls keine Schmerzreduktion unter Stimulation der Barorezeptoren. Sie beschrieb aber eine verminderte Schmerzempfindlichkeit derjenigen normotonen Probanden mit positiver Familienanamnese und somit erhöhtem Eigenrisiko einer Hypertonieentwicklung. Dieses Ergebnis deutet auf eine genetisch bedingte Eigenschaft hin. Es wäre denkbar, daß die hier untersuchten, normotonen Probanden keine entsprechende genetische Veranlagung hatten und deshalb unter Barorezeptorenstimulation keine Schmerzreduktion zeigten. Es bleibt allerdings auch festzuhalten, daß in oben genannter Studie Druckschmerz an Stelle der elektrischen Reizung ausgeübt wurde. Auch fand hier ENS Verwendung, wogegen wichtige Einwände bereits genannt wurden (siehe Kapitel 2.2.1.).

In einer anderen Studie wurde bei hypertonen Probanden der Blutdruck erfolgreich gesenkt (Ghione et al. 1988). Trotzdem jetzt normalen Druck, hatte das keinen signifikanten Einfluß auf die Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle; sie blieb auf dem zuvor gemessenen, erhöhten Niveau. Dieses Ergebnis könnte auch dahingehend interpretiert werden, daß die Wahrnehmungs- und Schmerzsensitivität nicht unmittelbar an die Blutdruckhöhe gekoppelt ist. Sie könnte als Eigenschaft oder Merkmal des Hypertonikers betrachtet werden. Dies würde wiederum für eine längerfristige, eventuell genetische Ursache sprechen.

Werden die entsprechenden Tierversuche dazu betrachtet, könnte in der gleichen Weise argumentiert werden. Ratten, die durch operative

Nierenarterienstenose einen erhöhten Blutdruck entwickelten, hatten ein vermindertes Schmerzempfinden für thermische Reize gezeigt (Zamir et al. 1979). Nach Entfernung dieser Niere, senkte sich die Schmerzschwelle wieder auf das ursprüngliche Niveau. Sie hatten also nicht die genetische Bedingung erfüllt, weshalb sich die Schmerzwahrnehmung wieder senkte.

Zusammenfassend wird festgestellt, daß die Alternativhypothese (1.6.) mit dieser Versuchsanordnung nicht bestätigt werden konnte. Den Ausführungen zufolge, können dem mehrere Ursachen zugrunde liegen. Es scheint, daß die barorezeptorenabhängige Schmerzreduktion nicht mit dem endogenen Opiatsystem zusammenhängt. Es handelt sich dabei vermutlich um ein anderes, trägeres System. Eine weitere Ursache könnte in der Probandenselektion begründet sein. Da einige Arbeiten eine positive Familienanamnese gefunden haben (Ghione et al. 1988, France et al. 1991), ist eine genetische Ursache denkbar. Es ist zu überlegen, ob das Kollektiv nicht den notwendigen, genetischen Merkmalen entsprach und daher die Hypothese nicht zu stützen vermochte.

5. Zusammenfassung

Menschen mit erhöhten Blutdruckwerten haben eine verminderte Schmerzwahrnehmung. Entsprechend müssen Schmerzreize mit höherer Intensität dargeboten werden, um von ihnen als schmerzhaft empfunden zu werden. Ist diese Tatsache möglicherweise entscheidend für die Ätiologie der essentiellen Hypertonie? Ist es möglich, daß zufällige Druckanstiege Streß oder Schmerzen weniger aversiv erscheinen lassen? Der Lerntheorie zufolge könnte der Körper diese Erfahrungen mit einem langfristigen Anstieg der Druckwerte beantworten; eine manifeste Hypertonie wäre die Folge.

Auch diese Arbeit beschäftigte sich mit der bluthochdruckassoziierten Hypalgesie. Sie ging der Frage nach, welche Rolle die endogenen Opiate in diesem Zusammenhang spielen. Die Stimulation der Barorezeptoren mit der PRES-Manschettentechnik sorgte hierbei für eine Hochdrucksimulation.

Es fand eine Untersuchung normotoner Probanden statt, welchen eine elektrische Schmerzreizung des Nervus suralis präsentiert wurde. PRES stimulierte während der Schmerzreizung die Barorezeptoren im Karotissinus. Naloxon blockierte im Laufe der einen Sitzungsreihe die Opiatrezeptoren; in der anderen wurde die Ausschüttung der Endorphine durch die Gabe von Dexamethason unterdrückt. Verglichen wurden beide Sitzungsreihen mit einer Placebobedingung.

Die subjektive Wahrnehmung der dargebotenen Schmerzreize wurde durch die Suppression des endogenen Opiatsystems nicht signifikant verändert. Weder unter Dexamethason, noch durch die Gabe von Naloxon konnte, im Vergleich mit Placebo, eine verstärkte Schmerzwahrnehmung festgestellt werden. Hier ist die Ablenkung der Probanden durch den Versuchsaufbau zu erwähnen. Die fehlende Signifikanz dieser Daten, könnte mit resultierender mangelnder Konzentration der Versuchspersonen zusammenhängen.

Des weiteren wurde versucht, die Schmerzverarbeitung objektiv zu messen. Hierfür diente die Aufzeichnung der EMG-Antwort des Musculus biceps femoris, nach elektrischer Stimulation des Nervus suralis. Auch hier führte die Medikamentengabe nicht zu einer signifikanten Steigerung der Reflexantwort.

Es muß aber beachtet werden, daß der verabreichte Schmerzreiz interindividuell variierte und auch intraindividuell zwischen den einzelnen Sitzungen schwankte. Eventuell lag hierin eine systematische Fehlerquelle.

Die Messung evozierter Potentiale im Dreipunkt EEG, als weiteres objektives Schmerzmaß, konnte leider nicht zur Beurteilung herangezogen werden. Hier waren die Meßwerte von einem starken Artefakt überlagert und ließen keine Interpretation zu.

6. Literaturverzeichnis

Angrilli A, Mini A, Mucha RF, Rau H (1997) The Influence of Low Blood Pressure and Baroreceptor Activity on Pain Responses. *Physiology and Behavior* 62 (2), 391-397

Baust W, Heinemann H (1967) The role of the baroreceptors and of blood pressure in the regulation of sleep and wakefulness. *Exp. Brain Res.* 3, 12-24

Bräutigam W, Christian P (1973) *Psychosomatische Medizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973

Brühl S, Carlson CR, McCubbin JA (1992) The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives. *Pain* 48, 463-467

Busse R, Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.), *Physiologie des Menschen*, 26. Auflage, 498-561, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1995

Caffrey JL, Gaugl JF, Jones CE (1985) Local endogenous opiate activity in dog myocardium: receptor blockade with naloxone. *American Journal of Physiology* 248, H382-388

da Costa Gomez TM, Behbehani MM (1995) An electrophysiological characterisation of the projection from the central nucleus of the amygdala to the periaqueductal grey of the rat: the role of opioid receptors. *Brain Research* 689 (1), 21-31

Droste C, Greenlee MW, Schreck M, Roskamm H (1991) Experimental in pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 23, 334-342

- Dworkin B: Hypertension as a learned response: The baroreceptor reinforcement. In: Elbert T, Langosch W, Streptoe A, Vaitl D (Hrsg.), Behavioral medicine in cardiovascular disorders, 17-47, John Wiley & So., Chicester 1988
- Dworkin BR, Elbert T, Rau H, Birbaumer N, Pauli P, Droste C, Brunia CHM (1993) Central effects of baroreceptor activation in humans: Attenuation of skeletal reflexes and pain perception. Proc. Natl. Acad. Sci. 91, 6329-6333
- Dworkin BR, Filewich RJ, Miller NE, Craigmyle N, Pickering TG (1979) Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: Implications for hypertension. Science 205, 1299-1301
- Eckberg DL, Cavanaugh MS, Mark AL, Abboud FM (1975) A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. J. Lab. Clin. Med. 85, 167-173
- Elbert T, Dworkin BR, Rau H, Birbaumer N, Pauli P, Droste C, Brunia CHM (1994) Sensory effects of baroreceptor activation and perceived stress predicts long-term blood pressure elevations. International Journal of Behavioral Medicine 3, 215-228
- Elbert T, Roberts LE, Lutzenberger W, Birbaumer N (1992) Modulation of slow cortical potentials by instrumentally learned blood pressure responses. Psychophysiology 25, 25-29
- Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W, Kessler M, Pietrowsky R, Birbaumer N (1988) Baroreceptor stimulation alters pain sensation depending on tonic blood pressure. Psychophysiology Vol. 25 (No. 1), 25-29

- France C, Ditto B, Adler P (1991) Painsensitivity in offspring of hypertensives at rest and during baroreflex stimulation. *J. Behav. Med.* 14 (5), 513-525
- Ghione S, Rosa C, Mezzasalma L, Panattoni E (1988) Arterial hypertension is associated with hypalgesia in humans. *Hypertension* 12, 491-497
- Hackshaw KV, Parker GA, Roberts JW (1990) Naloxone in septic shock. *Critical Care Medicine* 18, 47-51
- Hauss WH, Kreuzinger H, Asteroth H (1949) Über die Reizung der Pressorezeptoren im Sinus Caroticus beim Hund. *Zeitschrift für Kreislaufforschung* 38, 28-33
- Hsu HO, Hickey RF, Forbes AR (1979) Morphine decreases peripheral vascular resistance and increases capacitance in man. *Anesthesiology* 50, 98
- Jonsson A, Hansson L (1977) Prolonged exposure to a stressful stimulus (noise) as a cause of raised blood-pressure in man. *The Lancet* I, 86-87
- Kardos A, Rau H, Greenlee MW, Droste C, Roskamm (1995) Comparison of two mechanical carotid baroreceptor stimulation techniques. *Acta-Physiol-Hung.* 83, 121-133
- Koch EB (1932) Die Irradiation der pressoreceptorischen Kreislaufreflexe. *Klinische Wochenschrift* 11, 225-227
- Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, Daggett WM, Austen WG, Laver MB (1969) Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *New Engl Journal of Medicine* 281, 1389-1393

- Mangrulkar RS, Nigrovic PA, Moore TJ, Hypertension. In: Leonard S, Lilly I (Hrsg.), Pathophysiology of heart disease, 208-226, Lea & Febiger, Philadelphia, London 1993
- Maixner W (1991) Interactions between cardiovascular and pain modulatory systems: physiological and pathophysiological implications. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2, 3-12
- Maixner W, Touw KB, Brody M, Gebhart GF, Long JP (1982) Factors of influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat. Brain Res. 237, 137-145
- Mini A, Rau H, Montoya P, Palomba D, Birbaumer N (1995) Baroreceptor cortical effects, emotions and pain. Int J Psychophysiol 19, 67-77
- Penaz J (1973) Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Albert R, Vogt W, Helbig W: Digest 10th Conf Med Biol Engng 104
- Peters WP, Friedman PA, Johnson MW, Mitch WE (1981) Pressor effect of naloxone in septic shock. The Lancet 529-532
- Pliss, MG, Tsyrlin VA (1986) Aversive emotiogenic influences in the maintenances of hypertension as a baroreceptor reflex. Biull. Eksp. Biol. Med. 101, 548-550
- Rau H (1992) Die psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habilitationsschrift, Universität Tübingen
- Randich A, Maixner W (1984) Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. Neurosci. Biobehav. Rev. 8, 343-367

- Rau H, Brody S, Brunia CHM, Damen EPJ, Elbert T (1993) Activation of carotid baroreceptors inhibits spinal reflexes in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 89, 328-334
- Rau H, Brody S, Droste C, Kardos A (1993) Blood pressure changes validate phase related external suction, a controlled method for stimulation of human baroreceptors. *Eur. J. Appl. Physiol.* 67, 26-29
- Rau H, Brody S, Larbig W, Pauli P, Vöhringer M, Harsch B, Kroling P, Birbaumer N (1994) Effects of PRES baroreceptor stimulation on thermal and mechanical pain threshold in borderline hypertensives and normotensives. *Psychophysiology* 31, 480-485
- Rau H, Elbert T, Geiger B, Lutzenberger W (1992) PRES: the controlled noninvasive stimulation of the carotid baroreceptors in humans. *Psychophysiology* 29 (2), 165-72
- Rau H, Elbert T, Pauli P, Birbaumer N (1994) Hypertension – a learned response? Implications of a system theory. *German J. Psychol.* 18 (2), 129-131.
- Roberts DE, Hall KW, Dobson KE, Light RB (1988) Effects of prolonged naloxone infusion in septic shock. *The Lancet* Sept 24, 699-702
- Sheps DS, Bragdon EE, Flint Gray III T, Ballenger M, Usedom J, Maixner W (1992) Relation between systemic hypertension and painperception. *Am. J. Cardiol.* 70, 3F-5F
- Stieber J, Döring A, Keil U (1982) Häufigkeit, Bekanntheits- und Behandlungsgrad der Hypertonie in einer Großstadtbevölkerung. *Münch. Med. Wschr.* 124 (Nr. 35): 747-752

- Szilagyi E (1991), Psychosocial stress elevates blood pressure via an opioid dependent mechanism in normotensive rats. *Clin. Exp. Hypertens. (A)* 13 (8), 1383-1394
- Thurston CL, Randich A (1990) Acute increases in arterial blood pressure produced by occlusion of the abdominal aorta induces antinociception: peripheral and central substrates. *Brain Res.* 519, 12-22
- Velden M, Wölk C (1996) Baroreceptor activity and the induction of sleep. *Perceptual and Motor Skills* 82, 178
- Vismara LA, Leaman DM, Zelis R (1976) The effects of morphine on venous tone in patients with acute pulmonary edema. *Circulation* 54, 335-337
- Walker JM, Tan L, Cardiovascular Disease. In: Moxham J, Souhami RL (Hrsg.), *Textbook of Medicine*, 3rd Edition, 381-505, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, San Francisco and Tokyo 1997
- WHO Expert Committee (1978), Arterial hypertension: report of the WHO Expert Committee. *WHO Tech. Rep. Ser.*, Nr. 628
- Zamir N, Segal M (1979), Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Res.* 160, 170-173
- Zamir N, Simantov R, Segal M (1980) Pain sensitivity and opioid activity in genetically and Experimentally hypertensive rats. *Brain Res.* 184, 299-310
- Zamir N, Shuber E (1980) Altered pain perception in hypertensive humans. *Brain Res.* 201, 471-474

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

A.:	Arteria
Abb.:	Abbildung
ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon
ADH:	Adiuretin
ANP:	Atriales natriuretisches Peptid
CZ:	Centrozentral
dl:	Deziliter
DSDP:	diastolic suction diastolic pain
DSSP:	diastolic suction systolic pain
EEG:	Elektroenzephalogramm
EKG:	Elektrokardiogramm
EMG:	Elektromyogramm
EOG:	Elektrookulogramm
FZ:	Frontozentral
Hz:	Hertz
HZV:	Herzzeitvolumen
kHz:	kilo Hertz
mA:	milli Ampere
ml:	Milliliter
Nr.:	Nummer
PC:	Personal Computer
pg:	Picogramm
POMC:	Proopiomelanocortin
PRES:	Phase Related External Suction
PRES DS:	Diastolisches Saugen als Kontrollbedingung von PRES
PRES SS:	Systolisches Saugen als Stimulationsbedingung von PRES
PZ:	Parietozentral
SSDP:	systolic suction diastolic pain

SSNP	systolic suction no pain
SSSP:	systolic suction systolic pain
Tab.:	Tabelle
µg:	Mikrogramm
WHO:	World Health Organization
ZNS:	Zentrales Nervensystem

7.2. Formulare

7.2.1. Probandenaufklärung

Experiment "Barorezeptorenmanipulation und Schmerz Wahrnehmung"

Sehr geehrter Versuchsteilnehmer,

wir bedanken uns, daß Sie an unserem Experiment teilnehmen. Das Experiment untersucht die Frage, ob die Schmerz Wahrnehmung sowie die Schmerzverarbeitung mit dem Blutdruck und Blutdruckmanipulationen zusammenhängen. Ziel des Experiments ist es, ein besseres Verständnis der Phänomene und Ursachen des Bluthochdrucks zu gewinnen und somit die Verhütung und Behandlung von Bluthochdruck zu verbessern.

Das Experiment wird zusammen mit der Vorbereitung (Anbringung der Venenkanüle und der Sensoren, Erklärung des Ablaufs) ungefähr 90 Minuten dauern. Zur Messung der elektrischen Herzaktivität (Elektrokardiogramm, EKG), der elektrischen Muskelaktivität (Elektromyogramm, EMG) und der elektrischen Hirnaktivität (Elektroenzephalogramm, EEG) werden Sensoren im Kopfbereich, im Brustbereich und am Oberschenkel angebracht. Weiter werden zwei Elektroden im Bereich Ihres linken Knöchels angebracht, über die schmerzauslösende elektrische Reize verabreicht werden. Diese Reize stammen aus einem batteriebetriebenen Gerät. Die Intensität der schmerzhaften Reize wird vor dem eigentlichen Experiment mit Ihnen gemeinsam festgelegt werden. Allerdings ist es wichtig, daß die Intensität so groß ist, daß eine deutliche Schmerz Wahrnehmung entsteht und auch ein mit der Schmerz Wahrnehmung zusammenhängender muskulärer Reflex ausgelöst wird. In Einzelfällen kann es durch die Reizung zu Irritationen der Haut kommen. Zur kontinuierlichen Messung des Blutdrucks wird eine Manschette an einem Ihrer Finger befestigt werden. Aus Ihrer Armvene wird insgesamt 3 oder 5 x Blut entnommen, um die Konzentration von Cortisol und β -Endorphinen zu bestimmen. Hierzu wird eine Kanüle in Ihre Vene eingebracht, die dort während des Experiments für die Blutentnahmen und die Gabe von Naloxon bzw. des Placebos belassen wird. Die Kanüle kann eine Irritation der Venen hervorrufen, ferner kann bei der Venenpunktion ein Bluterguß entstehen, der sich in der Regel nach einigen Tagen wieder zurückbilden wird.

Bei einem der beiden Versuchstermine bekommen sie 1,2 mg Naloxon über die Infusion verabreicht. Beim anderen Termin erhalten sie 0,9%ige Kochsalzlösung als Placebo. Naloxon blockiert die Rezeptoren für körpereigene Endorphine und dient in unserem Experiment zur Aufklärung der Rolle dieser Endorphine für die Bluthochdruckentstehung. Naloxon kann in seltenen Fällen

Übelkeit, Lungenödem (Einlagerung von Wasser in die Lunge) und Herzrhythmusstörungen verursachen.

Bevor die Sensoren angebracht werden, muß die darunter liegende Haut vorbereitet und fettfrei gemacht werden. Hierzu werden Alkohol und eine spezielle Paste zur Reduktion des Übergangswiderstandes verwendet. Bei einer besonderen Überempfindlichkeit bzw. Allergie kann es vorkommen, daß die Haut darauf reagiert; dies äußert sich durch Rötung, Entzündung, Juckreiz und eventuell Schmerz. Wenn Sie wissen, daß Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber Elektroden oder Elektrolyten leiden, sollten Sie dies den Versuchsleitern mitteilen.

Zur Manipulation der in der Halsschlagader lokalisierten Blutdruckfühler (Barorezeptoren) wird eine Manschette an Ihrem Hals befestigt. Innerhalb der Manschette wird über ein Gebläse im Wechsel Unter- und Überdruck erzeugt. Dies wird sich am Anfang fremdartig anfühlen; Sie werden sich jedoch schnell daran gewöhnen. Die Aktivierung der Barorezeptoren führt zur Auslösung des „Barorezeptorenreflexes“, der eine vorübergehende Absenkung (ca. 10 Sekunden) von Blutdruck und Herzfrequenz beinhaltet. Üblicherweise ist die Manipulation der Barorezeptoren unproblematisch. In sehr seltenen Fällen (bei besonderer Überempfindlichkeit der Barorezeptoren) kann die Absenkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks jedoch so stark sein, so daß Benommenheit und Unregelmäßigkeiten des Herzschlages resultieren können. Sollten Sie eine Benommenheit wahrnehmen oder sich unwohl fühlen, wenden Sie sich bitte unmittelbar an die Versuchsleiter. In hunderten von Untersuchungen mit dieser Technik haben wir jedoch noch niemals eine diesbezügliche Komplikation erlebt.

Sie können das Experiment jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen. Sie müssen hierzu nur die Versuchsleiter informieren und diesen Ihren Entschluß mitteilen. Das Experiment wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt. Die ärztliche Gesamtverantwortung für das Experiment liegt bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Conrad Droste, Freiburg, die ärztliche Verantwortung für die Durchführung liegt bei Oberarzt Priv.-Doz. Dr. Dr. Frey, Herz-Zentrum Bad Krozingen.

Wir bitten Sie nun, mit Ihrer Unterschrift folgendes zu bestätigen:

- daß Sie freiwillig am Experiment teilnehmen,
- über das Ziel sowie mögliche Risiken informiert worden sind,
- zur Kenntnis genommen haben das Experiment jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können,

Bad Krozingen, den _____

Unterschrift der Versuchsperson

Unterschrift des Versuchsleiters

7.2.2. Fragebogen

Personendaten

Code

Beruf

Geschlecht m w

Alter Jahre

Gewicht kg

Körpergröße cm Streß 1 2 3 4 5

Vorerkrankungen

- AVK Grenzwerthypertonie Hypertonie
- KHK Diabetes mellitus Malignom
- Infarkt Herzinsuffizienz Niere
- Neurologische Erkrankung
- Psychiatrische Erkrankung
- _____
- _____

Familien-Anamnese

- AVK Grenzwerthypertonie Hypertonie
- KHK Diabetes mellitus Malignom
- Infarkt Herzinsuffizienz Niere
- Neurologische Erkrankung
- Psychiatrische Erkrankung
- _____
- _____

Chronische Erkrankungen

- _____
- _____
- _____

Medikamente	<input type="checkbox"/>	Beta-Blocker	<input type="checkbox"/>	Glykoside	<input type="checkbox"/>	Saluretika
	<input type="checkbox"/>	ACE-Hemmer	<input type="checkbox"/>	Heparin	<input type="checkbox"/>	Analgetika
	<input type="checkbox"/>	Cumarine	<input type="checkbox"/>	Sedativa	<input type="checkbox"/>	Nitrate
	<input type="checkbox"/>	PDE-Hemmer	<input type="checkbox"/>	Lipidsenker	<input type="checkbox"/>	_____
	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	_____

Sport	<input type="text"/>	min/Woche
-------	----------------------	-----------

Nikotin	Zig./Tag <input type="text"/>	Jahre <input type="text"/>	Marke <input type="text"/>
---------	-------------------------------	----------------------------	----------------------------

Alkohol	<input type="text"/>	g/Woche
---------	----------------------	---------

Drogen	<input type="text"/>
--------	----------------------

7.3. Danksagung

Mein Dank gilt vor allem meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Dipl. Psychologe Harald Rau. Sein großes Engagement und seine stete Hilfsbereitschaft trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei. Ich danke auch besonders meinem Freund und Kollegen Johannes Beck, ohne dessen hervorragende Zusammenarbeit der Erfolg und auch der Spaß an dieser Studie entscheidend gelitten hätten. Mein großer Dank gilt ebenso Herrn Privat Dozent Dr. med. Dr. phil. Conrad Droste, dessen freundliche und kompetente Unterstützung für die Durchführung der Arbeit wesentlich waren.

Herrn Professor Dr. med. H. Roskamm danke ich für die Ermöglichung der Durchführung dieser Studie im Herzzentrum Bad Krozingen. Des Weiteren danke ich herzlich Herrn Privat Dozent Dr. med. Dr. rer. nat. Axel W. Frey für die freundliche Überlassung der Laborräume und die medizinische Beratung. Ebenso möchte ich besonders der pharmakologischen Abteilung des Herzzentrum Bad Krozingen danken. Stellvertretend für alle Mitarbeiter sei hier Herr Dr. Trenk genannt. Seine Hilfestellung und Fachkompetenz hat für die ordnungsgemäße pharmakologische Auswertung der Proben eine entscheidende Rolle gespielt.

Schließlich danke ich allen Probanden für die interessierte und beständige Teilnahme an diesem Experiment.

7.4. Lebenslauf

Name: Hornemann
Vorname: Amadeus
Geburtsdatum: 30. September 1973
Geburtsort: Stuttgart
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Schulbildung: 09/1980-05/1993 Freie Waldorfschule Stuttgart
 05/1993 Abitur
Wehr-Ersatzdienst: 02/1994-04/1995 Internistische Intensivstation,
 Filderklinik / Filderstadt

Studium: Humanmedizin
 04/1995-03/1997 Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
 04/1998-08/2000 Humboldt-Universität zu Berlin
 09/1999-02/2000 Academisch Medisch Centrum der
 Universität von Amsterdam
 seit 10/2000 Universität Hamburg
 03/1997 Ärztliche Vorprüfung
 03/1998 1. Staatsexamen
 08/1998 United States Medical Licensing
 Examination (USMLE) Step 1
 03/2001 2. Staatsexamen
 21.05.2002 3. Staatsexamen