

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

**Hypertonie und Hypalgesie;
Eine Untersuchung
zum Einfluss endogener Opiate
auf den R-III-Reflex
und das subjektive Schmerzempfinden
unter Barorezeptorenstimulation
bei Hypertonikern**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
Der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
JOHANNES OLIVER BECK
aus Stuttgart

2004

1. EINLEITUNG	5
2. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN ZU DEN ZENTRALNERVÖS INHIBITORISCHEN EFFEKTEN DER BAROREZEPTOREN	6
2.1. Blutdruck und Schmerzempfindlichkeit	6
2.1.1. Studien an Tieren	6
2.1.2. Studien am Menschen	12
2.2. Einflüsse der Barorezeptoren auf das ZNS	16
2.2.1. Effekte der Barorezeptorenaktivierung auf spinale Motoneurone	16
2.2.2. Barorezeptorenaktivierung reduziert die Vigilanz	16
2.2.3. Barorezeptoren beeinflussen die Schlaf-Wach-Regulation	17
2.2.4. Barorezeptoren beeinflussen EEG Parameter	17
2.3. Studien mit kontrollierter Barorezeptorenstimulation unter Verwendung von PRES.....	19
2.3.1. Einfluß der Barorezeptorenaktivierung auf spinale Reflexe.	20
2.3.2. Einflüsse der Barorezeptorenaktivierung auf die Schmerzwahrnehmung	20
2.3.3. Barorezeptorenvermittelte Schmerzhemmung bei koronarer Herzerkrankung.....	22
2.3.4. Barorezeptorenmanipulation beeinflusst die kortikale Aktivität.....	24
2.3.5. Größe und Reliabilität barorezeptorabhängiger Reaktionen	25
2.4. Hypertonie als erlernte Bewältigungsstrategie für Streß und Schmerz	27
2.4.1. Erstes psychophysiologisches Modell.....	27
2.4.2. Längsschnittstudie zur "erlernten Hypertonie"	28
3. DAS ENDOGENE SCHMERZHEMMENDE SYSTEM	30
3.1. Endorphine	30
3.2. Opioidrezeptoren.....	31
4. PHYSIOLOGISCHE HINTERGRÜNDE DES ZUSAMMENHANGS VON HYPERTONIE UND HYPALGESIE	33
4.1. Welche Mechanismen liegen der Verbindung von Bluthochdruck und verminderter Schmerzwahrnehmung zugrunde ?	33
4.1.1. Aktivität der arteriellen Barorezeptoren.....	33
4.1.2. Zentralnervöse Systeme	34
4.2. Welche Mechanismen sind an der veränderten Schmerzwahrnehmung bei chronischem Bluthochdruck beteiligt ?	37
4.2.1. Die Rolle der endogenen Opiate	38
4.2.2. Das absteigende noradrenerge System.....	39
4.3. Funktionelle Bedeutung von blutdruckabhängiger Schmerzmodulation.....	39
4.4. Gibt es einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Hypalgesie beim Menschen ?.....	41
4.5. Klinische Bedeutung der Hypertonie-assoziierten Hypalgesie	42
5. HYPOTHESE	43

6. DIE VORLIEGENDE STUDIE IM KURZEN ÜBERBLICK.....	44
7. MATERIAL UND METHODEN	46
7.1. Beschreibung des Probandenkollektivs	46
7.2. Geräte	47
7.3. Analysekits für die Plasmaspiegelbestimmungen	48
7.4. Pharmaka	48
7.5. Barorezeptorenmanipulation mit der PRES Methode.....	49
7.6. Schmerzreizapplikation	52
7.7. Angabe der subjektiv empfundenen Schmerzintensität.....	52
7.8. Reflexmessung	53
7.9. EKG Ableitung	53
7.10. EMG Ableitung	54
7.11. EEG Ableitung.....	54
8. EXPERIMENT	55
8.1. Experimentalbedingungen.....	55
8.2. Barorezeptorenmanipulation und Schmerzreizapplikation	56
8.3. Ablauf einer Experimentalsitzung	57
8.3.1. Vorbereitung und Blutabnahmen	57
8.3.2. Barorezeptorenmanipulation und Schmerzreizapplikation	60
9. AUSWERTUNG	61
9.1. Auswertung der EMG-Reflexantworten	61
9.2. Statistische Auswertung	63
9.3. Graphische Darstellung	63
10. ERGEBNISSE.....	64
10.1. Ergebnisse für die Reflexantwort.....	64
10.1.1. Naloxon hebt die barorezeptorvermittelte Schmerzreflexhemmung auf	64
10.1.2. Unter Dexamethason ändert sich die barorezeptorenvermittelte Schmerzreflexantwort nicht	65
10.1.3. Interaktion zwischen Medikamentenklasse (Dexamethason/Naloxon) und Placebo/Verum.....	66
10.2. Ergebnisse für das subjektive Schmerzempfinden	67
10.3. Pharmakologische Ergebnisse	69

10.3.1.	Pharmakologische Ergebnisse unter Gabe von Dexamethason	69
10.3.2.	Pharmakologische Ergebnisse unter Gabe von Naloxon	75
10.4.	Ergebnisse für die Herzrate.....	81
10.4.1.	PRES-Bedingung	81
10.4.2.	Zeitlicher Verlauf der Herzrate	81
10.4.3.	Schmerz-Bedingung	82
10.5.	EEG	82
11.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	83
11.1.	Schmerzreflexmodulation.....	83
11.1.1.	Naloxon verändert die Schmerzreflexantwort hochsignifikant.....	83
11.1.2.	Dexamethason verändert die Schmerzreflexantwort nicht.....	85
11.2.	Subjektives Schmerzempfinden	87
11.3.	Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse.....	90
11.3.1.	Vorbemerkung	90
11.3.2.	Ergebnisse unter Dexamethason	90
11.3.3.	Ergebnisse unter Naloxon	91
11.4.	Ergebnisse für die Herzrate.....	92
11.4.1.	Einfluss der PRES Bedingung auf die Herzrate.....	92
11.4.2.	Schmerz-Bedingung	93
11.5.	Methodenkritik.....	94
11.5.1.	Barorezeptorenstimulation	94
11.5.2.	Schmerzreflexmessung und subjektive Schmerzangaben	94
11.5.3.	Blutdruckmessung	94
11.5.4.	Liegende Position der Probanden	95
12.	ZUSAMMENFASSUNG.....	96
13.	ANHANG	99
13.1.	Formulare	99
13.1.1.	Probandenaufklärung	99
13.1.2.	Fragebogen.....	101
13.2.	Literaturverzeichnis.....	102

1. Einleitung

Bluthochdruck geht mit verminderter Schmerzempfindung einher. Dieser aus früheren Arbeiten bereits bekannte Zusammenhang wird in der vorliegenden Studie näher untersucht. In vorausgehenden Arbeiten wurde immer wieder festgestellt, daß zwischen der Höhe des arteriellen Blutdrucks und dem Ausmaß der Schmerzempfindung ein Zusammenhang besteht. Höhere Blutdruckwerte gehen dabei mit verminderter Schmerzempfindung einher. Zahlreiche Studien fanden, daß bei dieser "hypertonieassoziierten Hypalgesie" den arteriellen Barorezeptoren eine wesentliche Bedeutung zukommt. Neben verminderter Schmerzempfindung konnten auch hemmende Effekte auf spinale Reflexe und die kortikale Aktivität infolge Barorezeptorenaktivierung beobachtet werden. So scheint der Barorezeptorenaktivität eine generell neuroinhibitorische Fähigkeit zuzukommen. Ferner konnte wiederholt gezeigt werden, daß das endogene Opiatsystem dabei eine entscheidende Rolle spielt. In der vorliegenden Studie wurde die Beteiligung endogener Opioide an der barorezeptorvermittelten Hypalgesie nun differenzierter untersucht. In einem doppelblinden Design wurde die Auswirkung einer pharmakologischen Blockade des endogenen Opiatsystems auf Schmerzparameter untersucht. Die Ergebnisse der Studie bestätigen die Rolle endogener Opioide und weisen erstmals darauf hin, welche Subtypen der Opioide daran beteiligt sind.

Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über den bisherigen Stand der Forschung gegeben werden. Es werden dabei die zentralen vorausgehenden Arbeiten vorgestellt, die den Anstoß für die vorliegende Studie gegeben haben. Daran schließt sich eine Beschreibung der Studie, des Probandenkollektivs sowie der verwendeten Methoden an. Schließlich werden die Ergebnisse der Studie präsentiert und diskutiert. Es wird ferner der Versuch unternommen, die vielen Einzelergebnisse aus dieser und vorangehenden Studien zu einem Gesamtbild zu integrieren und ihre mögliche klinische Bedeutung für die Pathogenese der arteriellen Hypertonie aufzuzeigen.

2. Bisherige Untersuchungen zu den zentralnervös inhibitorischen Effekten der Barorezeptoren

2.1. BLUTDRUCK UND SCHMERZEMPFINDLICHKEIT

2.1.1. Studien an Tieren

2.1.1.1. Studien mit pharmakologisch induziertem Bluthochdruck

Verändertes Schmerzvermeidungsverhalten

Erste systematische Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Blutdruck und Schmerzwahrnehmung führten Dworkin et al.(1979)¹ an Ratten durch.

Die Ratten waren darauf konditioniert worden, Schmerzen durch Laufen in einem Laufrad beenden zu können. Dabei wurden die Schmerzen durch elektrische Reizung des sensiblen Trigeminskerns erzeugt. Tiere, die durch Gabe des α -Sympathikomimetikums Phenylephrin einen erhöhten Blutdruck hatten, zeigten signifikant weniger Schmerzvermeidungsverhalten. Das gleiche Experiment wurde auch mit Ratten, deren Barorezeptoren im Sinus Caroticus denerviert worden waren durchgeführt. Diese Ratten zeigten trotz der pharmakologischen Blutdruckerhöhung gegenüber normotonen Kontrolltieren keine Verhaltensänderung.

Zusammenhang zwischen Blutdruck und Schmerzvermeidungsverhalten bei Ratten. Nach Dworkin et al.(1979) ¹		
Manipulation	Blutdruck	Aktivität im Laufrad zur Schmerzvermeidung (Schmerzempfindung)
Phenylephringabe	↑	↓
Phenylephrin + Denervierung der Barorezeptoren	↑	Kein Unterschied zu normotonen Kontrolltieren

Daraus zogen die Autoren den Schluß, daß die Barorezeptoren für die Wahrnehmung und/oder Verarbeitung von Schmerzreizen eine Rolle spielen.

Randich und Maixner (1984)⁴ provozierten bei Ratten durch Phenylephrininfusion einen schnellen Blutdruckanstieg. Die Ratten zeigten daraufhin eine abgeschwächte Vermeidungsreaktion auf Hitzereize (tail-flick-test). Diese Hypalgesie konnte durch Naloxongabe nicht aufgehoben werden. Nach vorheriger Gabe von Phentolamin (α -Rezeptorblocker) führte eine Phenylephrininfusion weder zu Blutdruckerhöhung noch zu verminderter Schmerzvermeidungsreaktion. Durch vorausgehende Gabe von Atropin sowie auch des ausschließlich peripher wirksamen Methyl-Atropins, wurde nach Phenylephrininfusion die reflektorische Herzraterdeceleration verhindert. Eine Hypalgesie trat hingegen auf. Randich und Maixner fanden ferner eine antinozizeptive Wirkung von kardiopulmonaler Barorezeptorenaktivität. Stimulation der arteriellen Barorezeptoren durch Volumenbelastung, sowie Pharmakologie(Veratrin) führte zu verminderter Reaktion auf Schmerzreize (tail flick). Die direkte elektrische Reizung der vagalen Barorezeptorenaffernzen führte zum selben Ergebnis. Gabe von Naloxon hob diese Hypalgesie nicht auf. Durch Vagotomie konnte die Hypalgesie dagegen aufgehoben werden. Im Gegensatz zu zahlreichen anderen Studien spricht diese Studie also gegen eine Beteiligung von Opiaten an der barorezeptorvermittelten Hypalgesie.

Zusammenhang zwischen Blutdruck und Schmerzvermeidungsverhalten bei Ratten nach Randich und Maixner (1984) ⁴			
Manipulation	Blutdruck	Herzrate	Tail-Flick (Schmerzmaß)
Phenylephrin	↑	↓	↓
Phenylephrin + Naloxon	↑	↓	↓
Phentolamin + Phenylephrin	keine Änderung	keine Änderung	keine Hypalgesie
Atropin oder Methyl-Atropin + Phenylephrin	↑	Keine Änderung	↓
Volumenbelastung	↑		↓
Veratrin (Kombination von Veratrum Alkaloiden)	↑	↓	↓
Direkte elektrische Reizung der Barorezeptoren- Afferenzen	↓	↓	↓
Direkte elektrische Reizung der Barorezeptoren- Afferenzen + Naloxon			↓
Direkte elektrische Reizung der Barorezeptoren- Afferenzen + Vagotomie			Keine Hypalgesie

In der Diskussion ihrer Ergebnisse vermuten die Autoren im Rahmen spekulativer Betrachtungen eine Verbindung zwischen dem Kreislauf- und dem schmerzregulierenden System. Sie postulieren eine anatomische Verknüpfung auf Ebene des Nucl. tractus solitarius, Nucl. raphe obscurus und Nucl. reticularis lat. Die Afferenzen von arteriellen und kardiopulmonalen Barorezeptoren sollen dort auf serotonerge Bahnen umgeschaltet werden, die im dorsolateralen Funiculus zum Rückenmark absteigen; dort sollen sie sowohl den efferenten Sympathikotonus wie auch die Schmerz Wahrnehmung beeinflussen.

2.1.1.2. Studien mit operativ erzeugtem renalen Hochdruck

Durch einen Nierenarterienstenoseclip wurde bei Ratten ein renaler Hypertonus erzeugt. Verglichen mit scheinoperierten normotonen Tieren, reagierten die manipulierten hypertonen Tiere, auf Hitzeexposition verzögert mit Pfotenschlag zur Schmerzvermeidung. (Zamir & Segal, 1979)²

Nach Gabe des Opiatantagonisten Naloxon reagierten die hypertonen genauso empfindlich wie die normotonen Tiere. Auf die scheinoperierten normotensiven Ratten der Kontrollgruppe hatte Naloxon keinen Effekt. Mit Entfernung der manipulierten Niere und entsprechend abfallendem Blutdruck auf Ausgangswerte, fielen auch die Schmerzschwellen der vormals renal hypertonen Tiere wieder auf ihr ursprüngliches Niveau ab. Die Hypalgesie persistierte allerdings einige Tage länger als die Hypertonie.

Zusammenhang zwischen Blutdruck und Schmerzvermeidungsverhalten bei Ratten nach Zamir&Segal(1979) ²		
Manipulation (unabhängige Variable)	Blutdruck (abhängige Variable)	Pfotenschlag zur Schmerzvermeidung (abhängige Variable)
Nierenarterienstenose-Clip	↑	↓
Totale Nierenarterienstenose mit Atrophie der Niere (keine Reninfreisetzung)	Keine Änderung	Kein Unterschied zu normotonen Kontrollratten
Nierenarterienstenoseclip + Naloxon	↑	Kein Unterschied zu normotonen Kontrollratten
DOCA Salz sensitive hypertone Ratten	↑	↓
DOCA Salz sensitive hypertone Ratten Nach Gabe von Naloxon	↑	Kein Unterschied zu normotonen Kontrollratten

Diese Befunde sprechen für eine Beteiligung endogener Opiate an der hypertonievermittelten Hypalgesie. In der Diskussion ihrer Ergebnisse weisen die Autoren allerdings auf die Möglichkeit hin, daß die Entwicklung der Hypertonie und der Hypalgesie nicht notwendigerweise zwei fest miteinander gekoppelte Phänomene

sind. Denn nur 80% der Ratten mit experimentell induziertem Hochdruck zeigten auch verminderte Schmerzwahrnehmung. Auch das vorübergehende Persistieren der Hypalgesie trotz drastischem Blutdruckabfall nach Nierenentfernung zeigt, daß zwischen Blutdruck und Schmerzempfindlichkeit nicht ein einfacher linearer Zusammenhang besteht. Die Verbindung zwischen Hypertonie und Hypalgesie ist offenbar komplexer und nicht direkt vom aktuellen Blutdruck abhängig.

Unabhängig davon ist dieses Ergebnis von besonderem Interesse, da hier keine hochdruckerzeugenden Substanzen eingesetzt wurden. Denn diese könnten theoretisch auch einen direkten antinozizeptiven Effekt auf das Zentralnervensystem ausüben. Obwohl Phenylephrin normalerweise nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, könnte dies unter Bluthochdruck-Bedingungen doch möglich sein und somit direkt zentralnervöse Wirkungen mit sich bringen. (Imaizumi et al.,1984)³ Fraglich ist, ob hier die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems neben der Bluthochdruck-erzeugung noch einen direkten Effekt auf das nozizeptive System ausgeübt hat.

In einem weiteren Experiment wurden zusätzlich zur Heizplattenmethode mechanische Schmerzreize appliziert. Neben den nierenstenotischen Ratten wurden ferner noch DOCA-Salz sensitive, hypertone Ratten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht. Auch hier wurde eine Hypertonie-assoziierte Hypalgesie gefunden, die durch Gabe von Naloxon aufgehoben werden konnte.

2.1.1.3. Weitere Studien an Tieren

Auch durch soziale Deprivation⁶ (d.h. durch Streß) induzierte Hypertonie ging mit verminderter Schmerzwahrnehmung einher.

Die bisher genannten, durch Verhaltensbeobachtung indirekt gewonnenen Ergebnisse zur Schmerzwahrnehmung, wurden von Randich & Robertson⁸ durch strengere neurophysiologische Untersuchungen zur spinalen Schmerzweiterleitung bestätigt und erweitert.

Ghione(1996)⁵¹ betont jedoch, daß in den Tierexperimenten erhöhter Blutdruck nicht immer mit verminderter Schmerzwahrnehmung einherging: So zeigten Lyon Ratten mit

einseitiger Nierenarterienunterbindung⁹ und Wistar-Kyoto Ratten (Sitsen & de Jong)^{10,11} diesen Effekt nicht. Ebenso wurde bei „Spontaneously Hypertensive Rats“ (SHR)^{12 13} ein Ausbleiben dieses Effektes beobachtet.

Die Verbindung von Hochdruck und Hypalgesie ist bei einigen Rattenstämmen zumindest teilweise entkoppelt. Hier konnte Hypalgesie trotz normaler Blutdruckverhältnisse beobachtet werden.^{14 9 12} Außerdem war der zeitliche Verlauf von Blutdruckveränderung und Änderungen der Schmerzwahrnehmung nicht immer deckungsgleich.^{15 16 10}

Gegensätzliche Ergebnisse wurden auch bei medikamentös gesenktem Hochdruck auf Normalwerte beobachtet: Sitsen&de Jong¹¹ stellten fest, daß die hypertonie-assoziierte verminderte Reaktion auf Schmerzreize durch Langzeitgabe von Hydralazin oder Captopril nicht verändert wurde. Auch Barrès et al.⁹ fanden bei Ratten mit durch einseitige Nierenarterienstenose erzeugtem Hochdruck nach Captoprilgabe keine Veränderung der verminderten Schmerzreizabwehr.

Demgegenüber beobachteten Maixner et al.¹⁶ nach Gabe eines peripher wirksamen Ganglienblockers eine Aufhebung des antinozizeptiven Effektes bei SHR sowie eine Hyperalgesie bei normotonen Kontrollratten. Gleiche Resultate wurden nach Gabe eines ACE-Hemmers und eines Calcium- Antagonisten erzielt.¹⁷

Insgesamt sind diese Ergebnisse, nach Meinung des Autors ein starker Hinweis auf möglicherweise wichtige Zusammenhänge zwischen Blutdruck und Schmerzregulation, obwohl sie ebenfalls zeigen, daß Bluthochdruck nicht in jedem Fall mit Hypalgesie einhergeht.

2.1.2. Studien am Menschen

2.1.2.1. *Ruheblutdruckniveau und individuelle Schmerzempfindlichkeit*

Die erste systematische Humanuntersuchung zum Zusammenhang zwischen Ruheblutdruckniveau und individueller Schmerzempfindlichkeit wurde mit Hilfe elektrischer Zahnpulpastimulation* durchgeführt (Zamir & Shuber(1980)¹⁸

Das subjektive Schmerzerleben wurde an 21 essentiellen Hypertonikern und 34 normotonen Kontrollpersonen untersucht. Dabei korrelierten die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen signifikant mit den Blutdruckwerten im systolischen und sowie auch im diastolischen Bereich. Die Autoren vermuten, daß schon die Empfindung an der Wahrnehmungsschwelle bereits als Schmerzempfindung betrachtet werden kann, da die Zahnpulpa ausschließlich von schmerzleitenden A δ - und C-Fasern innerviert wird.

Eine erhöhte Schmerztoleranz gegenüber Zahnpulpastimulation bei Hypertonen wurde auch von anderen Forschergruppen gefunden. (Ghione, Rosa, Panattoni, Nuti, Mezzasalma & Giulano(1985)¹⁹ sowie Rosa, Ghione, Panattoni&Mezzasalma (1986)²⁰. Allerdings beobachteten Ghione et al. in einer Experimentwiederholung, daß die Hypertoniker nach dreimonatiger antihypertensiver Behandlung (salzarme Diät, Behandlung mit Diuretika, β -Blocker) trotz signifikant gesunkener Blutdruckwerte keine Veränderung der Schmerzwahrnehmung zeigten.²¹ Sie zeigten trotzdem weiterhin erhöhte Schmerztoleranz. Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, daß die niedrigere Schmerzsensitivität bei Hypertonen nicht unmittelbar mit dem aktuellen Blutdruck zusammenhängt, sondern als grundsätzliche physiologische Eigenschaft blutdrucküberdauernd existiert.

* Tooth pulp test

2.1.2.2. *Einfluß des Ruheblutdrucks auf die Schmerzwahrnehmung bei Barorezeptorenmanipulation*

Elbert et al.(1988)⁴⁰ fanden bei Probanden mit grenzwertigem Hypertonus eine im Vergleich zu Normotonen verminderte Schmerzempfindlichkeit gegenüber elektrischen Reizen am Unterarm. Darüberhinaus untersuchten sie, ob die Barorezeptoren des Karotissinus für die blutdruckassoziierte Hypalgesie von Bedeutung sind. Mit Hilfe einer Halsmanschette* applizierten sie einen negativen Umgebungsdruck im Bereich des Karotissinus, um durch Dehnung der Barorezeptoren einen Hypertonus zu simulieren. Die Probanden reagierten darauf mit Veränderungen von Herzfrequenz, Pulsamplitude und Pulswellengeschwindigkeit. Bei den Grenzwerthypertonikern zeigte sich während der Barorezeptorenstimulation eine signifikant erhöhte Schmerzschwelle. Demgegenüber führte die Kontrollbedingung (Applikation von positivem Manschettendruck) bei den Normotonen zu einer signifikant erhöhten Schmerzempfindlichkeit.

Veränderung der Schmerzschwelle in Abhängigkeit von der Barorezeptorenaktivierung Nach Elbert T, Langosch W, Steptoe A, Vaitl D. "The Influence of Baroreceptor Activity on Pain Perception", p. 50-55. (1988)		
	Manipulation (unabhängige Variable)	Schmerzswellenänderung (abhängige Variable)
Hypertone	Manschettenunterdruck (Barorezeptoren-Stimulation)	↑ (Hypalgesie)
	Manschettenüberdruck (Kontrollbedingung)	∅
Normotone	Manschettenunterdruck (Barorezeptoren-Stimulation)	∅
	Manschettenüberdruck (Kontrollbedingung)	↓ (Hyperalgesie)

Daraus schließen Elbert et al., daß sich Hypertoniker und Normotoniker in der zentralen Verarbeitung von Barorezeptorafferenzen unterscheiden.

* "External-Neck-Suction" nach der Methode von Eckberg et al.(1975)⁴¹

Da die Barorezeptorenmanipulation bei beiden Probandengruppen keine unterschiedlichen Effekte auf die HR ausübte, kann deshalb nicht von einer generell unterschiedlichen Sensibilität der Barorezeptoren zwischen den untersuchten Gruppen ausgegangen werden.

2.1.2.3. *Pharmakologische Blutdruckerhöhung und individuelle Schmerzempfindlichkeit*

Ähnliche Ergebnisse fanden auch Larbig, Elbert, Rockstroh, Lutzenberger & Birbaumer(1985)⁴². Bei 19 Probanden wurde mittels Norfenefrin (α -Sympathomimetikum) ein Blutdruckanstieg induziert, um dadurch indirekt die Barorezeptoren zu stimulieren. Die Probanden mit tonisch höherem Blutdruckniveau zeigten eine signifikante Schmerzhemmung während der pharmakologischen Blutdruckerhöhung. Die Probanden mit normalem Blutdruckniveau zeigten dabei keine Änderung ihrer Schmerzempfindlichkeit. Um neben der Schmerzempfindlichkeit auch generelle zentralnervöse Effekte der Barorezeptorenaktivität zu untersuchen, wurden von Larbig et al. zusätzlich EEG-Parameter kortikaler Erregbarkeit untersucht.

Änderung von Schmerzschwelle und EEG-Parametern nach pharmakologischer Blutdruckerhöhung in Abhängigkeit vom Ruheblutdruckniveau. Nach Larbig, Elbert, Rockstroh, Lutzenberger & Birbaumer(1985) ⁴²					
	Manipulation (unabhängige Variable)	Blutdruck (abhängige Variable)	Schmerzschwelle (abhängige Variable)	Niveaushiftung langsamer Oberflächenpotentiale des EEG (abhängige Variable)	kortikale Erregung (Interpretation)
Grenzwert-Hypertone	Norfenefrin	↑	↑ (Hypalgesie)	Positivierung	↓
Normotone	Norfenefrin	↑	Keine Änderung	Positivierung	↓

Es zeigte sich, daß während der Phasen erhöhten Blutdrucks die langsamen negativen Potentiale des EEGs (s.u.) als Indikator erhöhter Erregbarkeit reduziert waren.

Dies weist darauf hin, daß Blutdruckerhöhung einen generell inhibitorischen Effekt auf das ZNS ausübt. Im Gegensatz zur oben beschriebenen Schmerzhemmung zeigten alle

Probanden unabhängig vom tonischen Blutdruck diesen generellen Effekt während der pharmakologischen Blutdruckerhöhung.

Weitere Studien

Noch in einigen weiteren Studien wurde eine hypertonieassoziierte Hypalgesie beim Menschen festgestellt :

- Schwellenmessung der polysynaptischen Komponente des Augenblinzelreflexes nach oberflächlicher elektrischer Trigeminalstimulation^{22,20}
- Messung der Schmerzschwellen nach elektrischer Hautstimulation²⁰
- Messung der Schmerzschwellen nach thermischer Stimulation^{23 24}

Weitere Studien zum Zusammenhang von Hypertonie und Hypalgesie die unter Verwendung der PRES-Technik durchgeführt wurden sind in Kapitel 2.3 vorgestellt.

2.2. EINFLÜSSE DER BAROREZEPTOREN AUF DAS ZNS

2.2.1. Effekte der Barorezeptorenaktivierung auf spinale Motoneurone

Eine Arbeit von Schulte, Henatsch & Busch(1959)³⁰ untersuchte den Einfluß der Barorezeptorenaktivierung auf spinale Motoneurone. Sie isolierten bei 20 Katzen beidseits die Karotissinus. Über ein Windkesselsystem konnten die isolierten Karotissinus mit körperwarmer Ringerlösung gedehnt und damit die dort lokalisierten Barorezeptoren stimuliert werden. Diese Stimulation führte innerhalb von 30 Sekunden zu einem starken Abfall der Spontanaktivität der γ -Motoneurone bis zum völligen Stillstand. Nach Durchtrennung der Barorezeptorenafferenzen blieb dieser Effekt aus.

Die α -Motoneurone hingegen zeigten bei gleichzeitiger Durchtrennung der γ -Schleife erhöhte Aktivierbarkeit. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis dahingehend, daß die γ -Motoneurone durch Aktivierung der Barorezeptoren hemmbar sind. Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß auch auf Ebene des Rückenmarks hemmende Effekte infolge Barorezeptorenaktivierung resultieren.

2.2.2. Barorezeptorenaktivierung reduziert die Vigilanz

Schon die alten Griechen kannten den Zusammenhang zwischen Karotissinus und Bewußtseinslage, dem die Bezeichnung "Carotis" (gr.: Karos = Tiefschlaf, Bewußtlosigkeit) ihre Entstehung verdankt.

Erste systematische Studien über diese Wirkungen führte Koch(1932)³² durch. Er stimulierte bei Hunden durch aufblasbare Ballonkatheter die Barorezeptoren im Karotissinus. Er wollte die Abhängigkeit der Barorezeptorenaktivität von im Carotissinus aufgebautem Druck untersuchen. So entdeckte er zufällig, daß dies bei den Hunden zu Müdigkeit und schließlich zu Schlaf führte.

Systematisch wurde der Zusammenhang zwischen Barorezeptoren und zentralnervöser Aktivität erstmals an Katzen untersucht. Nach Denervierung der Afferenzen der

Karotissinus-Barorezeptoren, zeigten sie im Vergleich zu nicht manipulierten Tieren, eine signifikant reduzierte Dauer der synchronisierten Schlafstadien (slow wave sleep). (Baust & Heinemann, 1967)³³ Die Autoren postulierten eine Bedeutung der Barorezeptoren für die Schlaf-Wach-Regulation.

2.2.3. Barorezeptoren beeinflussen die Schlaf-Wach-Regulation

Die Bedeutung der Barorezeptoren für die Schlaf-Wach-Regulation wurde von Cole(1989)³⁴ näher erforscht. Er untersuchte den Einfluß der Körperlage auf Schlafverhalten und EEG-Parameter beim Menschen. Dabei verglich er horizontales Liegen mit um 40° aufgerichteter Position. Durch eine Druckhose konnte das Versacken des Blutes in die Beine bei aufgerichteter Position verhindert werden. Aufrechtposition ohne Hosendruck führte zu signifikant verlängerter Einschlaf latenz, während die Applikation von Hosendruck diese Latenz verringerte.

Aufgrund dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, daß die Barorezeptorenstimulation eine schlaffördernde Wirkung hat.

2.2.4. Barorezeptoren beeinflussen EEG Parameter*

Zur Messung des kortikalen Erregungsniveaus sind nach Birbaumer et. al. (1990)³⁵ und Rockstroh et al.(1989)³⁶ langsame Potentialverschiebungen des Oberflächen EEGs, mit langen Zeitkonstanten abgeleitet, geeignete Parameter. Sie indizieren einen generellen Erregungszustand kortikaler Netzwerke. Nach Caspers, Speckmann & Lehmkuhler (1984)³⁷ geht negative Niveauverschiebung dabei mit erhöhter Erregbarkeit kortikaler Netzwerke einher. Umgekehrt indiziert eine im Oberflächen-EEG gemessene Positivierung eine reduzierte Erregbarkeit kortikaler Netzwerke. (Elbert & Rockstroh 1987)³⁸

* nach Rau(1992)³¹

Messung des kortikalen Erregungsniveaus Nach Caspers, Speckmann & Lehmkuhler(1984) ³⁷	
Niveaushiftung langsamer Oberflächenpotentiale des EEG	kortikale Erregung (Interpretation)
positiv	↓
negativ	↑

Nach der Hypothese einer allgemein zentralnervös inhibitorischen Wirkung durch Barorezeptorenaktivität sollte eine Stimulation der Barorezeptoren eine Oberflächenpositivierung bewirken.

Die Amplitude der Gleichspannungsverschiebung des EEG-Oberflächenpotentials wurde im folgenden Experiment von Elbert, Roberts, Lutzenberger & Birbaumer (1992)³⁹ als abhängige Variable gemessen. Dabei wurde der Blutdruck als unabhängige Variable manipuliert. Probanden lernten mit Hilfe einer Rückmeldevorrichtung (Biofeedback) ihren Blutdruck zu erhöhen (Stimulation) oder zu erniedrigen (Kontrolle).

Zu Beginn der Durchgänge wurde im EEG ein evoziertes Potential ausgelöst, dem eine systematische Niveaushiftung folgte. Während der Blutdruckerhöhung zeigte das EEG eine positive Niveaushiftung, während der Erniedrigung des Blutdrucks eine negative Niveaushiftung der langsamen Potentiale.

Einfluß des Blutdrucks auf kortikale Aktivität. Nach Elbert, Roberts, Lutzenberger & Birbaumer (1992) ³⁹		
Blutdruck (unabhängige Variable)	Niveaushiftung langsamer Oberflächenpotentiale des EEG (abhängige Variable)	kortikale Erregung (Interpretation)
↑	positiv	↓
↓	negativ	↑

Da die von den Probanden eingesetzten Strategien zur Blutdruckerhöhung (Muskelanspannung, emotionale Anspannung sowie schnelleres Atmen) eher einen exzitatorischen Einfluß erwarten ließen, spricht der Befund der Positivierung der

langsamen Potentiale infolge Blutdrucksteigerung für einen kortikal inhibitorischen Einfluß des erhöhten Blutdrucks. Somit unterstützt dieses Experiment die Hypothese der barorezeptorinduzierten kortikalen Hemmung.

Rau(1992)³¹ weist darauf hin, daß es sich hier im Gegensatz zu pharmakologischen oder mechanischen Blutdruckmanipulationstechniken um Blutdruckveränderungen handelt, die vom Organismus selbständig verursacht werden und daher auch im alltäglichen Verhalten vorkommen können. Bezüglich der Hypothese gelernten Bluthochdrucks (s. Kapitel 2.4) ist dieser Sachverhalt sehr relevant, zeigt er doch, daß physiologisch vorkommende Blutdruckveränderungen durchaus ausreichen, die postulierten Hemmungsmechanismen des Zentralnervensystems zu aktivieren. Außerdem zeigt das Ergebnis den für die Hypothese des gelernten Bluthochdrucks (s. Kapitel 2.4) notwendigen Sachverhalt, daß Blutdruckveränderungen tatsächlich über operantes Konditionieren erlernt werden können.

2.3. STUDIEN MIT KONTROLLIERTER BAROREZEPTORENSTIMULATION UNTER VERWENDUNG VON PRES

Im psychophysiologischen Experiment kommt der Kontrolle unspezifischer Faktoren eine wesentliche Bedeutung zu. Bei den früheren Humanuntersuchungen die unter Verwendung der konventionellen Halsmannschettentechnik durchgeführt wurden, konnten solche unspezifische Effekte der Manipulation nur ungenügend kontrolliert werden. Dabei war die Stimulationsbedingung wesentlich unangenehmer als die Kontrollbedingung. Dies führte zu unterschiedlich großen Ablenkungseffekten. Außerdem machte die unterschiedliche Erlebbarkeit der beiden Bedingungen das Vorliegen der jeweiligen Bedingung für die Probanden durchschaubar. Diese Nachteile erschwerten die Interpretation der Ergebnisse und relativierten deren Aussagekraft erheblich. Die PRES-Technik erlaubt trotz ihrer geringeren Stimulationswirkung auf die Barorezeptoren, solche unspezifischen Effekte weit besser zu kontrollieren, als bisher im Humanversuch verwendete Verfahren. (Rau,1992)³¹

Inzwischen liegen eine Reihe von Studien vor, die unter Verwendung der PRES-Technik durchgeführt wurden. Einige der zentralen Untersuchungen werden im folgenden vorgestellt.

2.3.1. Einfluß der Barorezeptorenaktivierung auf spinale Reflexe.

Rau, Brody, Brunia, Damen & Elbert (1993)¹¹⁴ wiesen beim Menschen einen Einfluß der Barorezeptorenaktivität auf Sehnenreflexe nach. Mit Hilfe einer Anordnung zur automatisierten und computergesteuerten Auslösung des Achillessehnenreflexes, wurde der Einfluß der Barorezeptorenaktivierung auf Sehnenreflexe untersucht. Die Barorezeptoren wurden dabei mit Hilfe der PRES-Technik manipuliert. Während die Barorezeptoren randomisiert durch Stimulations- und Kontrollbedingung manipuliert wurden, löste eine computergesteuerte mechanische Reflexhammerkonstruktion den Achillessehnenreflex aus. Reflexe, die während Phasen starker Barorezeptorenaktivität ausgelöst wurden, fielen signifikant kleiner aus als die Reflexe, die während geringerer Aktivierung der Barorezeptoren ausgelöst worden waren. Es zeigte sich ein signifikanter, umgekehrter Zusammenhang zwischen Barorezeptorenaktivität und der EMG-Amplitude des Achillessehnenreflexes. Dieses Ergebnis repliziert und erweitert damit Ergebnisse von Schulte, Henatsch & Busch (1959),³⁰ die einen hemmenden Einfluß der Barorezeptoren auf spinale Motoneurone fanden.

2.3.2. Einflüsse der Barorezeptorenaktivierung auf die Schmerzwahrnehmung

In einer Studie von Rau, Brody, Larbig, Pauli, Vöhringer, Harsch, Kroling, & Birbaumer (1994)¹¹⁵ wurden die in früheren Tier- und Humanstudien gefundenen Zusammenhänge zwischen Ruheblutdruckniveau und barorezeptorvermittelter Schmerzhemmung genauer untersucht. Dazu wurden Schmerzschwellenbestimmungen in Abhängigkeit von der Barorezeptorenaktivität bestimmt und zwischen normotonen und hypertonen Probanden verglichen. Um den Einfluß der Schmerzreizmodalität auf die barorezeptorenvermittelte Änderung der Schmerzwahrnehmung zu überprüfen, wurden in separaten Experimenten zum einen Hitzereize am Daumenballen und zum anderen mechanische Druckreize auf den Fingernagel des Mittelfingers verabreicht.

Das für beide Experimente identische Design bestand aus 64 PRES-Durchgängen, die zur Hälfte Stimulations- und zur anderen Hälfte Kontrolldurchgänge waren. Für die

thermischen und mechanischen Reize wurden jeweils Schmerzschwellenbestimmungen durchgeführt. In der Tabelle sind Hypothesen und Ergebnisse einander gegenübergestellt.

Hypothese	Ergebnis für thermischen Reiz	Ergebnis für mechanischen Reiz
1.) Die Stimulation der Barorezeptoren führt, verglichen mit der Kontrollbedingung, zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle.	Nicht bestätigt Die Barorezeptorenstimulation hatte keinen nachweisbaren Effekt auf die thermischen Schmerzschwellen.	Bestätigt Die Barorezeptorenstimulation führte zu einem signifikanten Anstieg der Schmerzschwelle für mechanische Reize.
2.) Die Stimulation der Barorezeptoren führt, verglichen mit der Kontrollbedingung, bei Probanden mit tonisch höherem Blutdruck zu einer stärkeren Erhöhung der Schmerzschwelle als bei Probanden mit tonisch niedrigerem Blutdruck.	Nicht bestätigt Die Barorezeptorenstimulation hatte bei beiden Gruppen keinen signifikanten Effekt auf die thermischen Schmerzschwellen	Nicht bestätigt Zwischen Hypertonen und Normotonen bestand bezüglich des Ausmaßes der Schmerzschwellenerhöhung kein Gruppenunterschied für mechanische Reize.
3.) Die Schmerzschwelle ist generell bei Probanden mit tonisch höherem Blutdruck höher als bei Probanden mit tonisch niedrigerem Blutdruck	Bestätigt Hypertone hatten signifikant höhere thermische Schmerzschwellen als Normotone (Unterschied ca. 2°C).	Nicht bestätigt Es bestand kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der generellen Schmerzschwellen für mechanische Reize.

Interessanterweise bestehen zwischen thermalen und mechanischen Reizen Unterschiede in Bezug auf die untersuchten Parameter. Die thermalen Schmerzschwellen waren von den tonischen Blutdruckniveaus der Probanden, nicht jedoch von der Barorezeptorenstimulation abhängig. Die mechanischen Schmerzschwellen hingegen, waren von dem tonischen Blutdruckniveau der Probanden unabhängig, zeigten aber eine Abhängigkeit von der Barorezeptorenmanipulation. Aufgrund mangelnder Verfügbarkeit weiterer Daten bzw. weiterer vergleichbarer Untersuchungen vermuten die Autoren, daß thermische Schmerzen über die Thermoregulation wesentlich stärker mit dem kardiovaskulären System und der Regulation des peripheren Gefäßtonus in Beziehung stehen als mechanische Schmerzen.

Diese Vermutung könnte ein Hinweis darauf sein, daß die thermischen Schmerzen bei jenen Probanden, die pathologische bzw. beinahe pathologische Zustände ihres kardiovaskulären Systems zeigen (die grenzwertypertonen Probanden), über vaskulär veränderte Prozesse weniger intensiv wahrgenommen werden. Relativ eindeutig ist das Ergebnis jedenfalls dahingehend interpretierbar, daß die bei den grenzwertypertonen Probanden gefundenen erhöhten thermischen Schmerzschwellen nicht durch einen stärkeren Effekt der Barorezeptoren auf die Schmerzwahrnehmung bedingt waren. Die mechanischen Schmerzreize jedoch scheinen durch die Barorezeptorenstimulation hemmbar zu sein. Zur Klärung der Frage, ob diese Ergebnisse neuroanatomisch oder neurophysiologisch begründbar sind, schlagen die Autoren vor, neurophysiologische Untersuchungen zu möglichen Konvergenzen der Afferenzen von mechanischen Nozizeptoren und von Barorezeptoren bei gleichzeitigem Fehlen von Konvergenzen der Afferenzen thermischer Nozizeptoren und der Barorezeptoren durchzuführen.

2.3.3. Barorezeptorenvermittelte Schmerzhemmung bei koronarer Herzerkrankung

Eine Studie von Kardos, Rau, Greenlee, Droste, Brody, Roskamm (1994)¹¹⁶ untersuchte, ob die barorezeptorvermittelte Hypalgesie bei der stummen Myokardischämie* eine Rolle spielt. Es wurde überprüft, ob Patienten, die an stummer Myokardischämie leiden, eine stärkere barorezeptorenabhängige Hemmung der Schmerzwahrnehmung zeigen als eine Kontrollgruppe von Patienten, die bei vergleichbaren Myokardischämien Schmerzen empfinden.

10 Patienten mit stummer Myokardischämie wurden mit 9 Patienten die bei ihren ischämischen Attacken Schmerzen erleiden und hier als Kontrollgruppe dienten, verglichen. Bei allen Patienten lag eine angiographisch gesicherte koronare Herzerkrankung vor, mit mindestens 50%iger Stenosierung von zumindest einem großen Koronargefäß. Alle Patienten wurden wegen ihrer KHK medikamentös behandelt. Die Medikation wurde jedoch 24-48 Stunden vor dem Experiment

* **silente Myokardischämie:** Auftreten einer Ischämie im Myokard, z.B. im Rahmen einer KHK, die ohne Schmerzempfindung einhergeht. Nach Droste, Greenlee & Roskamm (1986)⁴⁵ haben trotz objektiv nachgewiesenen Myokardischämien ca. 3% der KHK-Patienten dabei niemals eine Schmerzempfindung.

ausgesetzt. Die Gruppenzuweisung der Patienten wurde anhand der subjektiven Schmerzangaben der Patienten während einer Fahrradergometerbelastung mit objektiven Zeichen einer Myokardischämie, durchgeführt (deutliche Senkung der ST-Strecke des EKG oder Abfall des diastolischen Blutdrucks in der A. pulmonalis).

Mittels einer intrakutanen Goldelektrode an der Spitze des Mittelfingers der linken Hand wurden nach der Methode von Bromm&Maier (1984)⁴⁷ elektrische Reize appliziert. Neben den Schmerzschwellen wurden auch die Wahrnehmungsschwellen nach der Best Pest (parametric estimation by sequential testing) Methode nach Lieberman & Pentland (1982)⁴⁸ gemessen. Sowohl Schmerz- als auch Wahrnehmungsschwellen wurden jeweils unter den 4 verschiedenen Barorezeptorenmanipulationsbedingungen der PRES Methode bestimmt.

Zur Messung der individuellen Empfindlichkeit gegenüber Ischämieschmerz wurde zusätzlich ein Ischämieschmerztest (Tournique pain test; Pertovaara, Kempainen, Vuolteenaho & Leppäluoto, 1984)⁴⁹ durchgeführt. Hierbei wurde den Patienten eine Riva-Rocci-Blutdruckmanschette angelegt und auf 220 mmHg aufgeblasen. Daraufhin sollten die Patienten einen Handgriff mit 60 Bewegungen pro Minute betätigen. Die Latenz bis zum Auftreten von Schmerz wurde als Schmerzschwelle gewertet.

Ergebnisse:

- 1) Symptomatische Patienten und Patienten mit stummer Myokardischämie unterschieden sich signifikant bezüglich ihrer Schmerzschwellen beim Ischämieschmerztest. Dabei waren asymptotische weniger schmerzempfindlich als symptomatische Patienten.
- 2) Kein signifikanter Unterschied zwischen symptomatischen und asymptotischen Patienten zeigte sich bezüglich der Wahrnehmungs- oder Schmerzschwellen auf elektrische Reize.
- 3) Die Manipulation der Barorezeptoren hatte einen hoch signifikanten Einfluß auf die Schmerzwahrnehmung, nicht aber auf die Wahrnehmungsschwellen gegenüber elektrischen Reizen. Der gegenüber aversiveren Reizen stärker ausgeprägte hemmende Einfluß der Barorezeptoren wird dadurch unterstrichen.
- 4) Bezüglich des Ausmaßes der barorezeptorenvermittelten Schmerzhemmung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen symptomatischen und asymptotischen

Patienten. Tendenziell war sogar ein Unterschied entgegen der Hypothese zu beobachten.

Nach diesen Ergebnissen spielt die barorezeptorvermittelte Schmerzhemmung für die stumme Myokardischämie vermutlich keine Rolle. Vielmehr zeigen die Patienten mit stummen Myokardischämien eine generell verminderte Schmerzempfindlichkeit gegenüber Ischämieschmerz. Denkbar wäre als triviale Erklärung z.B. das Vorliegen einer Polyneuropathie bei den asymptomatischen Patienten. Immerhin existieren ja für die KHK und die Polyneuropathie ähnliche pathogenetische Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie mit Mikrovaskulopathien etc.). Da sich die beiden Gruppen aber hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber elektrischen Schmerzreizen nicht unterschieden, spricht dies gegen solch triviale Erklärungen wie etwa das Vorliegen einer Polyneuropathie.

2.3.4. Barorezeptorenmanipulation beeinflusst die kortikale Aktivität

Der Einfluß der Barorezeptorenaktivierung auf den Erregungszustand kortikaler Netzwerke wurde in einer Studie von Rau, Pauli, Brody, Elber & Birbaumer(1993)¹¹⁷ näher untersucht. Kortikale Aktivität kann anhand von langsamen Oberflächenpotentialen gemessen werden. Diese langsamen Oberflächenpotentiale haben ihren Ursprung in kortikalen Netzwerkstrukturen (Birbaumer et al. 1990³⁵ und Rockstroh et al. 1989³⁶).

Danach treten negative langsame Oberflächenpotentiale während Phasen hoher kortikaler Aktivität auf (EPSP apikaler Dendriten). Positive langsame Oberflächenpotentiale indizieren dagegen niedrige kortikale Aktivität (IPSP apikaler Dendriten). Im Rahmen der Überlegungen zu einem zentralnervös inhibitorischen Einfluß der Barorezeptorenaktivität überprüften Rau et al. folgende Hypothese:

Kortikale Erregung wird durch eine Aktivierung der Barorezeptoren erniedrigt. Im Vergleich zur Kontrollbedingung sollte demzufolge die Amplitude der CNV als Indikator kortikaler Erregung unter der Barorezeptorenstimulationsbedingung reduziert sein.

An 22 gesunden männlichen Probanden (22-29 Jahre) wurden die Barorezeptoren mit Hilfe von PRES stimuliert. Während des Experiments wurde das EEG über Fz,Cz, und Pz sowie ein vertikales EOG abgeleitet. Die 64 Experimentaldurchgänge bestanden zur Hälfte aus Stimulations- und zur anderen Hälfte aus Kontrolldurchgängen.

Ergebnis:

Im Sinne der Hypothese konnte ein hemmender Einfluß der Barorezeptorenaktivierung auf die Negativierung langsamer Oberflächenpotentiale nachgewiesen werden. Vor dem Hintergrund der o.g. Zusammenhänge zwischen langsamen Oberflächenpotentialen und kortikaler Aktivität kann das Ergebnis als Indikator eines Zusammenhanges zwischen der Barorezeptorenaktivität und der kortikalen Aktivierung angesehen werden.

2.3.5. Größe und Reliabilität barorezeptorabhängiger Reaktionen

Ein im Hinblick auf die Hypothese des erlernten Bluthochdrucks nach Dworkin(1988)⁵⁰ sehr interessantes Ergebnis liefert eine Studie von Rau, Furedy & Elbert (1996)¹¹⁸

An 10 hypertonen und 11 normotonen Probanden wurden Herzfrequenzänderungen bestimmt, die durch

1. Barorezeptorenmanipulation und

2. einem orthostatischen Provokationstest (Lageänderung vom Liegen zum Stehen)

ausgelöst wurden. Bei zwei getrennten Experimentalsitzungen wurden jeweils die Barorezeptoren mit PRES manipuliert und zusätzlich der orthostatische Provokationstest durchgeführt. Dabei wurde jeweils die Herzfrequenz gemessen. Nach beiden Sitzungen wurden die infolge der Manipulationen aufgetretenen Herzfrequenzänderungen miteinander bezüglich der Größe und Reliabilität, d.h. der Reproduzierbarkeit verglichen. Die Herzfrequenzänderungen, die durch die Lageänderung erzielt wurden, unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (weder bezüglich der Antwortgröße, noch bezüglich der Test-Retest-Reliabilität). Die PRES Manipulation erreichte ebenfalls keine signifikanten Reaktionsgrößenunterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Reliabilitätsmessung zeigte allerdings signifikante Unterschiede. Dabei zeigten die hypertonen Probanden die

größere Barorezeptorenreliabilität. (d.h. die Hypertonen reagierten bei beiden Experimentalsitzungen in eher übereinstimmender Weise auf die Veruchsbedingungen).

Unterschiede zwischen normotonen und hypertonen Probanden beim Vergleich zweier Experimentalsitzungen. Nach Rau, Furedy & Elbert, (1996) ¹¹⁸		
Manipulation (unabhängige Variable)	Größe der HF Änderung (abhängige Variable)	Test-Retest-Reliabilität
Orthostatischer Provokationstest (Änderung vom Liegen zum Stehen)	Kein signifikanter Unterschied zwischen Normotonen und Hypertonen	Kein signifikanter Unterschied zwischen Normotonen und Hypertonen
Barorezeptorenmanipulation mit der PRES Methode	Kein signifikanter Unterschied zwischen Normotonen und Hypertonen	Die Hypertonen zeigten die höhere Reliabilität der barorezeptoren-abhängigen HF Änderung. (d.h. sie reagierten bei beiden Experimentalsitzungen in eher übereinstimmender Weise)

Diese Ergebnisse unterstützen die Vorstellung, daß über operante Konditionierungsvorgänge eine Erhöhung des phasischen Blutdrucks erlernt werden kann. Denn eine kontinuierliche, stabile Verstärkung führt im Sinne der Lerntheorie eher dazu, daß bestimmte Verhaltensweisen erlernt werden. Personen, die eine hohe Reliabilität in ihren kardiovaskulären Antworten aufweisen, sollten so eher dazu neigen, über Konditionierungsmechanismen, eine Erhöhung ihres Blutdrucks zu erlernen. Hohe Reliabilität der kardiovaskulären Reaktionen könnte damit einen Risikofaktor für die Entstehung von Hypertonie darstellen. So könnte die Spezifität der kardiovaskulären Reaktion wichtiger sein als das Ausmaß der jeweiligen Reaktion.

2.4. HYPERTONIE ALS ERLERNT BEWÄLTIGUNGSSTRATEGIE FÜR STREß UND SCHMERZ

2.4.1. Erstes psychophysiologisches Modell

Ein psychophysiologisches Modell zur Entstehung der Hypertonie wurde bereits 1979 von Dworkin et al.¹ vorgestellt. Bei Studien an Ratten stellte er fest, daß pharmakologische Blutdruckerhöhung bei den Tieren zu verminderter Schmerzempfindung führte. Ratten, deren Barorezeptoren denerviert worden waren, zeigten diesen antinozizeptiven Effekt des Blutdruckanstieges nicht. Dworkin zog daraus den Schluß, daß Aktivierung der Barorezeptoren die Wahrnehmung und/oder Verarbeitung von Schmerzreizen verändern kann, so daß sie als weniger aversiv erlebt werden. Damit wäre eine Erhöhung des Blutdrucks ein geeignetes Instrument zur Bewältigung von Schmerz. Weiter gefaßt, vielleicht zur Bewältigung aversiver Situationen überhaupt. Zufällige Blutdruckanstiege könnten so im Sinne der Lerntheorie negativ verstärkt werden (Dämpfung aversiver Reize). Im Zuge operanter Konditionierung könnte so allmählich eine Blutdrucksteigerung erlernt werden. Als Voraussetzung für diesen Lernprozess nennt Dworkin vier Faktoren:

1. Die betreffende Person muß in ihrem Alltag wiederholt noxischen Situationen ausgesetzt sein, die als aversiv wahrgenommen werden (z.B. Lärm, Schmerz, Streß).
2. Die betreffende Person muß über die Fähigkeit verfügen, durch Blutdruckerhöhungen (und die damit einhergehende Aktivierung der Barorezeptoren) eine Reduktion aversiver Wahrnehmungen zu erlangen.
3. Die betreffende Person muß die Fähigkeit besitzen, Blutdruckerhöhungen zu „erlernen.“
4. Die Person muß der aversiven Stimulation chronisch ausgesetzt sein.

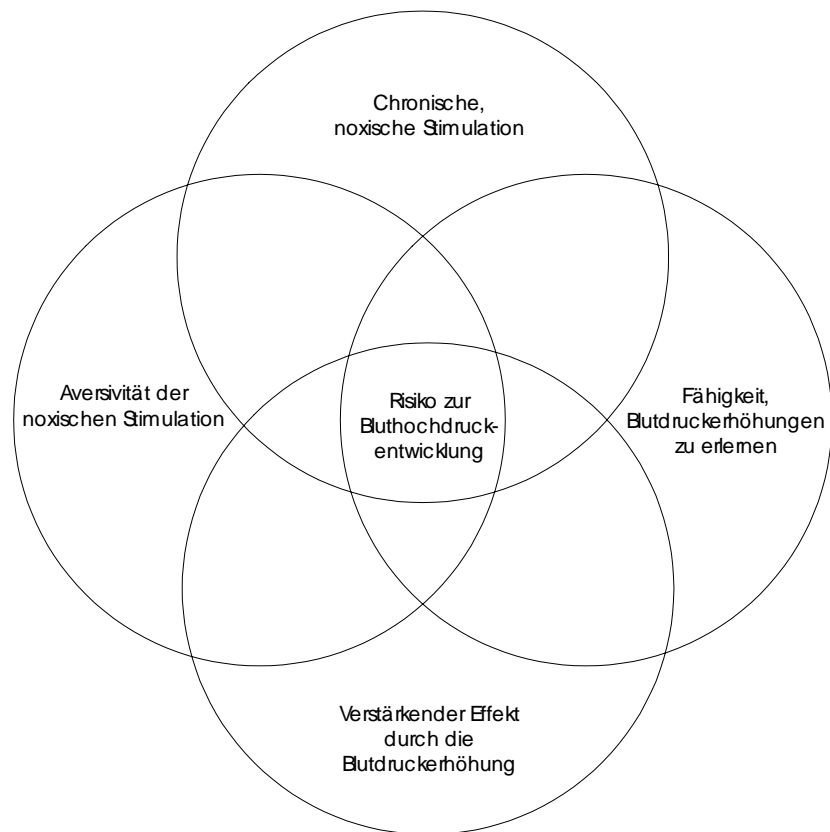


Abb. 1: Diagramm zur Hypothese erlernten Bluthochdrucks. Modifiziert nach Dworkin(1988)⁵⁰

2.4.2. Längsschnittstudie zur "erlernten Hypertonie"

Im Rahmen einer Längsschnittstudie wurde obige Hypothese von Rau(1992)³¹ überprüft. Zunächst wurde bei einer Voruntersuchung an 120 Probanden beiderlei Geschlechts mit Hilfe der PRES Technik (s. Kapitel 7.5) die Auswirkung der Barorezeptorenaktivität auf die Wahrnehmung von Schmerzreizen untersucht. Außerdem wurde das tonische Blutdruckniveau über eine Woche durch abendliche Blutdruckmessung unter Ruhebedingungen erfaßt. Überdies sollten die Probanden

angeben, als wie groß sie ihren Alltagsstreß erleben. Nach zwei Jahren wurde bei denselben Probanden der tonische Blutdruck erneut bestimmt.

Ergebnis:

Diejenigen Probanden die unter der Barorezeptorenstimulation im Rahmen der Vorstudie eine deutliche Senkung ihrer Schmerzempfindlichkeit gezeigt hatten, hatten nach zwei Jahren signifikant erhöhte mittlere Blutdruckwerte. Demgegenüber wiesen diejenigen Probanden, die keine Schmerzminderung unter Barorezeptorenstimulation gezeigt hatten, keine Veränderungen ihres Blutdrucks auf. Probanden die eher hypersensibel auf Barorezeptorenstimulation reagiert hatten, zeigten nach den zwei Jahren sogar niedrigere Blutdruckwerte. Dieses Ergebnis bestätigt deutlich die Überlegungen von Dworkin(1991), wonach ein positiver Effekt (z.B. schmerzreduzierende Auswirkung) von Blutdruckerhöhungen und den damit einhergehenden Barorezeptorenaktivierungen die Entwicklung von Bluthochdruck vorhersagt.

Nach den Überlegungen von Dworkin sollten Probanden mit höherer Streßbelastung ihren barorezeptorabhängigen Hemmungsmechanismus häufiger einsetzen und damit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung hohen Blutdrucks haben. Auch diese Hypothese konnte von Rau im Rahmen der Längsschnittstudie gestützt werden. Diejenigen Probanden die im Rahmen der Voruntersuchungen angegeben hatten, unter hohem Streß zu stehen, zeigten entsprechend den Überlegungen Dworkins tatsächlich die größten Blutdruckanstiege über den Zeitraum von zwei Jahren.

Die beobachteten Blutdruckveränderungen bewirkten dabei noch nicht das Entstehen pathologischer Bedingungen. Es kann lediglich spekuliert werden, daß sich die innerhalb des Untersuchungszeitraums eingetretene Blutdruckveränderung fortsetzt und dann im Laufe weiterer Jahre zu pathologischen Bedingungen führen kann.

3. Das endogene schmerzhemmende System

In der vorliegenden Studie soll die Rolle des endogenen Opiatsystems an der barorezeptorvermittelten Schmerzmodulation näher untersucht werden. Als Grundlage für ein Verständnis der Ergebnisse soll hier in Anlehnung an Mutschler et al. 1997¹²¹ und Forth et al. 1997¹²² ein kurzer Überblick über das endogene Opiatsystem gegeben werden:

Neben dem aufsteigenden nozizeptiven System, welches der Schmerzvermittlung dient, existiert ein körpereigenes absteigendes schmerzhemmendes System. Dieses antinozizeptive System hat die Aufgabe, die Weiterleitung von Schmerzimpulsen zu hemmen und so die Schmerzwahrnehmung zu reduzieren. Die beteiligten Neurone werden durch Stimulation von Opioidrezeptoren durch endogene Opioid-Peptide (s.u.) aktiviert. Anatomisch besteht dieses antinozizeptive System aus Neuronen, die von verschiedenen Ebenen des ZNS ihren Ausgang nehmen. Wichtige Ursprungsgebiete dieses Systems liegen im Bereich des zentralen Höhlengraus und der lateralen Formatio reticularis. Nur ein Teil der Fasern zieht direkt zum Rückenmark, viele Fasern werden bereits in medullären Kernen verschaltet.

Vom Nucl. raphe magnus und Nucl. raphe dorsalis gehen serotoninerge, von der Formatio reticularis medialis noradrenerge schmerzhemmende Bahnen aus. Die synaptische Erregungsübertragung von Schmerzimpulsen wird ferner in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks durch Neurone mit Met-Enkephalin (s.u.) als Neurotransmitter gehemmt.

3.1. ENDORPHINE

Als körpereigene Agonisten an Opioidrezeptoren des schmerzhemmenden Systems, den Opioidrezeptoren, wurden Poly- und Oligopeptide identifiziert, die als Endorphine (endogene Morphine) bezeichnet werden. Zu diesen gehören

- β -Endorphin mit 31 Aminosäuren
- Dynorphin mit 17 bzw. 8 Aminosäuren

- die Pentapeptide Methionin-Enkephalin und Leucin-Enkephalin (Met- und Leu-Enkephalin), die aus 5 endständigen Aminosäuren der Endorphine (Met-Enkephalin) bzw. der Dynorphine (Leu-Enkephalin) bestehen.

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	Met-Enkephalin
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu	Leu-Enkephalin

Sie entstehen im Gehirn, der Hypophyse sowie dem Nebennierenmark aus drei Vorläuferproteinen. Dem Proopiomelanocortin, dem Proenkephalin und dem Prodynorphin. Da die Endorphine an denselben Rezeptoren, den Opiodrezeptoren, angreifen wie die Opiod-Analgetika, weisen sie auch die gleichen pharmakodynamischen Eigenschaften wie diese auf. Aufgrund ihrer Peptidstruktur unterscheiden sie sich aber in der Pharmakokinetik. So sind z.B. die Enkephaline nur bei intraventrikulärer Injektion analgetisch wirksam, da sie im Plasma sehr rasch enzymatisch durch Proteasen gespalten werden. β -Endorphin wirkt dagegen auch bei intravenöser Applikation. Über den Wirkungsmechanismus der Endorphine ist bekannt, daß sie die Freisetzung schmerzimpulsvermittelnder Neurotransmitter (z.B. von Substanz P) hemmen und dadurch die Zahl der übergeleiteten nozizeptiven Aktionspotentiale herabsetzen.

3.2. OPIOIDREZEPTOREN

Opiodrezeptoren kommen in unterschiedlicher Dichte sowohl prä- als auch postsynaptisch im Zentralnervensystem und peripher vor. In besonders großer Zahl werden Opiodrezeptoren im limbischen System, Thalamus, Hypothalamus, und Striatum sowie in der Formatio reticularis und der Substantia gelatinosa des Rückenmarks gefunden.

Wie bei anderen Neurotransmitter Rezeptoren werden auch bei Opiodrezeptoren verschiedene Subtypen unterschieden, die man als μ -, κ - und δ -Rezeptoren bezeichnet. μ -Rezeptoren sind vor allem für die durch Opiate ausgelöste supraspinale Analgesie, Atemdepression und Abhängigkeit verantwortlich. Erregung von κ -Rezeptoren ruft

insbesondere spinale Analgesie, Miosis und Sedation hervor. Stimulation von δ -Rezeptoren führt ebenfalls zu Analgesie sowie zu Dysphorie und Halluzinationen. Alle Opiod-Rezeptoren hemmen bei Stimulation über Koppelung mit inhibitorischen G_i -Proteinen Adenylatzyklasen und bewirken dadurch eine Öffnung von Kaliumkanälen und/oder eine Schließung von Calcium-Kanälen. Dadurch wird das Membranpotential hyperpolarisiert und die Auslösung von Aktionspotentialen erschwert.

4. Physiologische Hintergründe des Zusammenhangs von Hypertonie und Hypalgesie

4.1. WELCHE MECHANISMEN LIEGEN DER VERBINDUNG VON BLUTHOCHDRUCK UND VERMINDERTER SCHMERZWahrnehmung ZUGRUNDE ?

Die Kenntnis eines Zusammenhangs zwischen erhöhtem Blutdruck und verminderter Schmerzwahrnehmung wirft einige Fragen auf. Welches sind die zugrundeliegenden Mechanismen? Welche Bedeutung hat dieser Zusammenhang für die Pathophysiologie und Klinik der silenten Myokardischämie oder des arteriellen Hochdrucks? Welchen evolutionären Vorteil birgt dieser Zusammenhang in sich ?

Obwohl der für die hypertonieassoziierte Hypalgesie verantwortliche Mechanismus letztlich noch der vollständigen Aufklärung bedarf, wurden doch einige wichtige Aspekte aufgedeckt. Im Folgenden wird in Anlehnung an Ghione(1996)⁵¹ ein Überblick über wesentliche neurophysiologische Mechanismen der hypertoniassoziierten Hypalgesie gegeben.

4.1.1. Aktivität der arteriellen Barorezeptoren

Einige Studien deuten auf eine Rolle der Barorezeptoren für die Modulation der Schmerzwahrnehmung hin. Es konnte mehrfach gezeigt werden, daß die Unterbrechung der Barorezeptoren-Afferenzen des Karotissinus und der Aorta, die hochdruckvermittelte Hypalgesie vermindern oder eliminieren kann. ^{1,4,5,16,52,53,54,55,56}

Durch die kontrollierte Barorezeptorenmanipulation mit der PRES Technik konnten signifikante Zusammenhänge zwischen Barorezeptorenaktivität und Schmerzwahrnehmung gezeigt werden. Interessanterweise war dieser Zusammenhang für verschiedene Reizmodalitäten unterschiedlich stark ausgeprägt. Zusätzlich zu den Hochdruckgebiet-Barorezeptoren (im Karotissinus und in der Aorta) könnten auch die kardiopulmonalen Barorezeptoren des Niederdrucksystems an der Schmerzmodulation beteiligt sein. So führt Volumenexpansion zu einer Reflexhypalgesie, ^{56 57} die durch rechtsseitige Vagotomie⁵⁶ teilweise aufgehoben werden kann.

Die barorezeptorenvermittelte Modulation der Schmerzwahrnehmung stellt aber vermutlich nur einen Aspekt einer umfassenderen Fähigkeit des Barorezeptor-reflexsystems dar, zentralnervöse Prozesse zu inhibieren.

Unabhängig von Änderungen der Kreislaufhomöostase konnte gezeigt werden, daß Aktivierung von Barorezeptorenafferenzen zu einer Vielzahl inhibitorischer Effekte führt. So z.B. zur Senkung des somatischen Muskeltonus⁵⁸ und der kortikalen Aktivität.⁵⁹

4.1.2. Zentralnervöse Systeme

4.1.2.1. Gate Control Theorie

Nach Stimulation der peripheren Sensoren durch einen entsprechenden Stimulus, werden die nozizeptiven Impulse durch A-Delta und C-Fasern zum Hinterhorn des Rückenmarks geleitet, wo sie vor der Weiterleitung zum Thalamus eine weitreichende Modulation erfahren. Nach der „gate control“ Theorie von Melzack&Wall,⁶² werden afferente und absteigende Impulse auf Rückenmarksebene integriert, um festzulegen, ob eine bestimmte nozizeptive Botschaft zu supraspinalen Zentren weitergeleitet wird. So ist z.B. die spinale Weiterleitung nozizeptiver Reize bei Spontaneously-Hypertensive-Rats gegenüber Wistar-Kyoto Ratten vermindert.⁸

Durch bilaterale Denervation der sinoortalen Barorezeptoren, konnte die verminderte Antwort der Hinterhornneurone zum Teil umgekehrt werden. Diese Tatsache bestätigt die Theorie eines absteigenden inhibitorischen Einflusses des Barorezeptorenreflexes.

Seit der ersten Beobachtung an Tieren und Menschen, daß die Stimulation bestimmter Hirnregionen, insbesondere des periaquäduktalen Graus des Mittelhirns, Schmerzfremheit hervorruft,^{63 64} wurden dem supraspinalen absteigenden antinozeptiven Systemen umfassende Studien gewidmet. Nach dem Modell von Basbaum&Fields(1978)⁶⁵, besteht dieses System hauptsächlich aus dem periaquäduktalen Grau, welches sowohl absteigende corticodienzepale, wie aufsteigende nociceptive Impulse erhält und hauptsächlich auf die rostro-ventrale Medulla und insbesondere auf den Ncl. Raphe magnus und die Formatio reticularis

projiziert. Diese projizieren ihrerseits vornehmlich über serotoninerge Fasern auf das Rückenmarkshinterhorn.

Weitergehende Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, daß das endogene Schmerzkontrollsystem komplexer ist als ursprünglich angenommen. Viele einzelne und getrennte supraspinal organisierte absteigende inhibitorische Systeme wurden identifiziert. Weit mehr Hirnstammregionen, die in die zentrifugale Modulation spinaler nociceptiver Weiterleitung involviert sind wurden gefunden als nur die ursprünglich entdeckten Strukturen des Mittelhirns und der Medulla (periaquäduales Grau und Ncl. Raphe magnus).^{66 67 68} Insbesondere wurde für eine Reihe von Hirnstammregionen, die ursprünglich nur der kardiovaskulären Regulation und autonomen Funktion zugeschrieben wurden, gezeigt, daß sie auch für die spinale Schmerzweiterleitung eine Rolle spielen.

4.1.2.2. *Nucleus tractus solitarius*

So führt die Stimulation von Regionen des nucleus tractus solitarius, der die Endstruktur der Barorezeptorafferenzbahnen darstellt, zur Aufhebung der Schmerzwahrnehmung.⁶⁹ Gleiche Ergebnisse konnten auch für andere höhere ZNS Strukturen, die am Baroreflex beteiligt sind, gefunden werden, wie die A5 Zellgruppe^{70 71} und den Locus coeruleus/subcoeruleus,^{68 72} die die Ursprungsorte absteigender noradrenerger Fasern darstellen, die ihrerseits an der Modulation der spinalen Schmerzweiterleitung durch Aktivierung postsynaptischer α_2 -Adrenoceptoren, beteiligt sind. Randich et al.⁷³ zeigten, daß durch Stimulation vagaler Afferenzen hervorgerufene Antinociception, eine Reihe von Hirnstammregionen einbezog, die gleichermaßen für die Vermittlung von Barorezeptorenaktivität und vasomotorischem Tonus dienen.

4.1.2.3. *Ncl. reticularis gigantocellularis*

Studien an Ratten haben gezeigt, das der Ncl. reticularis gigantocellularis möglicherweise an der Blutdruck assoziierten nociceptiven Modulation beteiligt ist und das Angiotensin in dieser Modulation eine Rolle als Neurotransmitter spielt.^{74 75 76} Watkins et al.⁷⁷ zeigten, daß durch Phenylephrin induzierte Schmerzhemmung, über einen komplexen Neuronenkreis vermittelt wird. Dieser enthält die Barorezeptoren, den

Nucl. Tractus solitarius und den paraventriculären Hypothalamus. Letzterer sendet über den dorsolateralen funiculus vasodepressinerge Projektionen zum Rückenmark .

4.1.2.4. *Das periaquäduktale Grau*

Interessanterweise existieren umgekehrt auch Hinweise darauf, daß Regionen, von denen man zunächst annahm, sie seien primär für die Schmerzmodulation zuständig, auch Einfluß auf die Blutdruckregulation nehmen können. So z. B. das periaquäduktale Grau. Seine Stimulation bewirkt Analgesie, zugleich ist es ein wichtiges Gebiet für die Integration autonomer und somatischer Reaktionen.⁷⁸ Außerdem konnte durch Stimulation bestimmter Gebiete im periaquäduktalen Grau der arterielle Barorezeptorenreflex vermindert⁷⁹ oder verstärkt⁸⁰ werden.

4.1.2.5. *Nucleus raphe magnus*

Der Nucl. raphe magnus in der rostroventralen Medulla ist ebenfalls eine wichtige Struktur der Schmerzmodulation. Er enthält Schmerzmodulationsneurone, die auf Schmerzreize mit steigender Aktivität reagieren (ON cells) und andere die mit verminderter Aktivität reagieren (OFF cells).⁸¹ Bei Ratten wurde beobachtet, daß diese Schmerzmodulationsneurone spontane Fluktuationen neuronaler Aktivität zeigen, die entgegengesetzt (ON cells) und parallel (OFF cells) zu spontanen Fluktuationen des Blutdrucks verlaufen.^{82 83} Die Tatsache, daß Änderungen neuronaler Aktivität Änderungen des Blutdrucks vorausgehen, und auch nach kardiopulmonaler Deafferentation⁸³ weiter bestehen, zeigt, daß Änderungen neuronaler Aktivität nicht notwendigerweise afferenten Input von Barorezeptorafferenzen benötigen. Sie zeigt ferner, daß diese Neurone entweder direkt an der Blutdruckregulation beteiligt sind oder mit Neuronen verbunden sind, die den Blutdruck regulieren. Andererseits wurde beobachtet,⁸³ daß Veränderungen des arteriellen Drucks, infolge verschiedener Manipulationen (Phenylephrininfusion, Nitroprussidinfusion oder Occlusion der Aorta abd.), die neuronale Aktivität von ON und OFF Zellen über sinoaortale Barorezeptoren verändern können. So wurden Neurone die bisher hauptsächlich der Modulation der Schmerzwahrnehmung zugeschrieben wurden, als eng verbunden mit der zentralen und Baroreflex-assoziierten Blutdruckregulation gefunden.

4.1.2.6. *Central autonomic network*

Insgesamt zeigen diese und andere Hinweise deutlich eine enge Integration neuronaler Zentren für Schmerzmodulation und kardiovaskulärer Regulation. Die an diesen Funktionen beteiligten Regionen können als ein integraler Bestandteil eines weiter ausgedehnten Netzwerkes innerhalb des ZNS angesehen werden. („Central autonomic network“)⁸⁴ Dieses Netzwerk, durch welches das Gehirn viszeromotorische, neuroendokrine, Schmerz-, und Verhaltensantworten, steuert, die für Anpassung und Überleben unentbehrlich sind, wird vermutlich von einer Gruppe untereinander verschalteter Bereiche gebildet. Zu diesen gehört vermutlich der Inselkortex und der präfrontale Cortex, die Amygdala, der Hypothalamus, das periaquäduktale Grau, die parabrachiale Region, der Nucl. tractus solitarius und die retikuläre Zone der ventrolateralen Medulla.

Dies stimmt mit der Vorstellung überein, daß blutdruckassoziierte Hypalgesie durch abgeschwächte Weiterleitung von Schmerzreizen auf Rückenmarksebene bewirkt wird. Diese Abschwächung wird durch absteigende inhibitorische Einflüsse von in kardiovaskuläre Regulation und Schmerzregulation eingebundene Hirnstammregionen verursacht. Diese Hirnstammregionen sind weitreichend funktionell verknüpft und Teil eines weiter ausgedehnten Netzwerkes, das im Dienste der autonomen Anpassung steht.⁵¹

4.2. WELCHE MECHANISMEN SIND AN DER VERÄNDERTEN SCHMERZWahrnehmung BEI CHRONISCHEM Bluthochdruck BETEILIGT ?

Die Schmerzwahrnehmung kann durch Manipulation der Barorezeptorenfunktion^{60 85 86} verändert werden. Sinoaortale Denervation vermindert oder eliminiert die Hypalgesie bei akuter experimenteller Blutdruckerhöhung.^{1 5 52 53} Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß bei akutem Blutdruckanstieg, die hypertonieassoziierte Hypalgesie durch Barorezeptorstimulation verursacht wird. Unterbrechung der sinoaortalen Afferenzen normalisierte die Hypalgesie auch bei experimentellen Modellen chronischen Bluthochdrucks^{8,16,53,55,56}, so daß auch hier von einer baroreflexvermittelten Hypalgesie ausgegangen werden kann.

Es könnte auch sein, daß Strukturen, die an der Schmerzmodulation beteiligt sind, direkten Input vom visomotorischen Zentrum erhalten. Ferner könnten sowohl erhöhter Blutdruck als auch Antinozizeption von anderen zentral funktionell zusammenhängenden Mechanismen abhängen. Die o.g. Beobachtung, daß die Neuronenaktivität von ON und OFF Zellen des Nucl. raphe Magnus, nach sinoaortaler Denervation, spontanen Fluktuationen des Blutdrucks folgt,^{82,83} deutet in diese Richtung.

Daher können zwei verschiedene, sich aber nicht notwendigerweise gegenseitig ausschließende Mechanismen hypothetisch angenommen werden:

- Hypertonieassoziierte Hypalgesie hat eine periphere Ursache. (d.h. sie beruht auf dem inhibitorischen Einfluß des Barorezeptoreninputs)
- Die Ursache ist zentral gelegen. (d.h. sie beruht auf bisher unbekanntem zentralnervösen Mechanismen die sowohl Blutdruck als auch die Schmerzwahrnehmung beeinflussen.)

4.2.1. Die Rolle der endogenen Opiate

In der Vielzahl an Neurotransmittern, die an der Schmerzregulation beteiligt sind, spielen die endogenen Opiate eine besonders bedeutsame Rolle, da sie

- bei vielen Vertebraten und Wirbellosen⁸⁷ an der Schmerzregulation beteiligt sind
- in vielen Regionen der Schmerzregulation vorhanden^{88,89} sind
- und durch spezifische Antagonisten studiert werden können.⁹⁰

Die Tatsache, daß bei Ratten die hypertonieassoziierte Hypalgesie durch den Opiatantagonisten Naloxon unterdrückt werden kann,^{14,15,16,9,10,11} weist auf eine Rolle des endogenen Opiatsystems hin. Da dieser Effekt bei dem ausschließlich peripher wirksamen N-methyl-naloxon nicht auftritt,¹¹ spricht dies für die Beteiligung zentraler Opiode. Hypertone Ratten wiesen erhöhte Opiatktivität in einigen ZNS Abschnitten auf, wie z.B. dem Hypothalamus, der Hypophyse, und insbesondere dem Rückenmarkshinterhorn.¹⁴

Auch einige Humanuntersuchungen weisen auf eine Beteiligung des endogenen Opiatsystems beim Menschen hin. McCubbin & Bruhl²⁶ beobachteten, daß ein Vorbehandlung mit Naloxon zu einer deutlichen Verminderung des Zusammenhangs zwischen Ruheblutdruck und Schmerzratings bei normotonen Probanden führte. Ferner

wurden signifikante Unterschiede zwischen Normotonen und Hypertonen bezüglich des Plasmalevels von β -Endorphin gefunden.²³

Auch innerhalb der Normotonen bestanden β -Endorphin Plasmapiegelunterschiede zwischen jenen, die höhere und denen die geringere Toleranz gegenüber Schmerzreizen zeigten.⁹¹

4.2.2. Das absteigende noradrenerge System

Das absteigende noradrenerge System, welches wie oben erwähnt, zum Teil aus Gebieten entspringt, die an der kardiovaskulären Regulation beteiligt sind, wirkt über postsynaptische α_2 -Adrenozeptoraktivierung. Der α_2 -Adrenozeptoragonist Clonidin vermittelt starke Hypalgesie bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen,^{92,93} vermutlich über spinale Angriffspunkte und zwar bereits bei Dosen, die noch nicht blutdrucksenkend wirken. Bei SHR zeigte Clonidine einen stärker antinociceptiven Effekt als bei normotensiven Kontrollratten.⁹⁴ Einige Studien berichten über zahlreiche Interaktionen zwischen α_2 -adernem und dem Opiatsystem: Bei gemeinsamer Gabe von Clonidin und Morphin ergeben sich supraadditive antinociceptive Effekte.^{95,96} Clonidine ist eine wirksame Behandlung bei Opiatentzug.⁹⁷ Schließlich kann Naloxon den hypotensiven Effekt von Clonidin, bei Hypertensiven mit hyperaktivem adrenergem System, aufheben.⁹⁸

4.3. FUNKTIONELLE BEDEUTUNG VON BLUTDRUCKABHÄNGIGER SCHMERZMODULATION

Den endogenen Schmerzkontrollsystemen werden traditionellerweise zwei Hauptfunktionen zugeschrieben.

- 1.) Modulation von eingehenden Schmerzbotschaften über einen negativen Feedbackmechanismus. Schmerz aktiviert Schmerzsuppression und führt so zu verminderter Schmerzwahrnehmung, wenn die nozizeptive Stimulation zunimmt.
- 2.) Einschränkung der Schmerzwahrnehmung bei Situationen (meist Streßsituationen), in denen Schmerz ein Störfaktor wäre.

Diese sogenannte Streßanalgesie (oder besser: Streßhypalgesie) wurde in zahlreichen umfassenden Studien untersucht und wurde in einer großen Vielfalt von natürlichen Streßsituationen wie die Konfrontation mit einem Agressor⁹⁹, körperlichem Training,^{100,101} sexueller Erregung^{102,103} und mentalem Streß,⁹⁹ berichtet. Blutdruckbezogene Schmerzmodulation könnte ein Mechanismus dieser zwei Funktionen sein. Emotionale Erregung und Schmerzreize erhöhen den Blutdruck mit konsekutiver Barorezeptorenstimulation, die dann zu verminderter Schmerzwahrnehmung führt. So könnte der arterielle Blutdruck ein wichtiges internes Signal für den Körper zur Regulation des somatosensorischen Inputs sein. Obgleich mehrere Übersichtsarbeiten postulieren, daß viele der sog. streßinduzierten Analgesien Folge von Blutdruckveränderungen sind,^{88,104} wurde das nur in wenigen Studien überprüft. Daß dies tatsächlich der Fall sein könnte, darauf weist die Entdeckung hin, daß die Integrität des kardiopulmonalen Barorezeptor-Schaltkreises für die volle Ausbildung der schockinduzierten Analgesie (eine Form der streßinduzierten Analgesie)⁵⁶ notwendig ist. Blutdruckassoziierte Antinozizeption liefert eine weitere und vielleicht ebenso wichtige Funktion: Da die baroreflexvermittelte Modulation der Schmerzwahrnehmung einen Teilaspekt einer allgemeinen Fähigkeit des Barorezeptorenreflexsystems darstellt, zentralnervöse Prozesse zu inhibieren, kann dieser Mechanismus als eine Maßnahme verstanden werden, in Ergänzung zu Bradykardie und Vasodilatation, exzessive Blutdruckerhöhungen zu vermeiden. Wie von Dworkin et al.⁶⁰ vorgeschlagen, könnte zentralnervöse Hemmung via erhöhter vagaler und sympathoinhibitorischer Mechanismen bei akuter sensorischer oder emotionaler Erregung sowie excessiv ansteigendem Blutdruck, dazu beitragen, sicherere Blutdrucklevel zu erhalten.

Wie eingangs erwähnt, spielt die Existenz wichtiger funktioneller Verbindungen zwischen Blutdruck und Schmerzregulation eine mehr allgemeine Rolle für die Anpassung des Organismus an Streß: Die Wechselwirkungen zwischen kardiovaskulärem und somatosensorischem System stellen möglicherweise nur einen Teil einer komplexen, koordinierten Strategie dar, die dem Körper zur Bewältigung von Streßereignissen dient.⁶¹

4.4. GIBT ES EINEN URSÄCHLICHEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BLUTHOCHDRUCK UND HYPALGESIE BEIM MENSCHEN ?

Auf den ersten Blick scheinen drei Möglichkeiten für das Verhältnis zwischen Hypalgesie und essentieller Hypertonie zu bestehen:

- 1) Hypalgesie tritt als Folge von Hypertonie auf.
- 2) beide beruhen auf einem gemeinsamen (pathophysiologisch wichtigen?) neuronalen Mechanismus;
- 3) Es handelt sich um assoziierte traits ohne relevanten funktionellen Zusammenhang.

Ergebnisse, daß Senkung des Blutdrucks nicht notwendigerweise zu Änderungen der Schmerzwahrnehmung führt, zeigen, daß Hypalgesie bei der essentiellen Hypertonie nicht einfach mit erhöhten Blutdruckwerten korreliert. So beobachteten Ghione et al.²¹ bei Patienten nach dreimonatiger antihypertensiver Behandlung (salzarme Diät, Behandlung mit Diuretika, β -Blocker) keine Veränderung der Schmerzwahrnehmung, wohl aber signifikant gesunkene Blutdruckwerte.²¹ Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, daß die Schmerzsensitivität nicht mit dem aktuellen Blutdruck zusammenhängt, sondern eher im Sinne eines Persönlichkeitsmerkmals („trait“) blutdrucküberdauernd existiert.

Ob dabei die Hypalgesie dem Blutdruckanstieg bei prädisponierten Patienten vorausgehen kann, ist bisher ungewiß.

Eine weitere mögliche pathophysiologische Verbindung zwischen Hypertonie und barorezeptorenvermittelter Antinozizeption wurde von Dworkin et al.¹ schon 1979 vorgeschlagen. Ihr zufolge könnte blutdruckassoziierte Hypalgesie eine Ursache statt eine Folge erhöhten Blutdrucks sein. In der Tat kann streßinduzierte Blutdruckerhöhung Barorezeptorenverschaltungen aktivieren, die die affektive Größe eines Streßors verkleinern und so einen Belohnungsmechanismus auslösen, der durch wiederholte Streßexposition verstärkt wird. Nach dieser Hypothese können phasische Blutdruckerhöhungen bei prädisponierten oder besonders großem Streß ausgesetzten Personen, Bluthochdruck im Sinne einer instrumentell erlernten Blutdruckantwort bewirken, deren Belohnung die barorezeptorenvermittelte Verminderung der Aversivität von Schmerz, Umweltstreßoren (z.B. bei Ängstlichkeit und Streß) etc. ist.^{1,4,16,60,61}

Die Tatsache, daß Blutdruckerhöhung mit Techniken operanter Konditionierung erlernt werden kann^{39,105,106} und daß wie oben mehrfach erwähnt, Barorezeptorenaktivierung

eine generelle Inhibition zentralnervöser Prozesse induzieren kann,⁶⁰ stehen mit dieser Hypothese in Übereinstimmung. Daß die Streßwahrnehmung in umgekehrter Relation zum Blutdruck steht, wie bei einer großen Population von Busfahrern in San Francisco beobachtet wurde, stützt diese Hypothese. Je höher ihr Blutdruck war, desto weniger gaben Sie an, durch Ihren Job gestreßt zu sein.¹⁰⁷

Rau et al.(1993)¹⁰⁸ diskutieren sogar einen für die Nikotinsucht bedeutsamen Effekt der blutdruckvermittelten Hypalgesie infolge nikotininduzierter Blutdruckanstiege.

4.5. KLINISCHE BEDEUTUNG DER HYPERTONIE-ASSOZIIERTEN HYPALGESIE

Verminderte Schmerzwahrnehmung bei Hypertonikern könnte wichtige klinische Konsequenzen haben. In den letzten Jahren wurde der sog. silenten (asymptomatischen) Myokardischämie und der möglichen Beteiligung von schmerzmodulierenden Mechanismen in diesem Zusammenhang zunehmende Aufmerksamkeit gewidmet.^{109,110}

Eine große Anzahl von Studien hat gezeigt, daß eine generelle Reduktion der Schmerzwahrnehmung bei der silenten Myokardischämie eine Rolle spielen könnte. Patienten mit silenter Myokardischämie zeigten höhere Schmerzschwellen bei Zahnpulapstimulation¹¹¹ und bei Unterarmischämietests.^{86 112 113} Zusätzlich wurde von Fancone et al.¹¹⁴ bei Patienten mit asymptomatischer Myokardischämie, die durch Angioplasty provoziert wurde, höhere mittlere Zahnpulpaschmerzschwellen festgestellt, als bei symptomatischen (Kontroll-)Patienten. Ob Hypertonie bei der silenten Myokardischämie eine Rolle spielt, ist unklar, obwohl einige Hinweise in dieser Richtung vorliegen. Sheps et al.¹¹⁵ stellten bei einer Gruppe von 28 Patienten fest, daß die Höhe des systolischen Ruheblutdrucks signifikant mit dem Zeitintervall zwischen dem Auftreten objektiver Zeichen myokardialer Ischämie (ST-Srecken Senkung) und dem Einsetzen von pektanginösen Schmerzen während Belastungstests korrelierte.

Auch für den unerkannten Myokardinfarkt könnte die verminderte Schmerzwahrnehmung von Bedeutung sein. Nach der Framingham Studie erleiden Hypertoniker im Vergleich zu Normotonen doppelt so häufig unerkannte Infarkte.¹¹⁹

Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, daß die hypertonieassoziierte Hypalgesie für die stumme Myokardischämie von Bedeutung ist, obgleich weitere experimentelle und epidemiologische Studien auf diesem Felde nötig sind.

5. Hypothese

Die bisherigen Untersuchungen zur Änderung der Schmerzwahrnehmung unter Barorezeptorenmanipulation wurden mit mehr neurophysiologischen Methoden durchgeführt. Zur Erweiterung dieser Arbeiten werden in dieser Studie zusätzlich humorale Mechanismen untersucht. Mit Hilfe eines doppelblinden cross-over-Designs soll die Rolle des endogenen Opiatsystems bei der barorezeptorabhängigen Schmerzmodulation untersucht werden. Dabei soll folgende Hypothese überprüft werden:

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

6. Die vorliegende Studie im kurzen Überblick

Zum besseren Verständnis der folgenden Kapitel wird hier ein kurzer Überblick über die Studie gegeben:

Fragestellung: Welche Rolle spielen endogene Opiate bei der barorezeptorvermittelten Schmerzhemmung ?

Methoden : Die **Barorezeptoren** des Karotissinus wurden mit der PRES-Technik manipuliert. Über eine Halsmannschette wurden dabei phasenweise Druck und Unterdruck appliziert. Dabei wurde randomisiert eine Stimulations- und eine Kontrollbedingung verwendet. (s.a. Kapitel 7.5).

Elektrische Schmerzreize wurden über Hautelektroden über dem N.suralis appliziert. Die Applikation dieser Schmerzreize erfolgte randomisiert während der Stimulations- und der Kontrollbedingung der Barorezeptorenmanipulation.

Zur **Schmerzmessung** wurden drei verschiedene Methoden verwendet:

- *Subjektive* Schmerzangaben der Probanden
- *EMG* des R-III-Reflexes (ein Schmerzreflex des M.biceps femoris)
- *EEG*

Plasmaspiegelbestimmungen für β -Endorphin, ACTH und Cortisol dienten zur Aufklärung der Rolle des endogenen Opiatsystems an der barorezeptorvermittelten Schmerzhemmung. Ferner dienten sie als Kontrolle der Effizienz der Wirkung der verwendeten Pharmaka.

Messung der **Herzrate** und des **Blutdrucks** dienten zur Kontrolle der Effizienz der Barorezeptorenmanipulation.

Pharmakologische Blockade des endogenen Opiatsystems: Um die Beteiligung des endogenen Opiatsystems bei der barorezeptorvermittelten Schmerzhemmung zu untersuchen, setzten wir zwei Medikamente ein: Naloxon und Dexamethason. Beide Pharmaka blockieren das endogene Opiatsystem. Naloxon wirkt dabei als kompetitiver Antagonist an Opiatrezeptoren. Dexamethason wirkt über eine Suppression des hypothalamischen Vorläuferpeptids POMC supprimierend auf den Blutspiegel von β -Endorphin. (s. hierzu auch Abb. 35 auf Seite 86) Für beide Pharmaka wurde randomisiert und doppelblind je eine Experimentalsitzung mit Placebo und eine Sitzung mit dem Verum durchgeführt.

Probanden 12 hypertone Probanden

Experiment Eine Experimentalsitzung bestand aus 125 Durchgängen von Barorezeptorenmanipulation und Schmerzreizapplikation mit den zugehörigen Messungen für Blutdruck, Herzrate, EMG, EEG sowie den subjektiven Schmerzangaben durch die Probanden. Vor Experimentalbeginn wurden die Plasmaspiegel von β -Endorphin, Kortisol und ACTH abgenommen. Bei den Naloxon-Sitzungen wurden diese Plasmaspiegel zusätzlich nach der Hälfte der Experimentalsitzung nochmals abgenommen.

Die verwendeten Materialien und Methoden werden in Kapitel 7 ausführlich beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung des Experiments liefert das Kapitel 8.

7. Material und Methoden

7.1. BESCHREIBUNG DES PROBANDENKOLLEKTIVS

In dieser Studie wurden 12 hypertone Probanden im Alter von 20 bis 50 Jahren untersucht. Wegen einer möglichen hormonellen Beeinflussung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch den weiblichen Menstruationszyklus wurden hier ausschliesslich männliche Probanden untersucht. Bei allen Probanden wurde vor Studienbeginn eine 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt. Es wurden die Probanden ausgewählt, deren Mittelwerte des diastolischen und systolischen Blutdrucks über den WHO Grenzwerten von 90 mmHg diastolisch und 140 mmHg systolisch lagen. Zum Ausschluß eventueller kardiologischer Begleiterkrankungen wurden alle Probanden von einem Kardiologen untersucht. Im EKG und Echokardiogramm zeigten alle Probanden Normalbefunde. Die Ergebnisse der ausgewerteten Probandenfragebögen zeigt folgende Tabelle:

	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (Jahre)	34,8	12,3
Größe (cm)	180,7	6,26
Gewicht (kg)	86,8	15,7
Alkohol (Gläser Bier o.entspr. /Woche)	4,7	3,9
Sport (Stunden/Woche)	3,3	3,5
Rauchen (Zigaretten/Tag)	13,1	10,8
Streß Alltagsstreß in den 2 Wochen vor dem Experiment. (Selbsteinschätzung auf einer Skala von 1-10)	4,5	2,5

7.2. GERÄTE

- **Computer** (486 DX, 33 MHz) mit **A/D-Wandler** Karte (Data Translation 2821)
- **Computerprogramm** zur Experimentalsteuerung und Meßwerterfassung (programmiert in ASYST[®] durch H. Rau)
- **Elektrostimulator** (Konstruktion Universität Konstanz, Abteilung Elektronik)
+/- 100 V, 0-10 mA
2 Ag/AgCl Oberflächenelektroden, Ø 0,8 cm
- **EMG** 2 Ag/AgCl Oberflächenelektroden, Ø 0,8 cm
Isolated Bioamplifier with Bandpass Filter Model V75-04,
Coulbourn Instruments
Frequenzintegrator: Multifunction Integrator Model V76-23,
Coulbourn Instruments
- **EKG** 2 Ag/AgCl Brustwandelektroden,
Isolated Bioamplifier with Bandpass Filter Model V75-04,
Coulbourn Instruments
Dual Comparator Model V21-C10, Coulbourn Instruments
- **EEG** 3 Ableitungselektroden (Fz,Cz,Pz)
3 Isolated Bioamplifier with Bandpass Filter Model V75-04
Coulbourn Instruments
(pro Ableitungselektrode ein separater Verstärker)
Referenzelektrode am Mastoid
- **EOG** 2 Ag/AgCl Oberflächenelektroden, Ø 0,8 cm
Isolated Bioamplifier with Bandpass Filter Model V75-04
- **Blutdruckmessgerät** FINAPRES[®] Typ Ohmeda 2300
- **Schieberegler** für subjektive Angaben zur Schmerzempfindung durch den Probanden
Eigenbau der Universität Tübingen, Inst. f. Medizinische Psychologie

- **PRES** Modul bestehend aus
 - Halsmanschette** zur gezielten Manipulation der im Karotissinus gelegenen Barorezeptoren
 - Motor** zur Erzeugung des hierfür notwendigen Luftdrucks
 - Ventilmechanismus** vom Experimentalcomputer über Relais Gesteuert mit drei möglichen Schaltstellungen:
 - Manschettenüberdruck
 - Manschettenunterdruck
 - Neutralstellung (kein Druck)

7.3. ANALYSEKITS FÜR DIE PLASMASPIEGELBESTIMMUNGEN

Zur Bestimmung der Plasmaspiegel von Cortisol, ACTH und β -Endorphin wurden die folgenden Analyse-Kits verwendet:

Cortisol	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

7.4. PHARMAKA

Substanz:	Präparat:	Experimentaldosis :
Dexamethason	Fortecortin, [®] Merck	2,0 mg
Naloxon	Naloxon, Curamed	1,2 mg

7.5. BAROREZEPTORENMANIPULATION MIT DER PRES METHODE

PRES ist eine Methode zur gezielten Manipulation der im Karotissinus gelegenen Barorezeptoren. Über eine Halsmanschette werden kurze Phasen von Über- und Unterdruck am Hals appliziert, die zeitlich an den Herzzyklus gekoppelt sind. Dazu werden die Luftdruckphasen mit der Pulswelle im Karotissinus synchronisiert. Zur Synchronisation werden die R-Zacken des EKG's als Trigger genutzt. Etwa 100ms nach der R-Zacke erreicht die systolische Pulswelle den Karotissinus. Wird zu diesem Zeitpunkt ein schnell ansteigender Unterdruck durch die Halsmanschette appliziert, vermag die systolische Pulswelle den Karotissinus schneller und stärker zu dehnen. Umgekehrt führt die Applikation von Manschettenüberdruck zu diesem Zeitpunkt, zu einer weniger steil ansteigenden und kleineren Pulswelle im Karotissinus.

Die Druckphasen in der Halsmanschette werden also computergesteuert mit der Pulswelle im Karotissinus synchronisiert. (siehe Abb. 2)

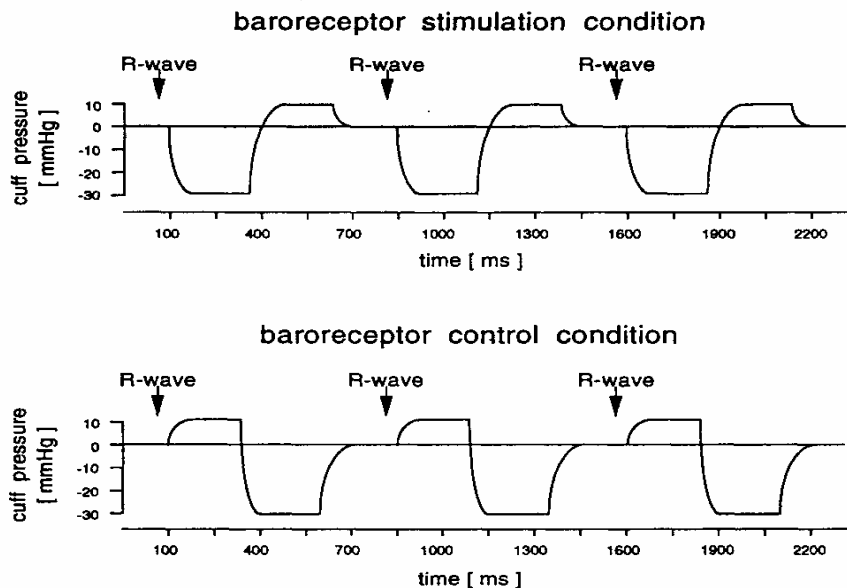


Abb. 2: Aneinanderreihung kurzer Phasen von Manschettenüber- und Unterdruck zur Erzeugung längerer (mehrere Sekunden dauernder) Phasen der Barorezeptorenmanipulation mit Hilfe der beiden PRES-Bedingungen. (Stimulation und Kontrolle) Die Verzögerung der Änderung des Manschettendrucks von der R-Zacke des EKGs betragen jeweils 100 msec. (Aus Rau, 1992)³¹

7.5.1.1. Die beiden PRES Bedingungen

Stimulationsbedingung

Bei der Stimulationsbedingung wird während der Systole gesaugt und während der Diastole geblasen. Durch die so scheinbar vergrößerte Pulsamplitude im Bereich des Karotissinus werden die Barorezeptoren vermehrt aktiviert. (PRES SS = systolisch saugen)

Kontrollbedingung

Bei der Kontrollbedingung wird während der Systole geblasen und während der Diastole gesaugt. Dies führt zur Verkleinerung der Pulsamplitude im Bereich des Karotissinus und somit zu verminderter Barorezeptorenaktivierung. (PRES DS =diastolisch Saugen) (siehe Abb. 3)

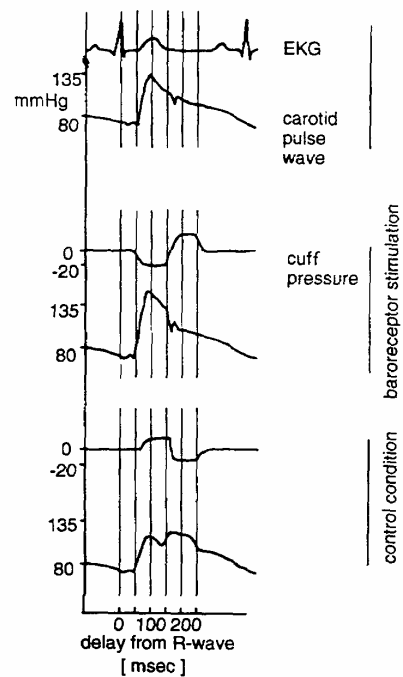


Abb. 3: Zeitliche Beziehung zwischen der Pulswelle im Karotis-sinusgebiet, dem EKG und dem Manschettendruck bei den beiden PRES-Bedingungen.

(Aus illustrationsgründen konstruierte Daten.)

Aus Rau (1992)³¹

Im Experiment konnte eindeutig gezeigt werden, daß die HR bei Stimulationsbedingung signifikant stärker abfällt als unter der Kontrollbedingung.

Der nach initialem Herzratenabfall einsetzende Wiederanstieg ist vermutlich durch die Aktivität der außerhalb des Karotissinus gelegenen Barorezeptoren (z.B. in der Aorta) bedingt. Durch den abgefallenen Druck führen diese Barorezeptoren zu einer Kompensation der durch die Karotissinusbarorezeptoren induzierten Herzratendezeleration.

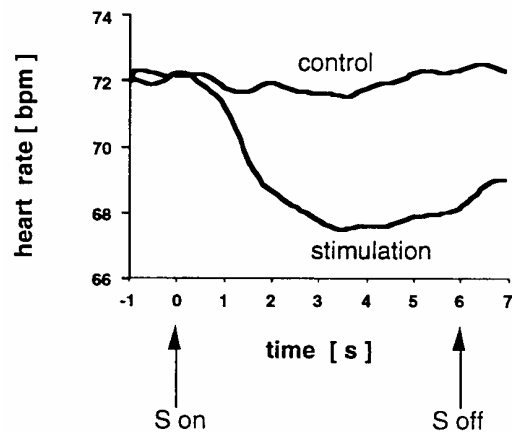


Abb. 4:

Einfluß der beiden PRES-Bedingungen auf die HR bei n=11 Probanden.

"S on" markiert den Beginn,

"S off" das Ende der Manipulation.

Aus Rau (1992)³¹

Daher liegt es nahe, daß diese Effekte durch die interozeptiven Barorezeptoren zustande kommen und nicht durch Exterozeption aus Haut, Trachea, Rachen oder durch psychische Einflüsse verursacht sind. Dabei sind Stimulations- und Kontrollbedingung für die Probanden nicht zu unterscheiden. (Furedy et al. 1993)

Durch eine Aneinanderreihung mehrerer solcher systolischer und diastolischer Unter- und Überdruckphasen kann eine über einen Herzzyklus hinausgehende Manipulation der Barorezeptorenaktivität erreicht werden. Ein Stimulationsintervall dauert 6 Sekunden. In dieser Zeit wechseln im Sinne der jeweils vorliegenden Bedingung Sog- und Druckphasen einander ab. Jedes Intervall beginnt mit einer Druckphase. So ist gewährleistet, daß die einzelnen Bedingungen vom Probanden nicht unterschieden werden können.

- Als Luftdruckgenerator dient ein Staubsaugermotor. Die notwendigen schnellen Luftbewegungen werden durch einen vom Experimentalcomputer gesteuerten Ventilmechanismus verwirklicht.

7.6. SCHMERZREIZAPPLIKATION

Die Applikation der Schmerzreize erfolgte über dem Verlauf des N.Suralis am Hinterrand des Maleolus lateralis (Außenknöchel) des linken Beines mit Hilfe zweier Oberflächenelektroden, Ø 0,8 cm. Die Steuerung der Reizintensität erfolgte über die A/D-Wandler Karte des Computers am Steuereingang des Elektrostimulators.

Damit konnte bei +/- 100 V die Stromstärke zwischen 0 und 10 mA in 2048 Schritten abgestuft werden. Als ein Schmerzreiz wurden elektrische Rechteckimpulse von je 1 ms Dauer in Salven von 10 Einzelimpulsen über 20 ms appliziert. Die Intensität der applizierten Schmerzreize wurde vor Experimentalbeginn mit dem Probanden gemeinsam so festgelegt, dass die Schmerzreize einen noch erträglichen Nadelstichcharakter hatten.

7.7. ANGABE DER SUBJEKTIV EMPFUNDENEN SCHMERZINTENSITÄT

Die subjektiv empfundene Intensität der applizierten Schmerzreize wurde über einen Schiebepotentiometer vom Probanden nach jedem Einzeldurchgang abgegeben und vom Computer eingelesen. Dabei wurde der Proband instruiert den Schieber unmittelbar nach Reizapplikation auf das vom ihm empfundene Maß einzustellen und nach durchlaufenem Einzeldurchgang, nach Aufforderung durch einen vom Computer generierten Dreiklang per Knopfdruck am Schieber zu bestätigen. Die angegebene Intensität wurde über den A/D-Wandler vom Computer digitalisiert und gespeichert.

7.8. REFLEXMESSUNG

Neben den subjektiven Schmerzangaben wurde in dieser Studie auch ein physiologisches Schmerzkorrelat gemessen: Das EMG der muskulären Reflexantwort des M.biceps femoris. Es handelte sich dabei um das EMG der Kontraktion des M.biceps femoris als Reflexantwort auf den ipsilateral, im Versorgungsgebiet des N.suralis applizierten Schmerzreiz. Die Messung erfolgt über ein Oberflächen-EMG. Dieser Reflex wurde bereits in früheren Studien zur Schmerzmessung herangezogen. Dabei ist die Schwelle für die subjektive Schmerzwahrnehmung gleich hoch wie die Schwelle für die Auslösung des Schmerzreflexes (Willer 1976)¹²⁰. Im EMG findet man dabei zwei Reflexkomponenten: Eine frühe (R-II) Antwort (nach 40-70msec Latenz), die einem taktilen Reflex entspricht. Eine zweite Reflexantwort (R-III, nach 90-130 msec Latenz) entspricht einem nozizeptiven Reflex. Zur Schmerzreflexmessung zogen wir daher nur die zweite Komponente (R-III) der Reflexantwort heran. Dazu wurde das EMG Signal mit zwei Oberflächenelektroden über dem M.biceps abgegriffen, vertärkt und in einem Frequenzintegrator integriert. Die Amplitude des so integrierten Signals korreliert mit der Intensität der Muskelaktivität, d.h. mit der Größe der muskulären Reflexantwort. Das so vorverarbeitete EMG-Signal wurde über den A/D-Wandler des Experimentalcomputers digitalisiert und auf Festplatte gespeichert.

7.9. EKG ABLEITUNG

Die Ableitung des EKGs erfolgte unstandardisiert über zwei Brustwandelektroden. Das Signal wurde in einem Verstärker (Isolated Bioamplifier with Bandpass Filter Model V75-04, Coulbourn Instruments) verstärkt. Über einen Dual Comparator Model V21-C10, Coulbourn Instruments wurden die R-Zacken identifiziert. Das so aufbereitete Signal wurde über den A/D-Wandler digitalisiert und zum einen zur HR Messung und zweitens zur Triggerung der PRES Bedingungen verwendet.

Die Änderungen in der HR während des Experiments wurden gemessen und auf der Festplatte des Computers gespeichert.

7.10. EMG ABLEITUNG

Das Elektromyogram wurde mit zwei über dem M.biceps femoris aufgeklebten Oberflächen Elektroden Ø 0,8 cm, abgegriffen. Eine der Elektroden befand sich über dem Muskelansatz, die zweite über dem Muskelbauch. Es wurde über eine Elektrode kurz proximal der Schmerz Elektroden am li. Unterschenkel geerdet. Das sehr schwache Signal wurde über einen Bandpass Verstärker verstärkt und unterhalb 13 Hz sowie oberhalb 1 kHz abgeschnitten. Die Frequenz des Signals wurde durch Integration über einen Integrator als Fläche unter der Kurve interpretierbar erfaßt. Die so aufbereiteten Meßwerte wurden über den A/D-Wandler digitalisiert und auf der Festplatte des Computers gespeichert.

Die Amplitude des EMG-Signals diente hier zur Messung der Größe der Reflexantwort auf den ipsilateral applizierten Schmerzreiz.

7.11. EEG ABLEITUNG

Das EEG wurde über die drei Punkte Fz, Cz, und Pz abgeleitet. Eine Mastoidelektrode diente dabei als Referenz für alle drei Ableitungen. Die Meßwerte wurden über die A/D Wandler Karte digitalisiert und auf der Festsplatte gespeichert.

8. Experiment

8.1. EXPERIMENTALBEDINGUNGEN

Zur Überprüfung der Hypothese werden elektrische Schmerzreize während Phasen unterschiedlich starker Aktivierung der Barorezeptoren appliziert. 5 verschiedenen Experimentalbedingungen werden untersucht. Dabei wird während der beiden PRES-Bedingungen SS(systolisch Saugen) und DS(diastolisch Saugen) zu unterschiedlichen Zeitpunkten der elektrische Schmerzreiz appliziert.

Bedingung 1 :

SS-SP: (systolic suction - systolic pain)

Diese Bedingung setzt den Schmerzreiz bei maximaler Barorezeptorenstimulation. Hier sollte die barorezeptorenvermittelte Hypalgesie am größten sein. Im Sinne der Hypothese sollte hier die pharmakologische Manipulation den größten Unterschied zwischen Verum und Placebo bewirken.

Bedingung 2 :

SS-DP: (systolic suction - diastolic pain)

Hier wird der Schmerzreiz während der Diastole unter positivem Manschettendruck appliziert. Die Barorezeptoren sind dann wenig stimuliert, es sollte keine Schmerzhemmung resultieren. Die pharmakologische Manipulation sollte hier im Sinne der Hypothese keine Unterschiede zwischen Verum und Placebo bewirken.

Bedingung 3:

DS-SP: (diastolic suction - systolic pain)

Der Schmerzreiz wird in der Systole bei positivem Manschettendruck appliziert. Die systolische Pulswelle vermag, bedingt durch den positiven Umgebungsdruck, den Karotissinus nur wenig zu dehnen. Die Barorezeptoren werden vermutlich mittelgradig aktiviert. Wurde bisher noch nicht untersucht.

Bedingung 4:

DS-DP: (diastolic suction - diastolic pain)

Der Schmerzreiz wird bei während der Diastole negativem Manschettendruck appliziert. Dies wurde bisher nicht untersucht, dürfte aber einem mittlerem Aktivationsniveau der Barorezeptoren entsprechen, da sich die externe Stimulation (Saugen) sowie die abfallende Pulswelle gegenseitig aufheben

Bedingung 5:

SS-NP (systolic suction - no pain)

Diese Bedingung entspricht Bedingung 1 ohne Applikation eines Schmerzreizes.

8.2. BAROREZEPTORENMANIPULATION UND SCHMERZREIZAPPLIKATION

Jede der 5 Experimentalbedingungen (s.o.) wird 25 mal wiederholt. Insgesamt ergeben sich somit 125 Durchgänge. Die Abfolge der einzelnen Bedingungen, wird für jeden und Probanden jede Sitzung gesondert randomisiert.

Jeder dieser 125 Einzeldurchgänge läuft nach dem gleichen Schema ab. Zunächst erfolgt der Barorezeptoren-Stimulationsteil. Im Sinne der vorliegenden Experimentalbedingung werden die Barorezeptoren 6 Sekunden lang manipuliert und ein Schmerzreiz appliziert. (Ausnahme: Bedingung 5 enthält keinen Schmerzreiz). Während dieser Manipulation werden Blutdruck, Puls EEG sowie das EMG des R-III-Reflexes aufgezeichnet.

Im Anschluß an jeden Einzeldurchgang wird der Proband durch einen akustischen Dreiklang aufgefordert, seine Einschätzung zur Stärke des Schmerzreizes über die visuelle Analogskala des Schiebepotentiometers, anzugeben. Durch Drücken eines Knopfes neben dem Schieber, bestätigt der Proband seine Eingabe und startet damit den nächsten Einzeldurchgang. Die Gesamtdauer des Experiments mit 125 Einzeldurchgängen beträgt ca. 30 min.

8.3. ABLAUF EINER EXPERIMENTALSITZUNG

8.3.1. Vorbereitung und Blutabnahmen.

Zu Beginn der Experimentalsitzung wurden die Probanden über das Experiment sowie die verwendeten Pharmaka aufgeklärt und mit dem Experimentablauf vertraut gemacht und im Sinne des Fragebogens anamnestisch befragt.

Insbesondere wurden die Probanden auf die Möglichkeit, das Experiment jederzeit ohne Angaben von Gründen abbrechen zu können, hingewiesen.

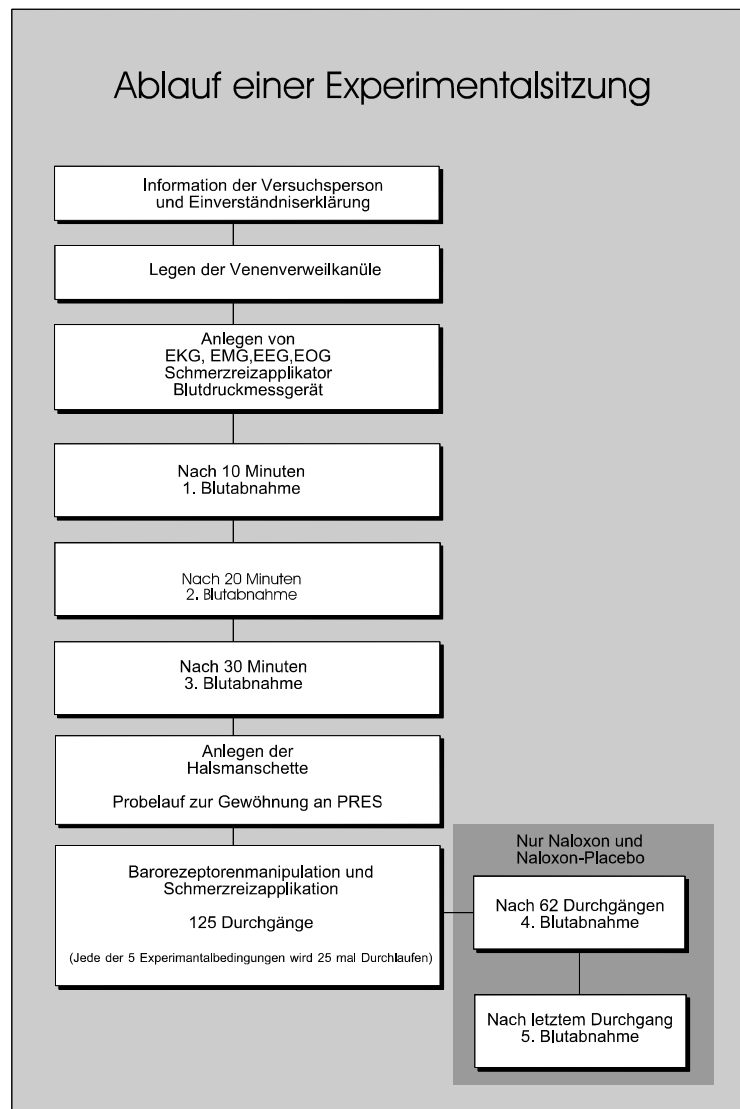
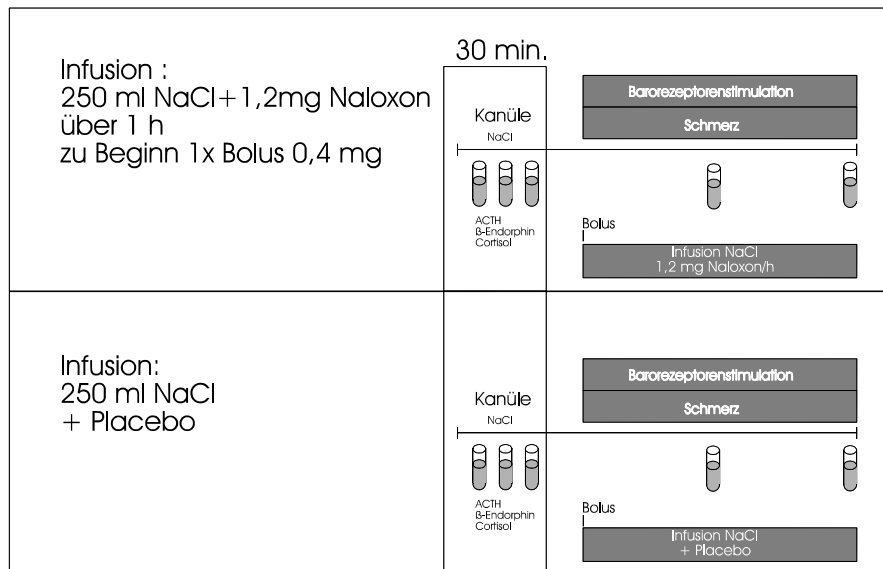


Abb. 6: Ablauf einer Experimentalsitzung

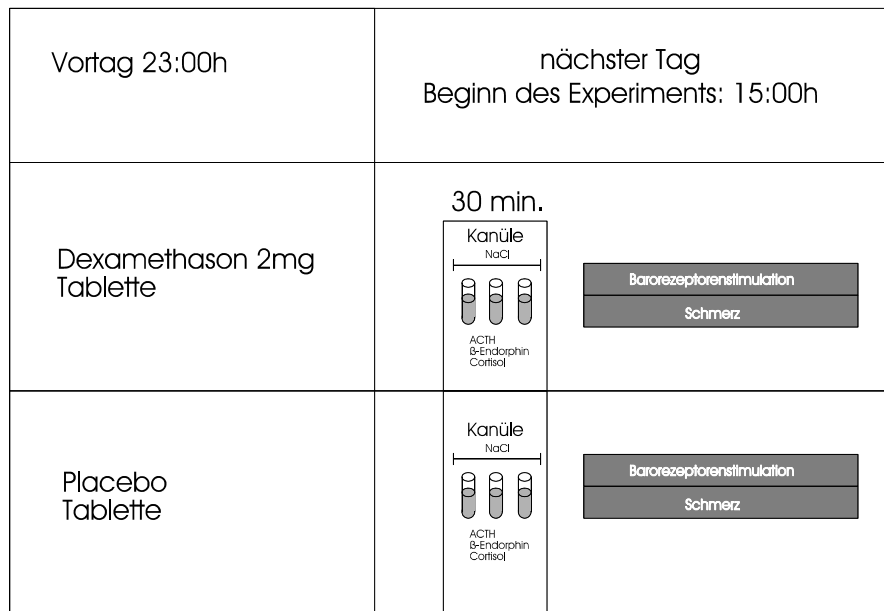
Nach Legen einer Venenverweilkanüle wurde über die erste halbe Stunde zum Offenhalten NaCl infundiert und in 10-minütigem Abstand Blut abgenommen. Die vorgekühlten Monovetten[®] wurden sofort nach Abnahme in der Kältezentrifuge zentrifugiert und das Plasma bei -80°C bis zur laborchemischen Auswertung

aufbewahrt. Zwischen den Blutabnahmen wurden die Elektroden für EMG, EKG, EEG, EOG, den Schmerzreizapplikator sowie das Blutdruckmessgerät angelegt. Unmittelbar vor Beginn des Stimulationsteils wurde die Halsmannschette angelegt und gemeinsam mit dem Probanden die Schmerzreizintensität, die eine meßbare Reflexantwort bewirkte und trotzdem erträglich war, bestimmt. Das zwischen Dexamethason- und Naloxonexperiment leicht abgewandelte Procedere ist umseitig in Abb. 7 dargestellt.

Naloxon-Experiment



Dexamethason-Experiment



 =Blutentnahme

Abb. 7: Experimentalablauf bei Naloxon- und bei Dexamethasongabe

8.3.2. Barorezeptorenmanipulation und Schmerzreizapplikation

Nach Instruktion des Probanden sowie einem Probelauf zum Angewöhnen an PRES wurde das Experiment mit den 125 Einzeldurchgängen wie oben beschrieben durchgeführt. Nach dem letzten Durchgang wurden alle Meßeinrichtungen entfernt und der Proband befragt ob er der Meinung sei, Placebo oder Verum bekommen zu haben. Die Antwort wurde zu den Personendaten notiert.

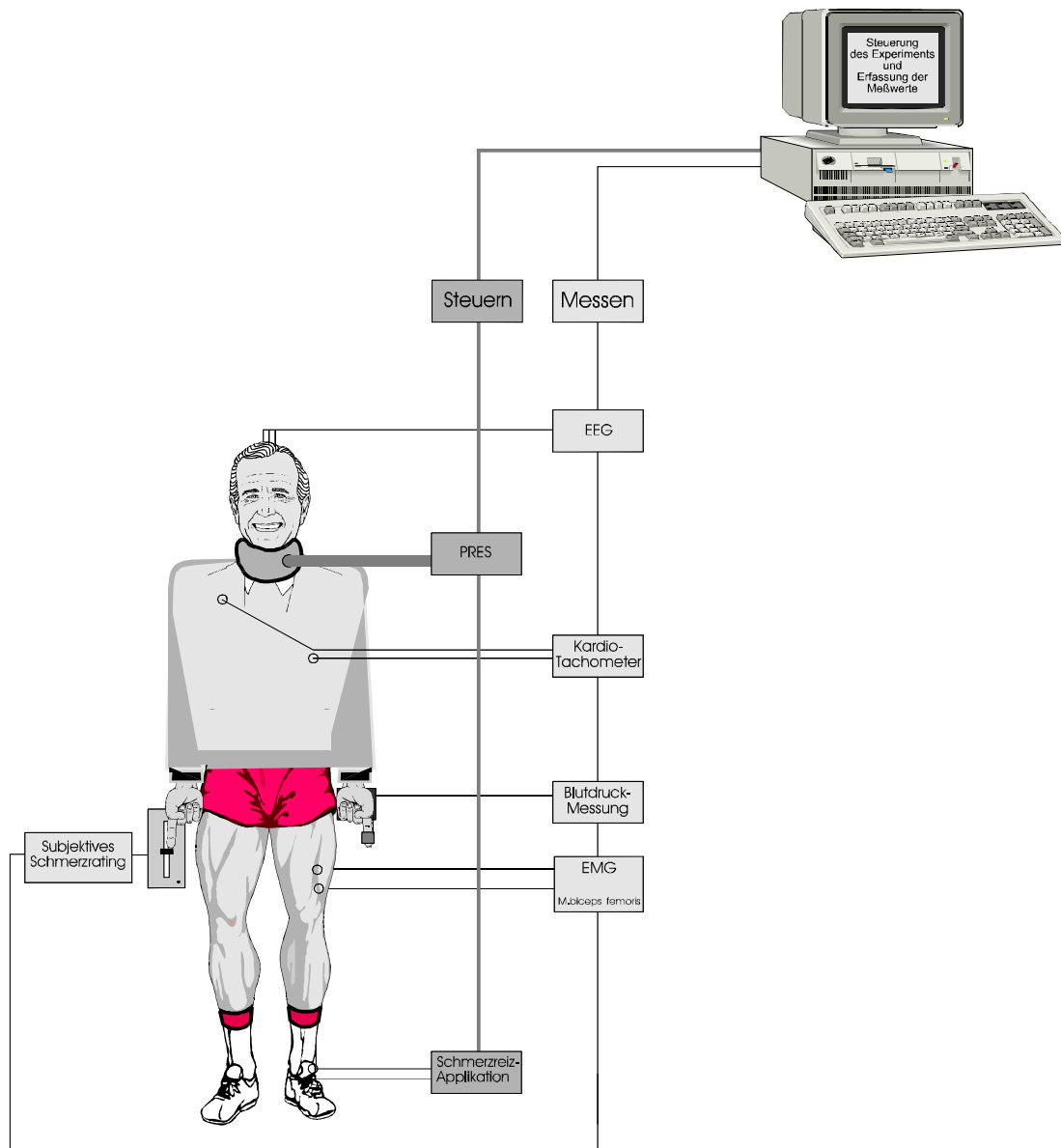


Abb. 8: Experimentalaufbau

9. Auswertung

9.1. AUSWERTUNG DER EMG-REFLEXANTWORTEN

Die große Datenmenge der aufgezeichneten EMG-Reflexantworten machten einen aufwendigen Auswertungsprozeß erforderlich. Dazu wurden folgende Schritte durchgeführt:

1. Reduktion von Artefakten
2. Automatisches Erfassen des Amplitudenmaximums der EMG Kurven
3. Transformation der absoluten Rohdaten in relative z-Werte

1. Reduktion der Artefakte

Durch ein Computerprogramm wurden die EMG-Kurven der Einzeldurchgänge auf dem Bildschirm dargestellt. Stark artefaktüberladene Durchgänge wurden manuell eliminiert. Dies geschah ohne Kenntnis der jeweils vorliegenden Experimentalbedingung, um systematische Fehler zu vermeiden.

2. Automatisches Erfassen des Amplitudenmaximums der EMG Kurven

Das Amplitudenmaximum jeder EMG-Kurve eines jeden Einzeldurchgangs wurde mit Hilfe entsprechender Algorithmen eines Computerprogramms ermittelt. Jede Einzeldurchgang lieferte so einen Zahlenwert, dessen Höhe der Größe der EMG Antwort am höchsten Punkt der EMG Kurve entsprach. Für jede Experimentalbedingung wurde aus diesen Einzelwerten der Mittelwert gebildet. Jede Experimentalsitzung lieferte damit 4 Werte. Je einen für die Bedingungen SSSP,SSDP,DSDP,DSDP. Die fünfte Experimentalbedingung enthielt keinen Schmerzreiz und lieferte daher auch kein EMG-Reflex-Signal.

3. z-Transformation der evozierten und integrierten EMG-Daten

Um ein individuell normiertes Mass dafuer zu erhalten, wie stark sich die Reflexantwort unter maximaler Barorezeptorenstimulation von den anderen Experimentalbedingungen unterscheidet, wurden die unter 2.) erhaltenen Werte fuer jede einzelne Versuchsperson und getrennt fuer jede Sitzung in z-Werte transformiert:

$$z \text{ EMG}_{S S S P} = \frac{\text{EMG}_{S S S P} - \bar{X}}{S}$$

Dabei gilt:

$\text{EMG}_{S S S P}$ Durchschnittliche EMG Amplitude bei Bedingung SSSP einer Sitzung

\bar{X} Arithmetisches Mittel der Durchschnittswerte der EMG-Reflexantworten der 4 Experimentalbedingungen (SSSP,SSDP,DSSP und DSDP) einer Sitzung

S Standardabweichung der EMG-Werte aller Experimentalbedingungen einer Sitzung

4. z-Transformation der subjektiven Schmerzangaben

Um die Ergebnisse der einzelnen Probanden untereinander vergleichbar zu machen, wurden analog zu Punkt 3 der EMG Auswertung, fuer die subjektiven Schmerzangaben ebenfalls z-transformierte Werte ermittelt.

$$z \text{ Schmerz}_{S S S P} = \frac{\text{Schmerz}_{S S S P} - \bar{X}}{S}$$

Dabei gilt:

$\text{Schmerz}_{S S S P}$ Durchschnittliche subjektive Schmerzangabe bei Bedingung SSSP einer Sitzung

\bar{X} Arithmetisches Mittel der Durchschnittswerte der Schmerzangaben der 4 Experimentalbedingungen (SSSP,SSDP,DSSP und DSDP) einer Sitzung

S Standardabweichung der Schmerzangaben aller Experimentalbedingungen einer Sitzung

9.2. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Auswertung der wie oben beschrieben aufbereiteten Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm Super Anova der Firma Abacus. Die Daten wurden bei angenommener Normalverteilung durch einfache und mehrfache Varianzanalysen ausgewertet. Die Varianzanalysen sind Varianzanalysen mit den Meßwiederholungsfaktoren Dexamethason vs. Naloxon und Placebo vs. Verum.

9.3. GRAPHISCHE DARSTELLUNG

Die Ergebnisse aus den Varianzanalysen wurden zur besseren Anschaulichkeit als Balkendiagramme mit Standardfehlerbalken dargestellt.

10. Ergebnisse

10.1. ERGEBNISSE FÜR DIE REFLEXANTWORT

Die dieser Studie zugrundeliegende Hypothese wird durch die Ergebnisse unter Naloxongabe voll bestätigt. Die Ergebnisse unter Dexamethasongabe bestätigen die Hypothese jedoch nicht.

10.1.1. Naloxon hebt die barorezeptorvermittelte Schmerzreflexhemmung auf

Die Größe der Schmerzreflexantwort während starker Barorezeptorenstimulation unterschied sich zwischen Naloxongabe und Placebogabe signifikant. Unter Placebo fällt die Reflexamplitude während starker Barostimulation sehr niedrig aus, verglichen mit den anderen Bedingungen geringerer Baroaktivität. ($F(1/12)=4,989$; $p=0,0453$)

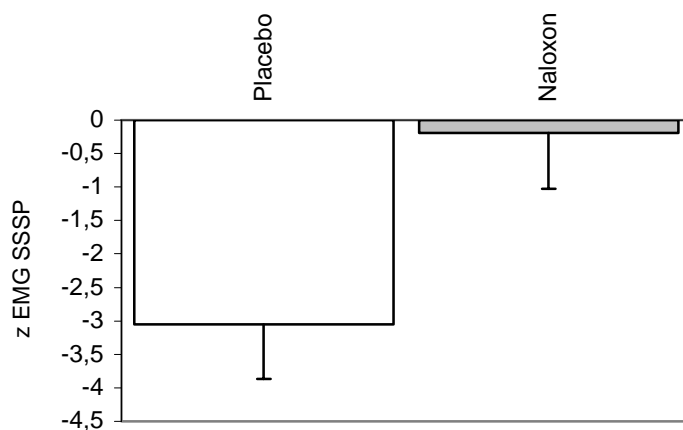


Abb: 9 Änderung der Reflexamplitude unter starker Barostimulation in Abhängigkeit von der Naloxon- und Placebogabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Dieser Effekt ist unter der Naloxongabe nicht mehr beobachtbar. Die Blockade des endogenen Opiatsystems führte hier also zu einer signifikanten Reduktion der barorezeptorvermittelten Schmerzreflexhemmung.

Demnach scheint das endogene Opiatsystem an der barorezeptorvermittelten Schmerzreflexhemmung maßgeblich beteiligt zu sein. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen früherer Studien, die eine Rolle des endogenen Opiatsystems für die barorezeptorvermittelte Hypalgesie zeigten.

10.1.2. Unter Dexamethason ändert sich die barorezeptorenvermittelte Schmerzreflexantwort nicht

Unter pharmakologischer Blockade des endogenen Opiatsystems mittels Dexamethason konnte die Hypothese allerdings nicht bestätigt werden. Die Abschwächung der Schmerzreflexantwort während starker Barorezeptorenstimulation unterschied sich zwischen Dexamethason- und Placebogabe nicht signifikant ($F(1,12)=0,990;p=0,3394$).

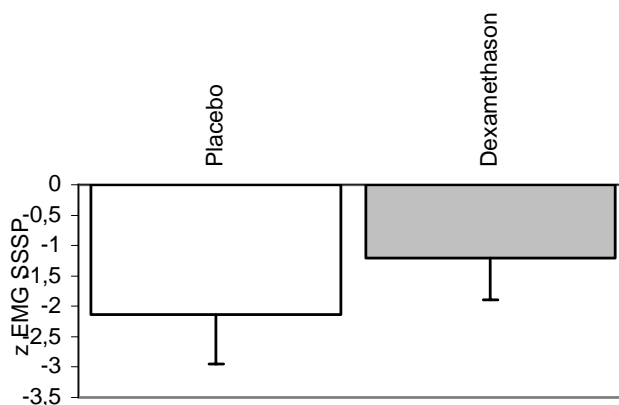


Abb: 10 Änderung der Reflexamplitude unter starker Barorezeptorstimulation in Abhängigkeit von der Dexamethason- und Placebogabe (Mittelwerte und Standardfehlerbalken)

Dieses Ergebnis liefert vermutlich einen wichtigen Hinweis darauf, welche Subtypen endogener Opiate an der barorezeptorvermittelten Hypalgesie beteiligt sind und welche nicht (s. Kapitel 11.1.2 „Diskussion der Ergebnisse – Dexamethason verändert die Schmerzreflexantwort nicht“).

10.1.3. Interaktion zwischen Medikamentenklasse (Dexamethason/Naloxon) und Placebo/Verum

Für die Interaktion zwischen Dexamethason/Naloxon und Verum/Placebo ergab sich kein signifikanter Effekt ($F(1,12)=1,518; p=.2415$). Unter beiden Medikamenten zeigte sich bei Verumgabe verglichen mit der Placebogabe keine signifikant andere Reflexantwort.

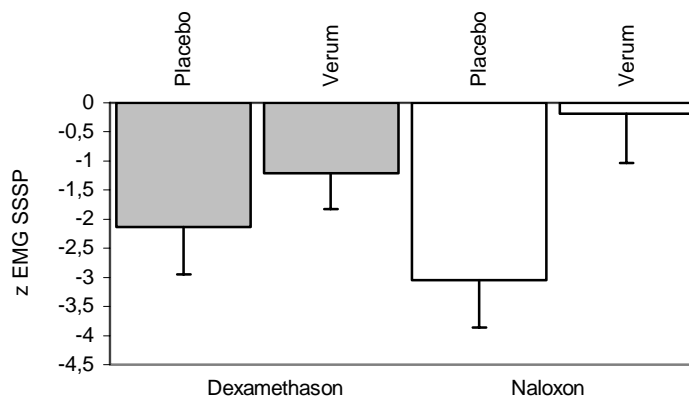


Abb. 11 Änderung der Reflexamplitude unter starker Barorezeptorstimulation in Abhängigkeit von der Medikamentengabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

10.2. ERGEBNISSE FÜR DAS SUBJEKTIVE SCHMERZEMPFINDEN

Die Probandenangaben über das subjektive Schmerzempfinden während starker Barorezeptorenstimulation unterschieden sich zwischen Placebogabe und Verumgabe, für beide Medikamente zusammen betrachtet, nicht signifikant.

($F(1,13)=1.316;p=.2721$) Dieses Ergebnis bestätigt unsere Hypothese daher nicht.

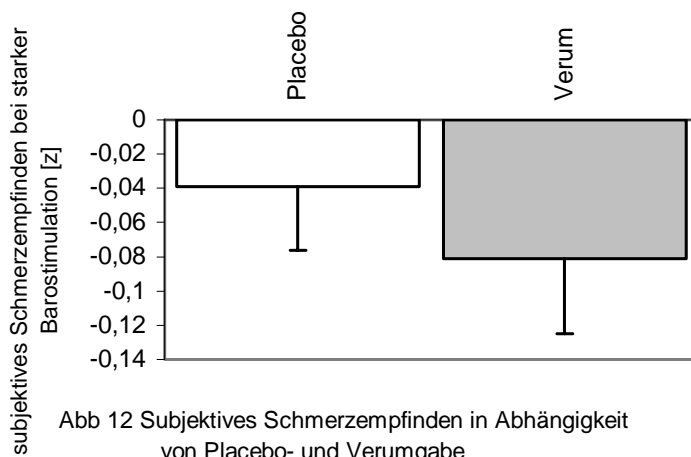


Abb 12 Subjektives Schmerzempfinden in Abhängigkeit von Placebo- und Verumgabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Die subjektiven Schmerzangaben unter Naloxon unterschieden sich nicht signifikant von den subjektiven Schmerzangaben unter Gabe von Dexamethason. ($F(1,13)=.479;p=.5009$) Zwischen beiden Medikamenten bestand also kein

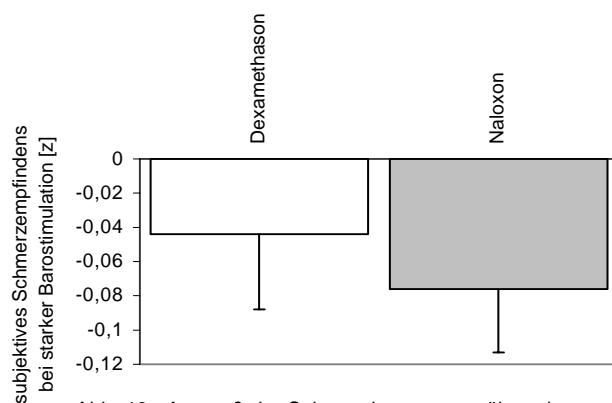


Abb: 13 Ausmaß der Schmerzhemmung während starker Barorezeptorenstimulation in Abhängigkeit von der Medikamentengabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

signifikanter unterschiedlicher Effekt auf das Ausmaß der barorezeptorvermittelten Hypalgesie.

Für die Interaktion zwischen Dexamethason/Naloxon und Verum/Placebo und ergab sich bei den hypertonen Probanden kein signifikanter Effekt ($F(1,13)=0.747;p=.4032$), unter beiden Medikamenten zeigte sich bei Verumgabe verglichen mit der Placebogabe somit keine signifikant andere Reflexantwort.

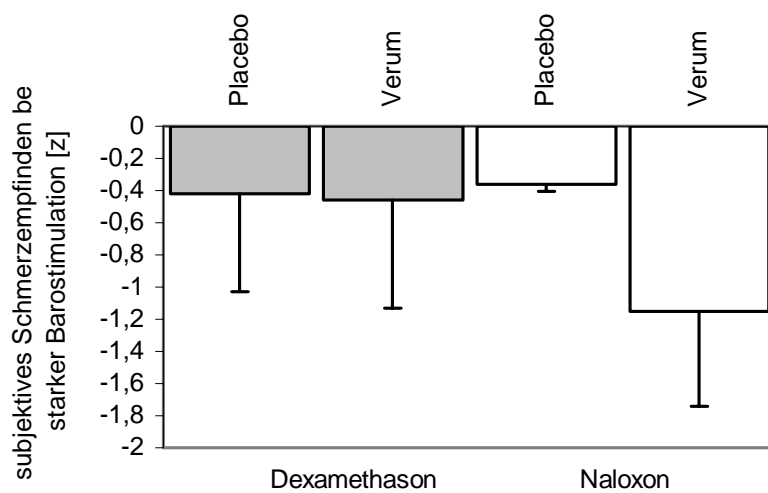


Abb. 14 Subjektives Schmerzempfinden in Abhängigkeit von Placebo/Verum und Dexamethason/Naloxon (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

10.3. PHARMAKOLOGISCHE ERGEBNISSE

10.3.1. Pharmakologische Ergebnisse unter Gabe von Dexamethason

10.3.1.1. Auswirkungen auf den Plasmakortisolspiegel

Dexamethason /Placebo

Unter Dexamethason zeigten sich signifikant niedrigere Plasmakortisolspiegel als unter Placebo. ($F(1,9)=24.930;p=.0007$)

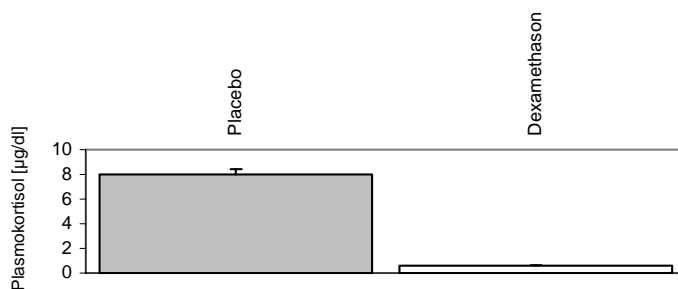


Abb: 15 Plasmakortisolspiegel bei Gabe von Dexamethason im Vergleich zu Placebo (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt

Zwischen den Abnahmezeitpunkten änderten sich die Plasmakortisolspiegel hochsignifikant. ($F(2,9)=15.918;p=.0001$) Dabei ist im zeitlichen Verlauf ein kontinuierliches Absinken der Plasmaspiegel zu beobachten.

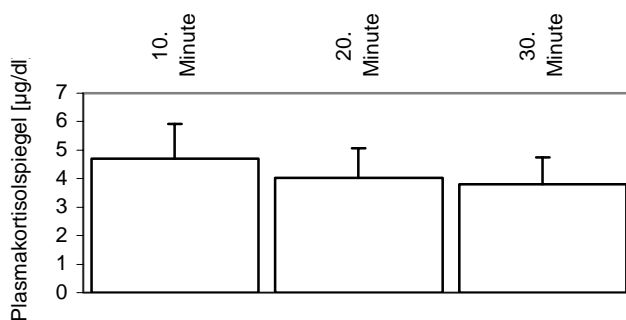


Abb: 16.1 Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason

Die Plasmakortisolspiegel zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten unterscheiden sich zwischen Placebo und Dexamethason hochsignifikant. ($F(2,18)=12.827;p=.0001$) Dabei sinken die Plasmaspiegel unter Placebo im zeitlichen Verlauf kontinuierlich ab, während sie sich unter Dexamethason fast unverändert auf supprimiertem Niveau befinden.

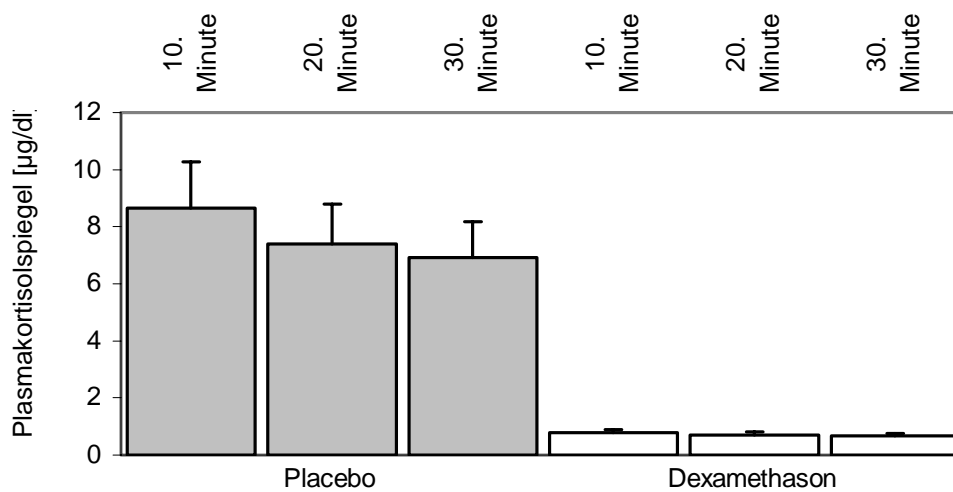


Abb. 16.2 Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethasongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

10.3.1.2. Auswirkungen auf den Plasmaspiegel von ACTH

Dexamethason /Placebo

Die Plasmaspiegel waren unter Gabe von Dexamethason hochsignifikant niedriger als unter Placebo ($F(1,9)=47.044;p<.0001$).

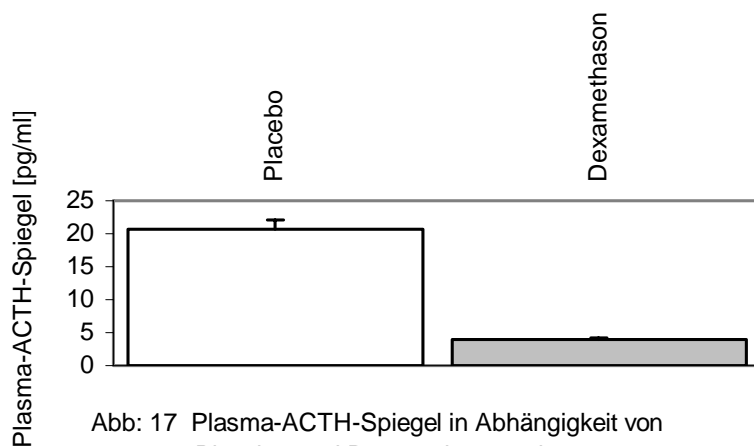


Abb: 17 Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit von Placebo- und Dexamethasongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt

Die Plasma-ACTH-Spiegel änderten sich zwischen den Abnahmezeitpunkten hochsignifikant. ($F(2,9)=14,52;p=.0002$) Dabei zeigte sich im zeitlichen Verlauf ein kontinuierliches Absinken.

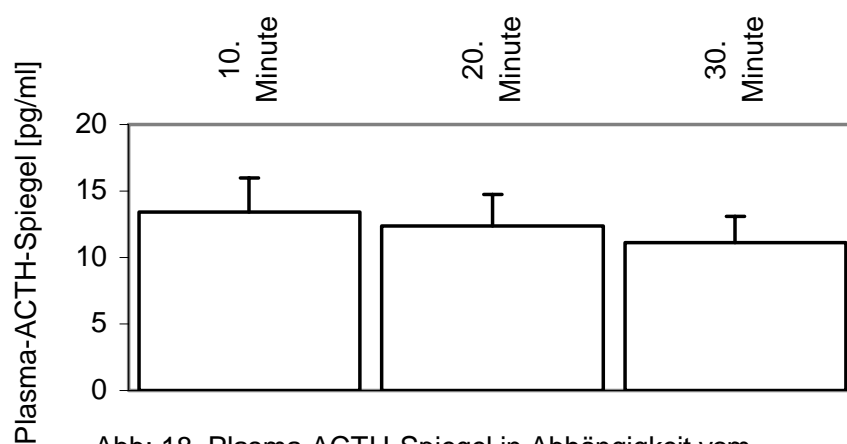


Abb: 18 Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason

Für die Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason ergab sich ein hochsignifikanter Effekt auf den Plasma-ACTH-Spiegel

($F(2,18)=13.1057$; $p=.0003$): Unter Placebo sanken die Plasmaspiegel kontinuierlich ab, während sie unter Dexamethason stets auf ihrem supprimierten Niveau verblieben.

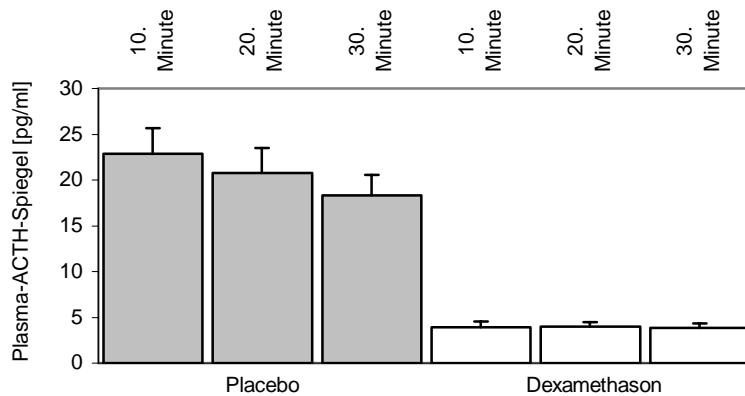


Abb. 19 Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethasongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

10.3.1.3. Auswirkungen auf den Plasmaspiegel von β -Endorphin

Dexamethason /Placebo

Die angestrebte Suppression des β -Endorphin-Spiegels war erfolgreich. Unter Dexamethason zeigten sich signifikant niedrigere Plasma- β Endorphin-Spiegel als unter Placebo ($F(1,9)=39.2121;p=.0001$).

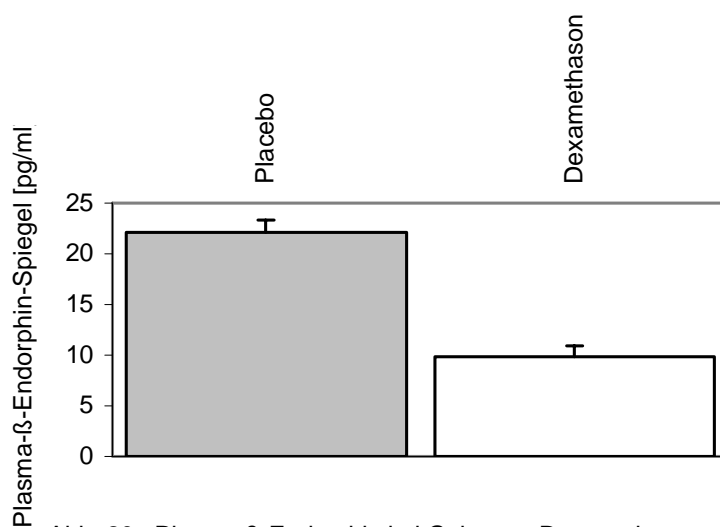


Abb: 20 Plasma- β -Endorphin bei Gabe von Dexamethason und bei Placebogabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Plasma- β Endorphin-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt

Für den Abnahmezeitpunkt hingegen zeigte sich kein signifikanter Effekt auf den Plasma- β -Endorphin-Spiegel ($F(2,9)=1.1634;p=.3348$). Die Plasma- β Endorphin-Spiegel änderten sich zwischen den Abnahmezeitpunkten nicht signifikant.

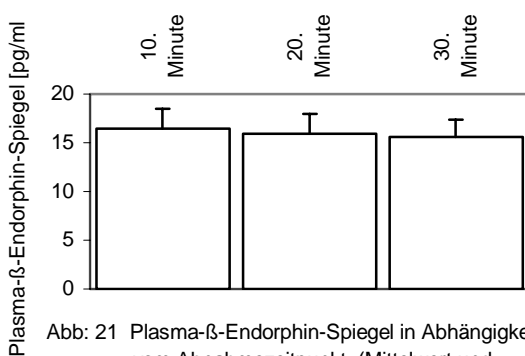


Abb: 21 Plasma- β -Endorphin-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason

Für die Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Dexamethason ergab sich kein signifikanter Effekt auf den Plasma- β -Endorphin-Spiegel ($F(2,18)=.3950;p=.6794$). Die Veränderungen der Plasma- β -Endorphin-Spiegel zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten unterschieden sich demnach zwischen Dexamethason und Placebo nicht signifikant.

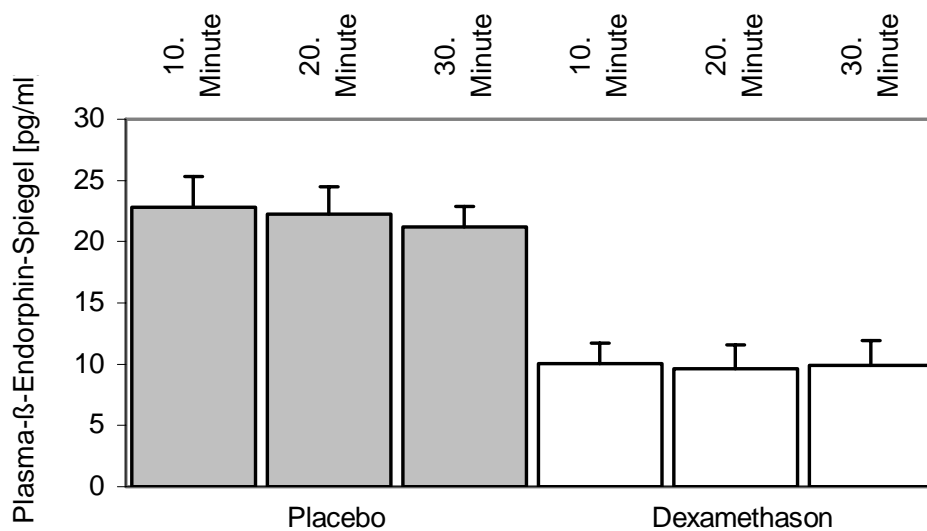


Abb. 22 Plasma- β -Endorphin-Spiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Medikament (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

10.3.2. Pharmakologische Ergebnisse unter Gabe von Naloxon

10.3.2.1. Auswirkungen auf den Plasmakortisolspiegel

Naloxon /Placebo

Auf die Plasmaspiegel von Kortisol zeigte die Gabe von Naloxon keinen Effekt. Die Plasmaspiegel unterschieden sich zwischen Naloxon und Placebo nicht signifikant. ($F(1,9)=1,7159;p=.2227$)

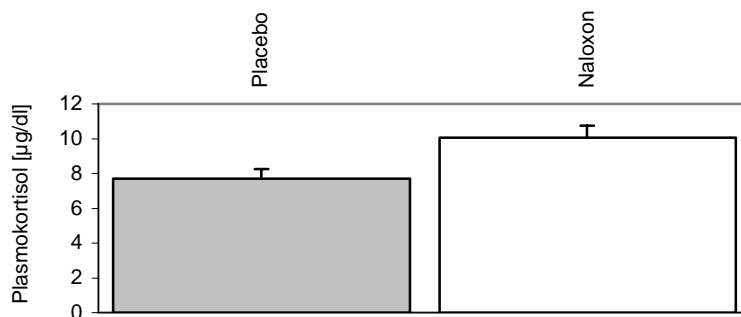


Abb: 23 Plasmakortisolspiegel bei Gabe von Naloxon im Vergleich zu Placebo (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt

Die Plasmakortisolspiegel änderten sich zwischen den Abnahmezeitpunkten hochsignifikant. ($F(4,9)=36,11;p<.0001$) Dabei war im zeitlichen Verlauf ein kontinuierliches Absinken zu beobachten.

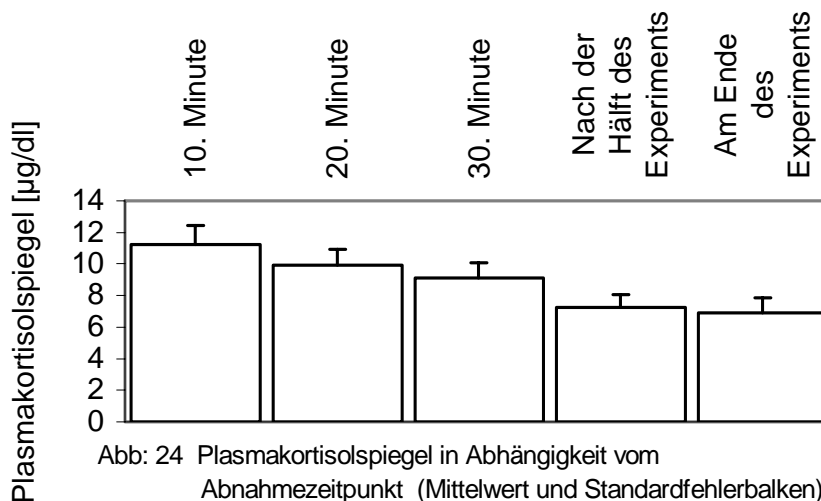


Abb: 24 Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon

Der Verlauf der Kortisol-Plasmaspiegel zwischen den verschiedenen Abnahmezeitpunkten unterschied sich zwischen Placebo und Naloxon nicht signifikant.

($F(4,36)=,2185;p=.9264$)

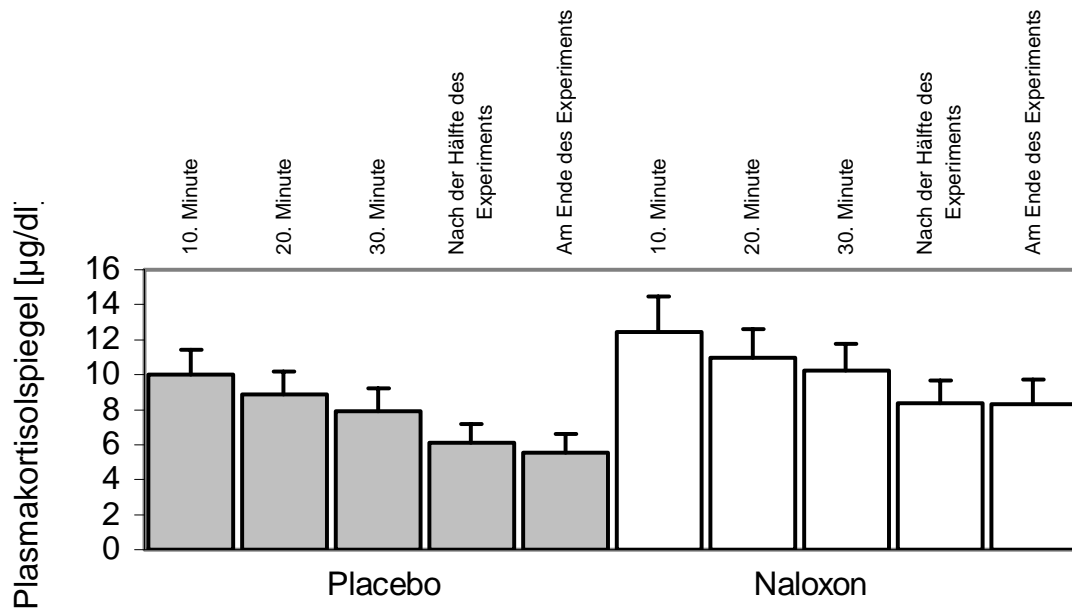


Abb. 25 Plasmakortisolspiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

10.3.2.2. Auswirkungen auf den Plasmaspiegel von ACTH

Naloxon /Placebo

Naloxon zeigte gegenüber Placebo keinen signifikanten Effekt auf den Plasma-ACTH-Spiegel ($F(1,10)=1,5951; p=.2353$)

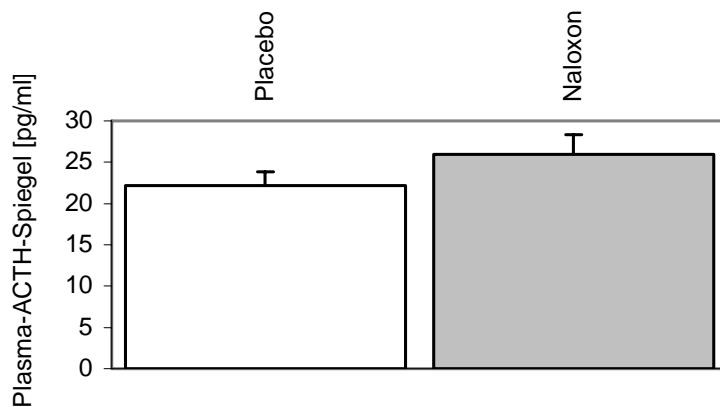


Abb: 26 Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit von Placebo/Naloxon (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt

Die Plasma-ACTH-Spiegel änderten sich zwischen den Abnahmezeitpunkten signifikant.

Für den Faktor Abnahmezeitpunkt zeigte sich somit ein signifikanter Effekt auf den Plasma-ACTH-Spiegel ($F(4,10)=4,89; p=.0026$)

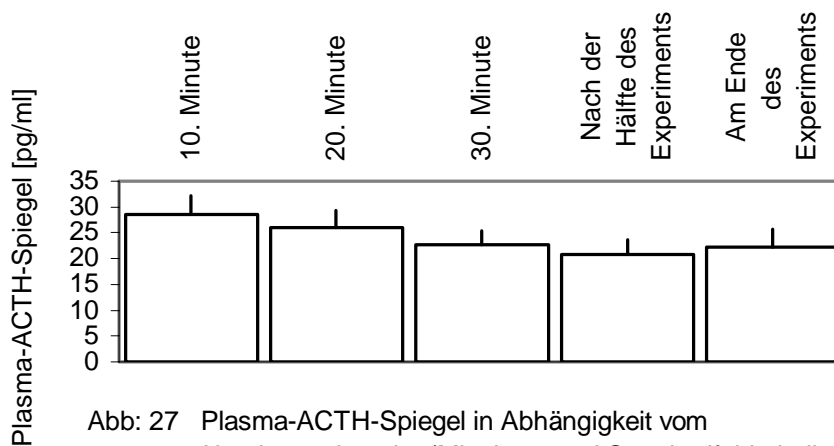


Abb: 27 Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon

Die Veränderungen der Plasma-ACTH-Spiegel zwischen den verschiedenen Abnahmezeitpunkten unterschieden sich zwischen Placebo und Naloxon nicht signifikant ($F(4,40)=,4579;p=.7661$).

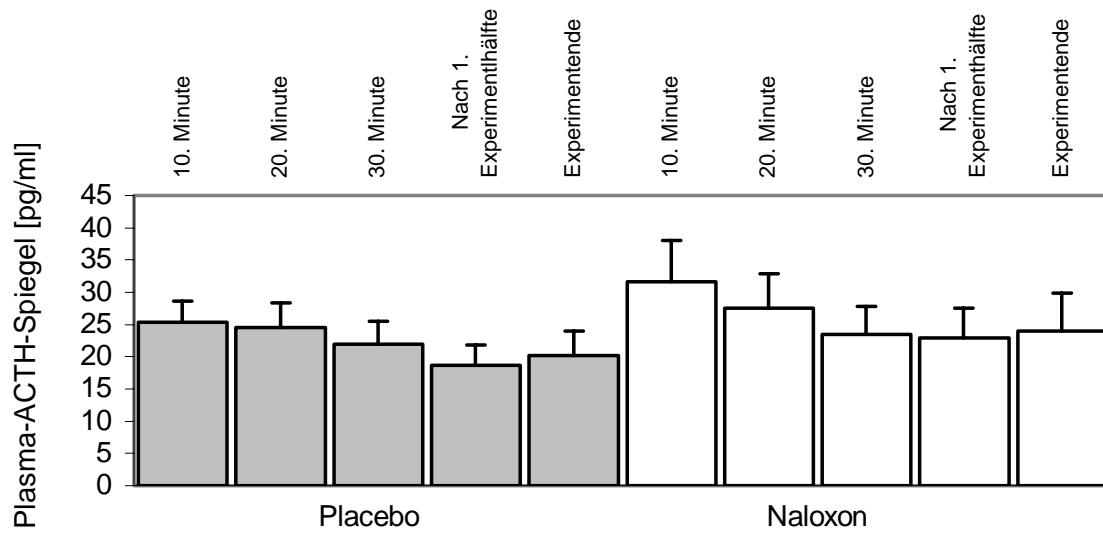


Abb. 28 Plasma-ACTH-Spiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

10.3.2.3. Auswirkungen auf den Plasmaspiegel von β -Endorphin

Naloxon vs. Placebo

Naloxon zeigte gegenüber Placebo keine signifikanten Effekt auf die Plasma- β Endorphin –Spiegel. ($F(1,10)=3,9119;p=.0761$) Es zeigt sich aber ein Trend in Richtung höherer β -Endorphinspiegel unter Naloxon. Diese Wirkung ist der Wirkung von Dexamethason entgegengesetzt. (Zur Interpretation: siehe Kapitel 11.3.3)

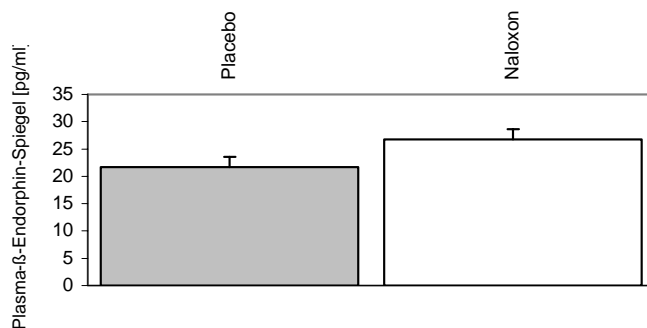


Abb: 29 Plasma- β -Endorphin bei Gabe von Naloxon im Vergleich zu Placebo (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Plasma- β Endorphin-Spiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt

Für den Faktor Abnahmezeitpunkt, zeigte sich ein signifikanter Effekt auf den Plasma- β -Endorphin–Spiegel ($F(4,10)=2,6444;p=.0475$). Die Plasma- β -Endorphin–Spiegel änderten sich zwischen den Abnahmezeitpunkten signifikant.

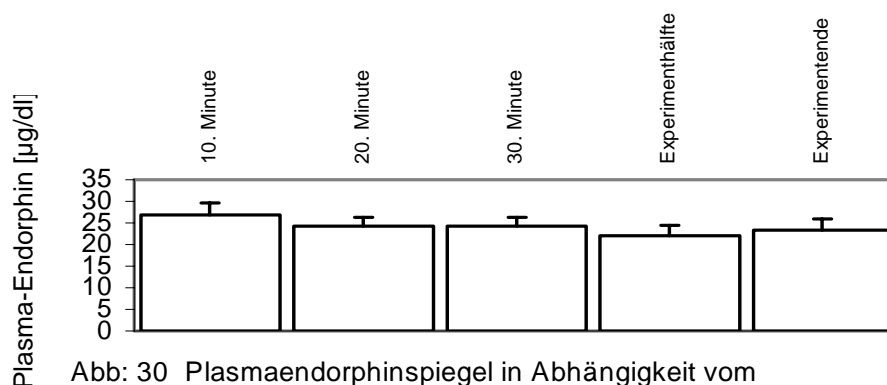


Abb: 30 Plasmaendorphinspiegel in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

Interaktion zwischen Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxon

Die Veränderungen der Plasma- β -Endorphin-Spiegel zwischen den verschiedenen Abnahmezeitpunkten unterschieden sich zwischen Naloxon und Placebo nicht signifikant

($F(4,40)=1.0823;p=.3781$).

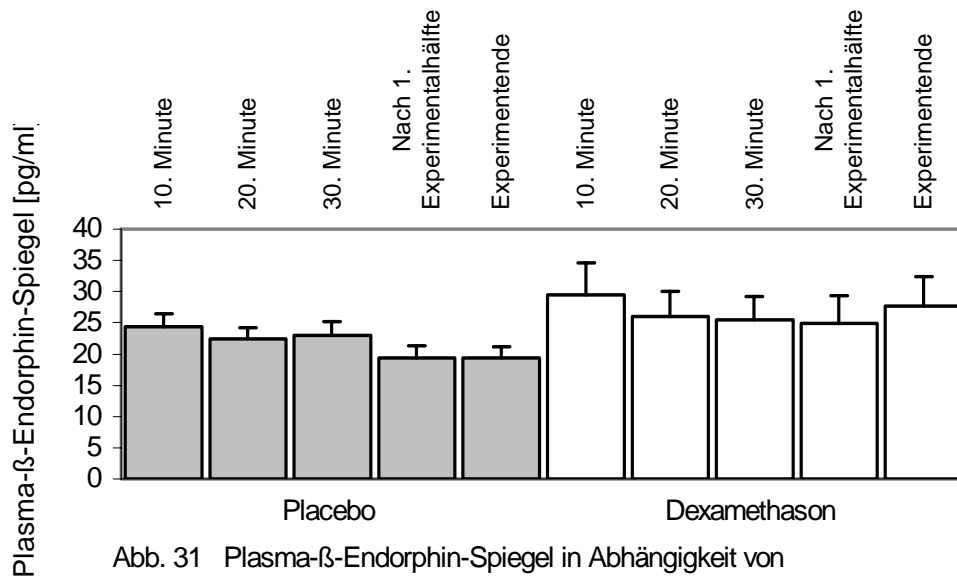


Abb. 31 Plasma- β -Endorphin-Spiegel in Abhängigkeit von Abnahmezeitpunkt und Placebo/Naloxongabe (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

10.4. ERGEBNISSE FÜR DIE HERZRATE

10.4.1. PRES-Bedingung

Der Faktor PRES-Bedingung (systolisch Saugen, diastolisch Saugen) bewirkte einen hochsignifikanten Effekt auf die Herzrate ($F(1,13)=29,182;p=.0001$). Dabei führte die Stimulationsbedingung gegenüber der Kontrollbedingung zu einem signifikant stärkeren Herzratenabfall. Dieser signifikante Unterschied in der reflektorischen Herzratenänderung belegt, daß Stimulation und Kontrollbedingung der PRES-Manipulation effektiv waren.

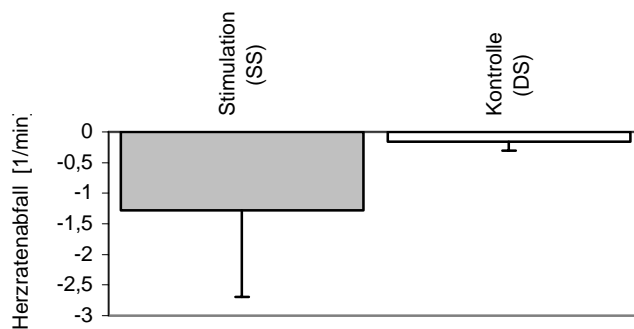
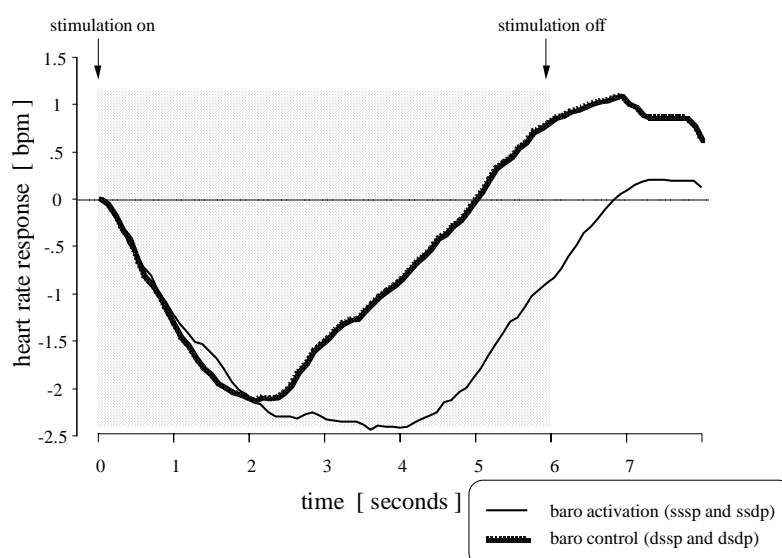


Abb: 32 Änderung der Herzrate in Abhängigkeit von der PRES-Bedingung (SS=systolic suction;DS=diastolic suction) (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

10.4.2. Zeitlicher Verlauf der Herzrate

Abb. 33 zeigt, über alle Probanden und Sitzungen gemittelt, die Reaktion der



Herzfrequenz im zeitlichen Verlauf während Stimulation (systolic suction) der Barorezeptoren im Vergleich zur Kontrollbedingung (diastolic suction).

10.4.3. Schmerz-Bedingung

Der Faktor Schmerzbedingung (Schmerz in der Systole vs. Schmerz in der Diastole) bewirkte keinen signifikanten Effekt auf die Herzrate ($F(1,13)=4,079; p=.0654$). Der Zeitpunkt der Schmerzreizapplikation hatte also keinen signifikanten Effekt auf die Herzratenänderung innerhalb des PRES-Stimulationsintervalls von 6sec. Es zeigte sich

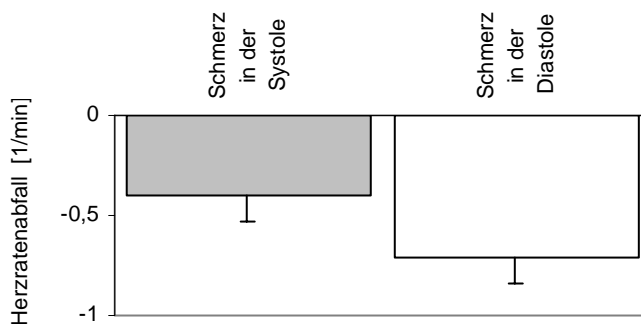


Abb: 34 Änderung der Herzrate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Schmerzapplikation (Mittelwert und Standardfehlerbalken)

jedoch ein Trend in Richtung stärkerer Herzratendeezeleration bei Schmerzreizapplikation in der Diastole.

10.5. EEG

Die Daten der EEG-Aufzeichnung sind sehr stark von Artefakten überlagert und daher für eine Auswertung leider unbrauchbar. Diese Artefakte sind wohl als Bewegungsartefakte zu interpretieren, die durch die Bewegungen der Halsmannschette verursacht wurden.

11. Diskussion der Ergebnisse

11.1. SCHMERZREFLEXMODULATION

Gemäß unserer Hypothese erwarteten wir unter der pharmakologischen Blockade des endogenen Opiatsystems eine Abschwächung der barorezeptorvermittelten Schmerzreflexhemmung. Für Naloxon wurde diese Hypothese im Experiment voll bestätigt. Unter Dexamethason hingegen zeigte sich keine signifikante Schmerzreflexmodulation. Dieser Unterschied zwischen den beiden Pharmaka weist nach Meinung des Autors auf einen bedeutsamen physiologischen Sachverhalt hin, dessen Entdeckung für das Verständnis der barorezeptorvermittelten Hypalgesie einen wichtigen Beitrag liefert. (s.u.)

Schließlich belegt diese Arbeit erstmalig, daß ein spinaler polysynaptischer Fremdreß durch Barorezeptorenaktivität moduliert wird. Dieses Ergebnis erweitert damit die Arbeiten zur barorezeptorabhängigen Beeinflussung auf Rückenmarksebene, die für Sehnenreflexe¹¹⁴ und die Aktivität spinaler Motoneurone³⁰ eine Modulation durch Barorezeptorenaktivität gezeigt haben.

11.1.1. Naloxon verändert die barorezeptorabhängige Schmerzreflexmodulation hochsignifikant

Die barorezeptorenabhängige Schmerzreflexhemmung ist unter Placebo zu beobachten, nicht jedoch unter Naloxon, wobei dieser Unterschied signifikant ist.

Dieses Ergebnis bestätigt somit voll die Hypothese. Den Opiaten scheint demnach für die barorezeptorvermittelte Schmerzreflexhemmung eine wesentliche Bedeutung zuzukommen. Dieses Ergebnis fügt sich plausibel in das Umfeld zahlreicher früherer Ergebnisse aus Tier- und Humanstudien ein, die eine opiatbeteiligung an den extrahomöostatischen Inhibitionseffekten der Barorezeptoren fanden. (siehe Kapitel 2 "Bisherige Untersuchungen zu den zentralnervös inhibierenden Effekten der Barorezeptoren")

11.1.1.1. Möglichkeit eines systematischen Fehlers

Theoretisch wäre das positive Ergebnis auch durch einen zugrundeliegenden systematischen Fehler erklärbar. Das Studiendesign wurde jedoch besonders auf Vermeidung solcher Fehler hin ausgerichtet. So wurden die Experimentalbedingungen randomisiert durchlaufen, ohne daß Versuchsleiter oder Probanden die jeweils vorliegende Experimentalbedingung kannten. Auch die Gabe von Placebo bzw. Verum erfolgte doppelblind. Die PRES Technik ermöglicht keine Unterscheidung zwischen Stimulations- und Kontrollbedingung. (Furedy et. al. 1995) Es wäre theoretisch allerdings denkbar, daß die Probanden die zwischen Stimulation und Kontrollbedingung unterschiedliche Herzratenmodulation wahrnehmen und somit unspezifische Effekte ins Spiel kämen. Dieser Annahme widerspricht allerdings die Tatsache, daß zwischen Dexamethason und Naloxon signifikante Unterschiede im Bezug auf die Reflexantwortmodulation vorliegen, obwohl diese hypothetischen unspezifischen Effekte bei beiden Medikamenten gleichermaßen intervenieren müßten.

11.1.2. Dexamethason verändert die Schmerzreflexantwort nicht

Interessanterweise zeigte sich unter Gabe von Dexamethason keine signifikante Veränderung der Schmerzreflexantwort im Vergleich zur Placebogabe. Da Naloxon die Schmerzreflexhemmung unter Barorezeptorstimulation hemmt, ist eine Beteiligung endogener Opiate an der barorezeptorvermittelten Reflexhemmung belegt. Da unter Dexamethason trotz hochsignifikant supprimierter Plasma-Endorphinspiegel keine Änderung der Schmerzreflexmodulation auftrat, scheint der Plasmaspiegel von β -Endorphin für die barorezeptorvermittelte Schmerzreflexmodulation nicht von Bedeutung zu sein.

Vielmehr scheint mit diesem Ergebnis ein Hinweis darauf vorzuliegen, daß die Opiatbeteiligung an der barorezeptorvermittelten Hemmung auf interneuronaler, synaptischer Ebene stattfindet, und deshalb vom Plasmaendorphinspiegel weitgehend unabhängig ist. Diese Vorstellung wird gestützt durch Forth et al.(1990)¹¹⁹:

" β -Endorphin spielt u.a. die Rolle eines Hormons (generalisierte Wirkung). Die übrigen opiatähnlich wirkenden Peptide sind zentral nur wirksam, wenn sie im Bereich von Opiatrezeptoren aus Neuronen freigesetzt werden, die endogene Opiode synthetisieren, speichern und aus ihren Terminalen als inhibitorische Neurotransmitter freisetzen. (lokale Wirkung)"

Die Ergebnisse dieser Studie weisen also darauf hin, daß für die opatvermittelte Reflexmodulation unter Baorozeptorenaktivierung nicht β -Endorphin sondern andere Opiode wie Enkephaline oder Dynorphin auf lokaler oder synaptischer Ebene verantwortlich sind. (siehe hierzu auch Abb. 34)

Grundsätzlich denkbar wäre auch das Vorliegen einen systematischen Fehlers: (15h Termin ungünstig, postprandiale Müdigkeit, circadiane Rhythmik des Reflexniveaus.)

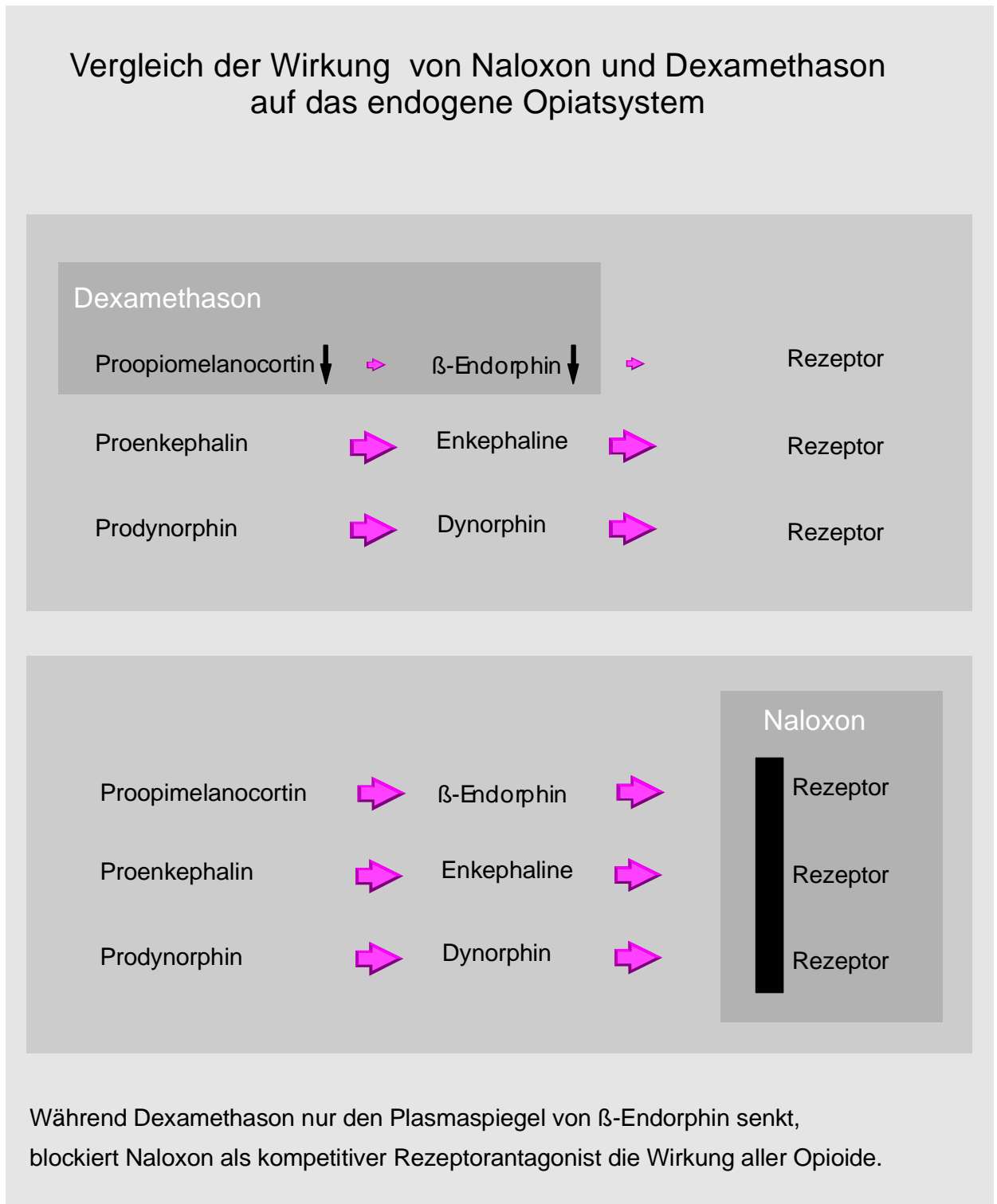


Abbildung 35: Vergleich der Wirkung von Dexamethason und Naloxon auf das endogene Opiatsystem.

11.2. SUBJEKTIVES SCHMERZEMPFINDEN

Die Hypothese konnte für das subjektive Schmerzempfinden nicht bestätigt werden. Die pharmakologische Blockade des Opioidsystems zeigte keinen signifikanten Effekt auf die subjektiven Schmerzangaben. Damit steht das negative Ergebnis für das subjektive Empfinden im Gegensatz zum positiven Ergebnis für die Reflexantwort.

Diese Tatsache läßt mehrere Interpretationen zu:

1. Sie weist auf einen zugrundeliegenden physiologischen Sachverhalt hin
2. Das negative Ergebnis für das subjektive Empfinden ist durch Ablenkung der Probanden durch das Experimentalumfeld bedingt
3. Es liegt ein methodischer Fehler vor

1. Physiologische Interpretation

- a) Die pharmakologische Blockade des endogenen Opiatsystems mit Naloxon führte zu einer signifikanten Abschwächung der barorezeptorvermittelten Schmerzhemmung. Auf die subjektiven Schmerzangaben zeigten Naloxon und auch Dexamethason hingegen keinen Effekt. Daraus könnte man schließen, daß endogene Opioide zwar für die barorezeptorvermittelte Schmerzreflexhemmung, nicht aber für die Modulation der subjektiven Schmerzwahrnehmung eine Rolle spielen. Diese Interpretation steht allerdings im Widerspruch zu zahlreichen Vorstudien an Tieren und am Menschen, die eine Opiatbeteiligung bei der barorezeptorvermittelten Hypalgesie fanden. Die Tatsache, daß bei Ratten die hypertonieassoziierte Hypalgesie durch den Opiatantagonisten Naloxon unterdrückt werden kann,^{14,15,16,9,10,11} weist auf eine Rolle des endogenen Opiatsystems hin. Da dieser Effekt bei dem ausschließlich peripher wirksamen N-methyl-naloxon nicht auftritt,¹¹ spricht dies für die Beteiligung zentraler Opioide. Auch einige Humanuntersuchungen weisen auf eine Beteiligung des endogenen Opiatsystems beim Menschen hin. McCubbin&Bruehl²⁶ beobachteten, daß eine Vorbehandlung mit Naloxon zu einer deutlichen Verminderung des Zusammenhangs zwischen Ruheblutdruck und Schmerzratings bei normotonen Probanden führte. Ferner wurden

signifikante Unterschiede zwischen Normotonen und Hypertonen bezüglich des Plasmalevels von β -Endorphin gefunden.²³ Es ist allerdings einschränkend anzumerken, daß Hypertonie-assoziierte Hypalgesie nicht notwendigerweise auf barorezeptorvermittelte Effekte zurückzuführen ist. Wie in Kapitel 4 ausführlich dargestellt, bestehen zwischen Blutdruckregulation und somatosensorischem System zahlreiche Interaktionen und neuronale Vernetzungen, die eine hypertonieassoziierte Hypalgesie auch unabhängig vom Barorezeptorreflex ermöglichen könnten. (siehe auch Kapitel 2 „Bisherige Untersuchungen zu den zentralnervös inhibitorischen Effekten der Barorezeptoren“)

Das Ergebnis der vorliegenden Studie, das gegen eine Rolle endogener Opiate für die barorezeptorvermittelte Hypalgesie spricht, ist vermutlich eher durch methodische Unzulänglichkeiten bedingt. (Siehe dazu Kapitel 11.5 „Methodenkritik“)

- b) Die Unterschiede zwischen den einzelnen Experimentalbedingungen auf die barorezeptorvermittelte Schmerzhemmung könnten zu gering für eine bewußte Wahrnehmung gewesen sein, während sie für die Reflexmodulation ausreichend groß waren. Tatsächlich gaben 10 von 12 Probanden an, kaum Unterschiede zu verspüren und bei den meisten Durchgängen die Intensität lediglich zu "raten".

Denkbar wäre, daß die Barorezeptoraktivierung zu einer ausgeprägteren Hemmung spinaler Reflexe führt, während die Signalleitung über sensible Bahnen im Verhältnis weniger ausgeprägt moduliert wird. Im vorliegenden Experiment fiel die Barorezeptorenstimulation Vergleich zu Vorstudien weniger stark aus. (Herzratendeezeleration ca. 1/sec gegenüber ca. 4/sec in den meisten Vorstudien) So könnte vor dem Hintergrund obiger Überlegungen die Schwelle für die sensorische Hemmung verfehlt worden sein, während der Schmerzreflex ausreichend gehemmt wurde.

Die in diesem Experiment gewählte liegende Position der Probanden, könnte für die geringere Barorezeptorenstimulation verantwortlich sein. (siehe hierzu auch Kap. 11.5.4 „Methodenkritik - Liegende Position der Probanden“)

- c) Als Schmerzreiz wurde im vorliegenden Experiment eine Salve elektrischer Rechteckimpulse mittels einer Hautelektrode über dem Verlauf des N.Suralis des linken Beines appliziert. Strenggenommen sind die erhaltenen Ergebnis auch nur

für solche elektrischen Schmerzreize repräsentativ. In bisherigen Studien zur Barorezeptorvermittelten Hypalgesie wurde noch nie eine exakt vergleichbare Schmerzreizapplikation über eine Hautelektrode an der unteren Extremität verwendet, so daß möglich ist, daß hier andere physiologische Gegebenheiten vorliegen als in den bisherigen Studien. Andere Studien, die elektrische Schmerzreize an Zahnpulpa und am Finger nach der Methode von Bromm&Maier⁴⁷ verwendeten, zeigten allerdings eine barorezeptorabhängige Schmerzhemmung. So bleibt als wahrscheinlichste Interpretation letztlich doch das Vorliegen einer methodischen Unzulänglichkeit im vorliegenden Experiment.

2. Ablenkung durch das Experimentalumfeld

Das Umfeld des Experiments könnte zu erheblichen Ablenkungseffekten geführt haben. Die Halsmannschette führte zum einen zu einer mechanischen Irritation im Hals und Brustbereich. Ferner erzeugte die PRES-Technik mit der Mechanik der Ventilsteuerung und dem Motor einen nicht unerheblichen Geräuschpegel. Durch diese Ablenkungseffekte könnte die Konzentration auf die Wahrnehmung der feinen Differenzen der Schmerzintensität so stark zerstreut worden sein, daß eine per se mögliche Differenzierung durch o.g. Umstände verhindert wurde. Zwar bestanden diese Ablenkungseffekte auch bei den bisherigen Experimenten, die unter Verwendung der PRES-Technik durchgeführt wurden, vor dem Hintergrund der oben diskutierten Unterschiede bezüglich der Körperlage der Probanden, könnten solche Ablenkungseffekte im vorliegenden Experiment stärker zum tragen gekommen ein.

11.3. DISKUSSION DER PHARMAKOLOGISCHEN ERGEBNISSE

11.3.1. Vorbemerkung

Zur pharmakologischen Blockade des endogenen Opiatsystems wurden im vorliegenden Experiment zwei unterschiedliche Wege beschritten und entsprechend zwei verschiedene Pharmaka eingesetzt. Naloxon und Dexamethason. Naloxon wirkt als selektiver kompetitiver Opiatantagonist an allen Opioidrezeptor-Subtypen ohne eigene intrinsische Aktivität. Dexamethason ist ein Kortisolagonist und wurde hier mit dem Ziel eingesetzt, die Bildung von POMC* durch negative Rückkoppelung zu supprimieren. (s.a. Kapitel 8 und Abb. 35, S.86)

Entsprechend der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der beiden verwendeten Pharmaka zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse für die im Experiment bestimmten Plasmaspiegel von Kortisol, ACTH und β -Endorphin.

11.3.2. Ergebnisse unter Dexamethason

Die Ergebnisse unter Dexamethasongabe zeigen, daß die angestrebte Suppression von POMC erfolgreich war. Sowohl ACTH und β -Endorphin als direkte Spaltprodukte von POMC waren unter Dexamethasongabe im Vergleich zur Placebogabe hochsignifikant erniedrigt.(s.Abb. 1-7) Auch Kortisol als ACTH-abhängig gebildetes Hormon war unter Dexamethason hochsignifikant supprimiert.

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich bei allen drei Parametern ein Absinken der Plasmaspiegel im Laufe des Experiments. Dieses Absinken ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß im Rahmen der Vorbereitungen einer Experimentalsitzung die Punktion mit der Venenverweilkanüle als aversiver Stimulus einen situativen Anstieg des Kortisols (Streßhormon) und damit aller drei Parameter verursacht wurde. In der Folgezeit sinken die so erhöhte Spiegel allmählich wieder auf ihre Basalwerte ab. Wie in den Abbildungen 16.2, 19 und 22 dargestellt, blieben die Plasmaspiegel unter

* POMC (= Pro-Opio-Melano-Cortin) ist das gemeinsame Vorläuferpeptid von β -Endorphin, Melanotropin (=Meloanocystenstimulierendes Hormon) und ACTH. Nachgewiesen in verschiedenen Organen, u.a.in der Hypophyse und im Gastrointestinaltrakt. (Roche Lexikon der Medizin, Aufl 3.5)

Dexamethasongabe jedoch zu allen drei Abnahmezeitpunkten auf ihrem supprimierten Niveau. Der situative Anstieg durch die Punktion mit der Venenverweilkanüle scheint sich gegen die dexamethasonvermittelte Suppression nicht durchsetzen zu können.

11.3.3. Ergebnisse unter Naloxon

Die Gabe von Naloxon führte bei keinem Parameter zu einer signifikanten Änderung des Plasmaspiegels. Aus den Abbildungen 23,26 und 28 läßt sich allerdings eine kleine Tendenz erahnen, die bei größerer Probandenzahl eventl. signifikant werden könnte: Unter Naloxon waren die Plasmaspiegel für alle drei Parameter etwas höher als unter Placebogabe. Dies entspräche dem kompletten Gegenteil zum Verhalten unter Dexamethason. Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, da Naloxon als Opiatantagonist anders als Dexamethason nicht in den Regelkreis des Kortisolstoffwechsels eingreift. Zwischen beiden Pharmaka sind daher keine vergleichbaren Effekte zu erwarten. Vielmehr kann spekuliert werden, daß der Opiat-Rezeptorantagonismus von Naloxon zu einer Up-Regulation von β -Endorphin führt, da durch die Opiat-Rezeptorblockade ein negatives Feedbacksignal im β -Endorphin-Regelkreis verhindert wird. Da eine Up-Regulation von β -Endorphin über das Vorläuferpeptid POMC laufen müßte, wären dann auch ACTH und in direkter Folge auch Kortisol im Plasma erhöht.

Zeitlicher Verlauf

Im zeitlichen Verlauf sinken die Plasmaspiegel aller drei Parameter kontinuierlich ab. Im Gegensatz zu Dexamethason besteht hier auch kein Unterschied zwischen Placebo und Verum. Denn anders als beim Dexamethason liegen beim Naloxon ja keine supprimierten Ausgangswerte vor. So kann der situative Anstieg infolge Punktion mit der Venenverweilkanüle bei Verum und Placebo gleichermaßen zum tragen kommen.

11.4. ERGEBNISSE FÜR DIE HERZRATE

11.4.1. Einfluss der PRES Bedingung auf die Herzrate

Der Faktor PRES-Bedingung (systolisch Saugen vs. diastolisch Saugen) bewirkte einen hochsignifikanten Effekt auf die Herzrate ($F(1,13)=29,182;p=.0001$). Dabei führte die Stimulationsbedingung gegenüber der Kontrollbedingung zu einem signifikant stärkeren Herzratenabfall. Dies repliziert die Ergebnisse aus den zahlreichen Vorstudien die die PRES Technik verwendeten. Es liefert ferner den wichtigen Beweis, daß im vorliegenden Experiment die Barorezeptorstimulation und die Kontrollbedingung effektiv waren. Allerdings fiel im vorliegenden Experiment die Herzratenänderung

wesentlich kleiner aus, als in den bisherigen Studien, die unter Verwendung der PRES-Technik durchgeführt wurden. Diese Tatsache könnte für das Ausbleiben eines Effektes der Barostimulation auf die subjektiven Schmerzangaben von Bedeutung sein.

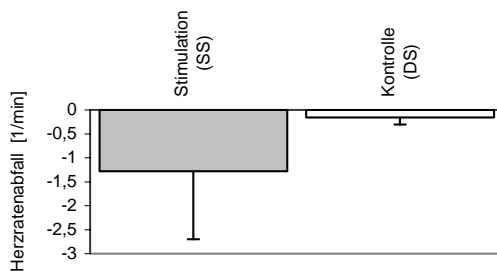


Abb: 36 Änderung der Herzrate in Abhängigkeit von der PRES-Bedingung (SS=systolic suction;DS=diastolic suction) mit Standardfehlerbalken

11.4.2. Schmerz-Bedingung

Der Zeitpunkt der Schmerzreizapplikation hatte keinen signifikanten Effekt auf die Herzrate. ($F(1,13)=4,079;p=.0654$). Es zeigte sich jedoch ein Trend in Richtung stärkerer Herzratendezeleration bei Schmerzreizapplikation in der Diastole.

Es könnte hier eine Umkehrung des Barohemmeffektes vorliegen. So wie die Barorezeptorenaktivierung über Opiatfreisetzung sich selbst im Sinne eines protektiven Regelkreises limitiert, so könnte die Aktivierung des endogenen antinozizeptiven Systems via Opioide zu Bradykardie führen.

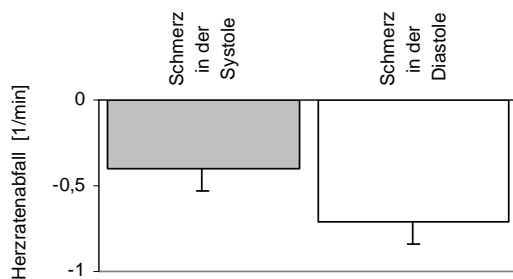


Abb: 37 Änderung der Herzrate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Schmerzapplikation mit Standardfehlerbalken

11.5. METHODENKRITIK

11.5.1. Barorezeptorenstimulation

Beim vorliegenden Experiment wurde zur Stimulation der Barorezeptoren die PRES-Methode gewählt. Diese erlaubt im Gegensatz zu früheren Halsmannschettentechniken die Anwendung einer Stimulations- und einer Kontrollbedingung, die vom Probanden nicht unterschieden werden können. (s.a. Kapitel 7.5) Tatsächlich wurde die abschließende Frage des Versuchsleiters nach Unterscheidbarkeit der Bedingungen von allen Probanden des vorliegenden Experiments verneint. Unabhängig davon ist jedoch zu beachten, daß PRES an sich als recht aversiv erlebt wird, was mit Veränderungen im kardiovaskulären System einhergehen kann. So könnten die Ergebnisse, die unter PRES-Manipulation gelten, nicht ohne weiteres auf Alltagsbedingungen übertragbar sein.

11.5.2. Schmerzreflexmessung und subjektive Schmerzangaben

In diesem Experiment wurden die Schmerzreize durch elektrische Stimulation über eine Hautelektrode über dem Verlauf des N.fibularis appliziert. Daher sind die gewonnenen Ergebnisse auch nur für elektrische Reize repräsentativ. Rückschlüsse auf andere Schmerzmodalitäten müssen vorsichtig bewertet werden. Zudem ist anzumerken, daß in den bisherigen Experimenten zur barorezeptorvermittelten Schmerzmodulation elektrische Schmerzreize zwar auch Verwendung fanden, diese aber nach der Methode von Bromm&Maier⁴⁷ appliziert wurden. Die gegenüber diesen Vorstudien unterschiedliche Art der Schmerzreizapplikation relativiert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der vorliegenden Studie.

11.5.3. Blutdruckmessung

Zur Messung der Blutdruckänderungen fühlt der Proband durch die aufgeblasene Fingermannschette ein Pochen im Finger während der Blutdruckmessung. Die Herzratenänderungen, die infolge der Barorezeptorenmanipulation auftreten, kann der

Proband durch diesen Umstand verstärkt wahrnehmen. Die Herzratenänderung kann zwar auch ohne diesen Effekt vom Probanden durch Wahrnehmung des eigenen Herzschlages empfunden werden, dennoch ist anzumerken, daß eine intensivere Wahrnehmung dieser Herzratenänderungen über den Effekt am Messfinger eine mögliche störende Einflußgröße im vorliegenden Experiment ist.

11.5.4. Liegende Position der Probanden

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Vorstudien, die ebenfalls unter Verwendung der PRES-Technik durchgeführt wurden, befanden sich die Probanden während des Experiments in liegender Position. Die Vorstudien wurden ausnahmslos im Sitzen durchgeführt. Es ist anzunehmen, daß ein durch die liegende Position bedingter größerer hydrostatischer Druck im Bereich der Karotissinus zu einer höheren Grundaktivität der Barorezeptoren führte. Entsprechend geringer könnte die Barorezeptorenstimulation infolge PRES ausgefallen sein. Dies könnte erklären, warum im vorliegenden Experiment die durchschnittliche Herzratendezeleration unter der Stimulationsbedingung nur ca. 1,3 Herzschläge/min betrug. In den Vorstudien mit PRES-Technik zeigten sich in der Regel deutlich größere Herzratenabfälle unter der Stimulation. (ca 4/min) vgl. Rau(1992)³¹

Dieser so vergleichsweise geringer ausgeprägte Effekt der Barorezeptorenaktivierung könnte auch für das Ausbleiben der subjektiv empfundenen Hypalgesie unter der Stimulationsbedingung verantwortlich sein.

Durch die im Liegen höhere tonische Aktivierung der Barorezeptoren könnte über die generell zentralnervös inhibierenden Effekte der Barorezeptorenaktivierung ein feine Schmerzreizdifferenzierung verhindert bzw. erschwert worden sein.

12. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt, den aus zahlreichen früheren Studien bekannten Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und verminderter Schmerzempfindlichkeit näher zu untersuchen. Viele der früheren Studien weisen darauf hin, daß für dieses Phänomen den arteriellen Barorezeptoren eine wesentliche Bedeutung zukommt. Zur Erweiterung dieser früheren mehr psychophysiologischen Arbeiten wurden in der vorliegenden Studie die Rolle des endogenen Opiatsystems bei der barorezeptorabhängigen Schmerzmodulation untersucht.

Es zeigte sich, daß das endogene Opiatsystem an der barorezeptorabhängigen Schmerzreflexmodulation beteiligt ist. Damit erweitert das vorliegende Ergebnis die Studien, die eine Verknüpfung zwischen dem kardiovaskulären und dem antinozizeptiven System fanden. Erstmals zeigt diese Studie damit auch die Abhängigkeit eines polysynaptischen Fremdreflexes von der Aktivität der Barorezeptoren. Dieses Ergebnis fügt sich plausibel in den Rahmen bisheriger Studien ein, die einen inhibitorischen Einfluß der Barorezeptoren auf das ZNS zeigten. Die Ergebnisse liefern darüberhinaus Hinweise darauf, daß für diese Hemmung nicht β -Endorphin, sondern andere Opioide wie Enkephaline oder Dynorphin auf lokaler oder synaptischer Ebene verantwortlich sind.

Eine Opiatbeteiligung an der barorezeptorabhängigen Modulation des subjektiven Schmerzempfindens konnte allerdings nicht bestätigt werden. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu zahlreichen Vorstudien. Es besteht allerdings der Verdacht, daß diese Diskrepanz auf methodische Mängel der vorliegenden Studie zurückzuführen ist, wobei die positiven Ergebnisse der Studie dadurch in ihrer Aussagekraft nicht notwendigerweise relativiert werden. Am wahrscheinlichsten scheint dem Autor, daß die in diesem Experiment vergleichsweise schwache Barorezeptoraktivierung die Schwelle für eine barorezeptorvermittelte Verminderung des subjektiven Schmerzerlebens nicht erreicht hat.

Ausblick

Da in dieser Studie elektrische Schmerzreize appliziert wurden, sind die Ergebnisse strenggenommen auch nur für elektrische Schmerzreize repräsentativ. Weitere Studien müssen klären ob auch für andere Schmerzqualitäten eine Beteiligung des endogenen

Opiatsystems an der barorezeptorabhängigen Schmerzmodulation beim Menschen besteht. Für das psychophysiologische Modell des "erlernten Bluthochdrucks", welches einen belohnenden Effekt der Barorezeptorenaktivierung voraussetzt, wäre es ferner interessant, ob die Aktivierung des endogenen Opiatsystems nicht nur die Aversivität experimenteller Schmerzreize hemmt, sondern auch "im Alltag" zu wirksamen Effekten führt. Um im Sinne dieses lerntheoretischen Konzeptes wirklich zu einer dauerhaften erlernten Hypertonie zu führen, muß die belohnende Wirkung der Barorezeptoren ja vor allem im Alltag in wirksamen Ausmaß stattfinden. Da nicht davon auszugehen ist, daß Hypertoniker ständig Schmerzreizen ausgesetzt sind, die vermindert werden könnten, müssten wohl noch andere Belohnungsmechanismen eine Rolle spielen. Zum Beispiel könnte eine größere Toleranz gegenüber Streß die Grundlage für einen dauerhaften Lernprozeß liefern. Ob auch dabei das endogene Opiatsystem eine Rolle spielt, wäre ebenfalls eine Fragestellung für weiterführende Studien.

Aus der Kenntnis einer Opiatbeteiligung an den barorezeptorvermittelten Hemmwirkungen, lassen sich nur bedingt direkte therapeutische Möglichkeiten für die Therapie der essentiellen Hypertonie ableiten. Theoretisch könnte natürlich durch eine pharmakologische Blockade des endogenen Opiatsystems mit Opiatantagonisten der Belohnungseffekt verhindert und damit die Lernkette durchbrochen werden. Es ist allerdings fraglich ob eine permanente Blockade des endogenen Opiatsystems nicht zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen würde mit entsprechend niedriger Compliance. Vielversprechender scheinen Strategien zu sein, die dem Patienten mittels Biofeedback ein "Verlernen" des Bluthochdrucks ermöglichen. Im Sinne operanten Konditionierens könnte der Patient so regelmäßig für niedrigere Blutdruckwerte "belohnt" werden. Dieses Lernen würde damit dem erlernten Blutdruck entgegenstehen und so diesen ungünstigen Lernprozeß abmildern oder gar umkehren.

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe einiger Menschen nie zustande gekommen. Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Rau, der mit großer fachlicher Kompetenz und viel Erfahrung diese Arbeit betreut hat. Mit seiner frischen, freundlichen Art trug er stets dazu bei, daß die Arbeit zügig und mit Freude voranschritt. Besonders möchte ich auch Herrn PD Dr. Dr. Droste danken, der durch seine Forschungserfahrung im psychophysiologischen Bereich und seinen unermüdlichen Einsatz bei der Studienplanung und Organisation wesentlich zu Erfolg der Arbeit beigetragen hat. Dem Herzzentrum Bad Krozingen, namentlich Herrn Prof. Dr. Rosskamm und Herrn PD Dr. Dr. Frey möchte ich herzlich für die Überlassung der Räumlichkeiten sowie dem angenehmen Arbeitsklima danken. Herrn Dr. D. Trenk möchte ich herzlich für die pharmakologischen Analysen danken. Auch meinem Forscherkollegen und guten Freund Amadeus Hornemann möchte ich für die hervorragende Zusammenarbeit und die schöne gemeinsame Zeit mit vielen guten fachlichen und privaten Gesprächen meinen herzlichen Dank aussprechen.

13. Anhang

13.1. FORMULARE

13.1.1. Probandenaufklärung

Experiment "Barorezeptorenmanipulation und Schmerzwahrnehmung"

Sehr geehrter Versuchsteilnehmer,

wir bedanken uns, daß Sie an unserem Experiment teilnehmen. Das Experiment untersucht die Frage, ob die Schmerzwahrnehmung 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 Schmerzwahrnehmung entsteht und auch ein mit der Schmerzwahrnehmung 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

13.1.2. Fragebogen

Code	
------	--

Beruf	
-------	--

Geschlecht	M <input type="checkbox"/>	W <input type="checkbox"/>
------------	----------------------------	----------------------------

Alter	
-------	--

Gewicht		kg
---------	--	----

Streß	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>

Körpergröße		cm
-------------	--	----

Vorerkrankungen	<input type="checkbox"/> AVK	<input type="checkbox"/> Grenzwerthypertonie	<input type="checkbox"/> Hypertonie
	<input type="checkbox"/> KHK	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Malignom
	<input type="checkbox"/> Infarkt	<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> Niere
	<input type="checkbox"/> Neurologische Erkrankung		
	<input type="checkbox"/> Psychiatrische Erkrankung		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		

Familien-Anamnese	<input type="checkbox"/> AVK	<input type="checkbox"/> Grenzwerthypertonie	<input type="checkbox"/> Hypertonie
	<input type="checkbox"/> KHK	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Malignom
	<input type="checkbox"/> Infarkt	<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> Niere
	<input type="checkbox"/> Neurologische Erkrankung		
	<input type="checkbox"/> Psychiatrische Erkrankung		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		

Medikamente	
-------------	--

Sport			Min/Woche
-------	--	--	-----------

Nikotin		Zigaretten/Tag		Jahre
---------	--	----------------	--	-------

Alkohol			Ber/Woche
---------	--	--	-----------

Drogen	
--------	--

13.2. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Dworkin B, Filewich R, Miller N, Craigmyle N, Pickering T. Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: implications in hypertension. *Science*. 1979;205:1299-1301.
- 2 Zamir, N. & Segal M. (1979). Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Research*. 1979; 160, 170-173.
- 3 Imaizumi T., Brunk S., Thames M., Central effect of intravenous phenylephrine on Baroreflex control of renal nerves. *Hypertension*. 1984;6:906-914.
- 4 Randich A, Maixner W. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neurosci Biobehav Rev*. 1984;8:343-367.
- 5 Thurston CL, Randich A. Acute increases in arterial blood pressure produced by occlusion of the abdominal aorta induces antinociception: peripheral and central substrates. *Brain Res*. 1990;519:12-22.
- 6 Naranjo J, Fuentes J. Association between hypoalgesia and hypertension in rats after short-term isolation. *Neuropharmacology*. 1985;24:167-171.
- 7 Eilam R, Malach R, Bergmann F, Segal M. Hypertension induced by hypothalamic transplantation from genetically hypertensive to normotensive Rats. *J Neuroscience* 1991;11:401-411.
- 8 Randich A, Robertson JD. Spinal nociceptive transmission in the spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto normotensive rat. *Pain*. 1994;58:169-183.
- 9 Barrés C, Vincent M, Sassard J. Pain Sensitivity and blood pressure in genetically hypertensive rats of the Lyon strain. *Journal Hypertension* 1983;1(suppl2):225-227.
- 10 Sitsen J., de Jong W. Hypoalgesia in genetically hypertensive rats (SHR) is absent in rats with experimental hypertension. *Hypertension*. 1983;5:185-190.
- 11 Sitsen J, de Jong W. Observations on pain perception and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens A*. 1984;6:1345-1356.
- 12 Gaida W., Ganten D., Kraft K., Lang R., Rossmannith B., Thalhammer J., Zimmermann M. Opioid peptides, pain sensitivity and hypertension: no evidence for relationship in genetically hypertensive rats. *J Hypertens*. 1983;1(suppl2):228-230.
- 13 Randich A. Volume loading hypoalgesia in SHR, WKY and F1 offspring of a SHRxWKY cross. *Brain Research* 1986;363:178-182.

-
- 14 Zamir N, Simantov R, Segal M. Pain Sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats. *Brain Research* 1980;184:299-310.
 - 15 Saavedra J. Naloxone reversible decrease in pain sensitivity in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Brain Research* 1981;209:245-249.
 - 16 Maixner W, Touw K., Brody M., Gebhart G., Long J. Factors influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research* 1982;237:137-145.
 - 17 Ogawa S., Kuroda K., Kikuchi T., Shirai H., Furusawa M, Akamine Y, Satoh T., Fujii M, Wakamaya S., Koizumi M. The effects of lowering of blood pressure on pain sensitivity in spontaneously hypertensive rats. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1991;33:10.
 - 18 Zamir N., Shuber E. Altered pain perception in hypertensive humans. *Brain Research* 1980;201:471-474.
 - 19 Ghione S, Rosa C, Pannatoni E, Nuti M, Mezzasalma L, Giuliano G. Comparison of sensory and pain threshold by tooth pulp stimulation in normotensive and essential hypertensives. *J Hypertens*. 1985;3:113-115.
 - 20 Rosa C., Vignocchi G., Panattoni E., Rossi B, Ghione S. Relationship between increased blood pressure and hypoalgesia: additional evidence for the existence of an abnormality of pain perception in arterial hypertension in humans. *J Hum Hypertens*. 1994;8:119.
 - 21 Ghione S., Rosa C., Mezzasalma L., Panattoni E. Arterial hypertension is associated with hypalgesia in humans. *Hypertension*. 1988;12:491-497.
 - 22 Vignocchi G, Burri L, Rossi B, Rosa C, Ghione S. Correlation between pain thresholds and polysynaptic components of the blink reflex in essential arterial hypertension. *Funct Neurol*. 1989;4:59-61.
 - 23 Sheps DS, Bragdon EE, Gray TFD, Ballenger M, Usedom JE, Maixner W. Relation between systemic hypertension and pain perception. *Am J Cardiol*. 1992;70:3F-5F.
 - 24 Rau H, Brody S, Larbig W, Pauli P, Vöhringer M, Harsch B, Krollig P, Birbaumer N. Effects of PRES baroreceptor stimulation on thermal and mechanical pain threshold in borderline hypertensives and normotensives. *Psychophysiology*. 1994;31:480-485.
 - 25 Bruehl S, Carlson CR, McCubbin JA. The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives. *Pain* 1992;48:463-467.
 - 26 McCubbin J, Bruehl S. Do endogenous opioids mediate the relationship between blood pressure and pain sensitivity in normotensives? *Pain*. 1994;57:63-67.

-
- 27 Pinotti O, Granta L. Inhibitory action of the carotid pressoreceptors on spontaneous and reflex motor activity. Arch Sci biol (Bologna) 1955;39:(59). In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 28 Schweitzer A, Wright S, Effects on the knee jerk of stimulation on the central end of the vagus and of various changes in the circulation and respiration. 1937. Journal of Physiology (London),88(459). In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 29 Spychala V. Untersuchungen über regulative Beeinflussung der Muskeigenreflexe. III. Einfluß der pressorezeptorischen Kreislaufnerven. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. 1932;83:203.
 - 30 Schulte F, Henatsch H, Busch G. Über den Einfluß der Carotissinussensibilität auf die spinalmotorischen Systeme. Pflügers Archiv. 1959;269:248-263. In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 31 Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 32 Koch EB, Die Irradiation der pressorezeptorischen Kreislaufreflexe. Klinische Wochenschrift. 1932;2:225-227.
 - 33 Baust W, Heinemann H. The role of the baroreceptors and of blood pressure in the regulation of sleep and wakefulness. Experimental Brain Research. 1967;3:12-24.
 - 34 Cole RJ. Postural baroreflex stimuli may affect EEG arousal and sleep in humans. Journal of arterial pressure and other variables in dogs. Circulation Research. 1979;32:564-676.
 - 35 Birbaumer N, Elbert T, Canavan A, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. Physiological Reviews. 1990;70(1):1-41 In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 36 Rockstroh B, Elbert T, Canavan A, Lutzenberger W, Birbaumer N. Slow cortical potentials and behavior. 2nd edition. München: Urban&Schwarzenberg. In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 37 Caspers H, Speckmann EJ, Lehmkuhler A. Electrogenesis of slow potentials of the brain. In: Elbert, Rockstroh, Lutzenberger, Birbaumer (Eds.). Selfregulation of the brain and behaviour. (pp.25-41). Berlin:Springer Verlag. In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen

-
- 38 Elbert T, Rockstroh B. Threshold regulation - A key to the understanding of the combined dynamics of EEG and event related potentials. *Journal of Psychophysiology*. 1987;1(4):317-333. In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 39 Elbert T, Roberts LE, Lutzenberger W, Birbaumer N. Modulation of slow cortical potentials by instrumentally learned blood pressure responses. *Psychophysiology*. 1992;29:154-164.
 - 40 Elbert T, Langosch W, Steptoe A, Vaitl D. (eds.) Behavioral medicine in cardiovascular disorders. Chichester; John Wiley&Sons (1988) Chapter 3 "The Influence of Baroreceptor Activity on Pain Perception", p. 50-55.
 - 41 Eckberg D, Cavanaugh M, Mark A. Abboud F. A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1975;85:167-173.
 - 42 Larbig W, Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W, Birbaumer N. Elevated blood pressure and reduction of pain sensitivity. 1985 In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 43 Brunia C, Boelhouwer A. Reflexes as a tool: a window in the central nervous system. (1988) In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 44 Cohn P. Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *American Journal of Cardiology*. 1980;45:161-169. In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 45 Droste C, Greenlee M, Roskamm H. A defective angina pectoris pain warning system: Experimental findings of ischemic and electrical pain test. *Pain*.1986;26:199-209.
 - 46 Eriksen J, Forfang K, Storstein O. Angina pectoris in presumably healthy middle-aged men. *European Journal of Cardiology*. 1977;6:285-291. In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 47 Bromm B, Maier W. The intracutaneous stimulus; a new pain model for algometric studies. *Methods and Findings of Experimental and Clinical Pharmacology*. 1984;6:405-410. In:Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 48 Lieberman H, Pentland A. Microcomputer-based estimation of psychophysical thresholds: The Best PEST. *Behaviour Research Methods&Instrumentation*. 1982;14:21-25.

-
- 49 Pertovaara A, Kempainen P, Vuolteenaho Ö, Leppäluoto J. The Effect of tourniquet-induced ischemic pain on electrotactile thresholds, blood pressure and β -endorphin level in plasma. (1984) In: B, Bromm (Eds.) Pain Measurements in Man: Neurophysiological Correlates of pain. Amsterdam Elsevier. In: Rau, H. Die Psychologische und psychophysiologische Bedeutung der Barorezeptoren beim Menschen. Habil. 1992. Universität Tübingen
 - 50 Dworkin B. Hypertension as a learned response: The baroreceptor reinforcement. In: Elbert T, Langosch W, Streptoe A, Vaitl D. (eds.) Behavioral medicine in cardiovascular disorders, 17-47, John Wiley & So, Chicester 1988.
 - 51 Ghione S. Hypertension-Associated Hypalgesia. Evidence in Experimental Animals and Humans, Pathophysiological Mechanisms, and Potential Clinical Consequences. Hypertension. 1996;28:494-504.
 - 52 Randich A, Hartunian C. Activation of sinoaortic baroreflex arc induces analgesia: interactions between cardiovascular and pain inhibitory systems. Physiol Psychol. 1983;11:214-220.
 - 53 Randich A, Maixner W. The role of sinoaortic and cardiopulmonary baroreceptor reflex arcs in nociception and stress-induced analgesia. Ann NY Acad Sci 1986;467:385-401.
 - 54 Meller S, Lewis S, Brody M, Gebhart G. Nociceptive afferent vagal input is enhanced after transection of aortic depressor nerve. Hypertension 1990;15:797-802.
 - 55 Randich A, Sinoaortic Baroreflex arc modulation of nociception in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Physiol Psychol. 1982;10:267-272.
 - 56 Maixner W, Randich A. Role of the right vagal nerve trunk in antinociception. Brain Res. 1984;298:374-377.
 - 57 Morgan MM, Fields HL. Activity of nociceptive modulatory neurons in the rostral ventromedial medulla associated with volume expansion-induced antinociception. Pain. 1993;52:1-9.
 - 58 Coleridge H, Coleridge J, Rosenthal F. Prolonged inactivation of cortical pyramidal tract neurons in cats by distension of the carotid sinus. J Physiol. 1976;256:635-649.
 - 59 Bonvallet M, Dell P, Hiebel G. Tonus spathique et activité électrique corticale. Cin Neurophysiol. 1954;6:119-144.
 - 60 Dworkin BR, Elbert T, Rau H, Birbaumer N, Pauli P, Droste C, Brunia CH. Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:6329-6333.
 - 61 Zamir N, Maixner W. The relationship between cardiovascular and pain regulatory systems. In: Kelly DD, ed. Stress-induced-Analgesia. New York, NY: New York Academy of Sciences; 1986;467:371-384.

-
- 62 Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-979.
- 63 Mayer D, Price D. Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain*. 1976;2:379-404.
- 64 Hosobuchi Y, Adams J, Linchitz R. Pain relief by electrical stimulation of central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 1977;197:183-186.
- 65 Basbaum A, Fields H. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol*. 1978;4:451-462.
- 67 Proudfit H. Pharmacologic evidence for the modulation of nociception by noradrenergic neurons. In: Fields H, Besson J. eds. *Progress in Brain Research*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1988:357-370.
- 68 Jones SL. Descending noradrenergic influences on pain. *Prog Brain Res*. 1991;88:381-394.
- 69 Aicher SA, Randich A. Antinociception and cardiovascular responses produced by electrical stimulation in the nucleus tractus solitarius, nucleus reticularis ventralis, and the caudal medulla. *Pain*. 1990;42:103-119.
- 71 Burnett A, Gebhart GF. Characterization of descending modulation of nociception from the A5 cell group. *Brain Res*. 1991;546:271-281.
- 72 Miller JF, Proudfit HK. Antagonism of stimulation produced antinociception from ventrolateral pontine sites by intrathecal administration of alpha-adrenergic antagonists and naloxone. *Brain Res*. 1990;530:20-34.
- 74 Yien HW, Chan JY, Tsai HF, Lee TY, Chan SH. Participation of nucleus reticularis gigantocellularis in the antinociceptive effect of angiotensin III in the rat. *Neurosci Lett*. 1993;159:9-12.
- 75 Chan JY, Tsai HF, Kuo TB, Chan SH. Modulation by angiotensin III of nociception related and arterial pressure related neuronal responsiveness in the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat. *Regul Pept*. 1994;50:247-257.
- 76 Tsai HF, Kuo TB, Chan JY, Chan SH. Interaction between neuronal responses to nociception and hypertension in the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat. *Neurosci Lett*. 1994;165:137-140.
- 77 Watkins LR, Thurston CL, Fleshner M. Phenyleprine-induced antinociception: investigation of potential neural and endocrine bases. *Brain Res*. 1990;528:273-284. In: Ghione S. Hypertension-Associated Hypalgesia. Evidence in Experimental Animals and Humans, Pathophysiological Mechanisms, and Potential Clinical Consequences. *Hypertension*. 1996;28:494-504.
- 78 Bandler R, Carrive P, Zhang S. Intergration of somatic and autonomic reactions within the midbrain periaqueductal grey: viscerotopic, somatotopic and functional organization. *Prog Brain Res*. 1991;87:269-305.
- 79 Nosaka S, Kurata K, Inui K, Murase S. Arterial baroreflex inhibition by midbrain periaqueductal grey in anesthetized rats. *Pflugers Arch*. 1993;424:266-275.

-
- 80 Inui K, Murase S, Nosaka S. Facilitation of the arterial baroreflex by the ventrolateral part of the midbrain periaqueductal grey matter in rats. *J Physiol (Lond)*. 1994;477:89-101.
- 81 Fields H, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci*. 1983;3:2545-2552.
- 82 Thurston CL, Randich A. Effects of vagal afferent stimulation on ON and OFF cells in the rostroventral medulla: relationships to nociception and arterial blood pressure. *J Neurophysiol*. 1992;67:180-196.
- 83 Thurston C, Randich A. Responses of ON and OFF cells in the rostral ventral medulla to stimulation of vagal afferents and changes in arterial pressure in intact and cardiopulmonary deafferented rats. *Pain*. 1995;62:19-38.
- 84 Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction and perspective. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68:988-1001. In: Ghione S. Hypertension-Associated Hypalgesia. Evidence in Experimental Animals and Humans, Pathophysiological Mechanisms and Potential Clinical Consequences. *Hypertension*. 1996;28:494-504.
- 85 Droste C, Kardos A, Brody S, Greenlee MW, Roskam H, Rau H. Baroreceptor stimulation: pain perception and sensory thresholds. *Biol. Psychol.* 1994;37:101-113.
- 86 Kardos A, Rau H, Greenlee MW, Droste C, Brody S, Roskamm H. Reduced pain during baroreceptor stimulation in patients with symptomatic and silent myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res*. 1994;28:515-518.
- 87 Kavaliers M, Evolutionary and comparative aspects of nociception. *Brain Res Bull*. 1988;21:923-931.
- 88 Basbaum A, Fields H. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309-338. In: Ghione S. Hypertension-Associated Hypalgesia. Evidence in Experimental Animals and Humans, Pathophysiological Mechanisms and Potential Clinical Consequences. *Hypertension*. 1996;28:494-504.
- 89 Fields H, Heinricher M, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci*. 1991;14:219-245.
- 90 Dickenson A. Where and how do opioids act? In: Gebhart G, Hammond D, Jensen T, eds. *Proceedings of the 7th World Congress on Pain*. Seattle, Wash: IASP Press; 1994:525-552. In: Ghione S. Hypertension-Associated Hypalgesia. Evidence in Experimental Animals and Humans, Pathophysiological Mechanisms and Potential Clinical Consequences. *Hypertension*. 1996;28:494-504.
- 91 Rosa C, Ghione S, Mezzasalma L, Pellegrini M, Basile Fasolo C, Giaconi S, Gazzetti P, Ferdeghini M. Relationships between pain sensitivity, cardiovascular reactivity to cold pressor test and indexes of activity of the adrenergic and opioid system. *Clin Exp Hypertens A*. 1988;10(suppl):383-390.
- 92 Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White PF, Maze M. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology*. 1991;74:220-225.

-
- 93 Eisenach J, Dettweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anaesthesiology*. 1993; 78:277-287.
- 94 Lin JC, Tsao WL, Lee HK, Wang Y. Dissociation of hypertension and enhanced clonidine-induced antinociception in spontaneously hypertensive rats. *Pain*. 1993;53:53-58.
- 95 Dickenson A, Sullivan A. Combination therapy in analgesia: seeking synergy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 1993;6:861-865.
- 96 Motsch J, Graber E, Ludwig K. Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double blind study. *Anaesthesiology*. 1990;73:1067-1073. In: Ghione S. Hypertension-Associated Hypalgesia. Evidence in Experimental Animals and Humans, Pathophysiological Mechanisms, and Potential Clinical Consequences. *Hypertension*. 1996;28:494-504.
- 97 Fishbain DA, Rosemoff HL, Cutler R. Opiate detoxification protocols: a clinical manual. *Ann Clin Psychiatry*. 1993;5:53-65.
- 98 Farsang C, Capocsi J, Vajda L, Varga K, Malisak Z, Fekete M, Kunos G. Reversal by naloxone of the antihypertensive action of clonidine: involvement of the sympathetic nervous system. *Circulation*. 1984;69:461-467.
- 99 Fanselow MS. Conditioned fear-induced opiate analgesia: a competing motivational state theory of stress analgesia. In: Kelly DD, ed. *Stress-induced analgesia*. New York, NY:New York Academy of Sciences; 1986;467:40-53.
- 100 Kempainen P, Petrovaara A, Huopaniemi T, Johansson G, Karonen S. Modification of dental pain and cutaneous thermal sensitivity by physical exercise in man. *Brain Res*. 1985;360:33-40.
- 101 Thoren P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc*. 1990;22:417-428.
- 102 Szechtman H, Hershkowitz M, Simantov R. Sexual behavior decreases pain sensitivity and stimulates endogenous opioids in male rats. *Eur J Pharmacol*. 1981;70:279-285.
- 103 Komisaruk BR, Whipple B. Vaginal-stimulation-produced analgesia in rats and women. In: Kelly DD, ed. *Stress-induced analgesia*. New York, NY:New York Academy of Sciences; 1986;467:30-39.
- 104 Kelly DD, ed. *Stress-induced analgesia*. New York, NY:New York Academy of Sciences; 1986;467:40-53.
- 104 Guasti L, Merlo B, Verga R, Cattaneo R, Gaudio G, Bianchi L, Zanzi P, Grandi A, Bossi P, Venco A. Effects of arithmetic mental stress test on hypertension related hypalgesia. *J Hypertens*. 1995;13:1631-1635.

-
- 105 Birbaumer N, Elbert T, Rockstroh B, Kramer J, Lutzenberger W, Grossmann P. Effects of inhaled nicotine on instrumental learning of blood pressure responses. *Biofeedback Self Regul.* 1992;17:107-123.
 - 106 Cowings PS, Toscano WB, Miller NE, Pickering TG, Shapiro D, Stevenson J, Maloney S, Knapp J. Autogenic-feedback training: a potential treatment for orthostatic intolerance in aerospace crews. *J Clin Pharmacol.* 1994;34:599-608.
 - 107 Winkleby M, Ragland D, Syme L. Self reported stressors and hypertension: evidence of an inverse relationship. *Am J Epidemiol.* 1988;127:124-134.
 - 108 Rau H, Schweizer R, Zhuang P, Pauli P, Brody S, Larbig W, Heinle H, Muller M, Elbert T, Dworkin B, Birbaumer N. Cigarette smoking, blood lipids, and baroreceptor-modulated nociception. *Psychopharmacology.* 1993;110:337-341.
 - 109 Sheps D, Maixner W, Hinderliter A. Mechanisms of pain perception in patients with silent myocardial ischemia. *Am Heart J.* 1990;119:938-987.
 - 110 Maseri A. Prevalence and significance of silent myocardial ischemia. In: Maseri A, ed. *Ischemic Heart Disease.* New York, NY: Churchill Livingstone; 1995:435-448.
 - 111 Falcone C, Sconochia R, Guasti L, Codega S, Montemartini C, Specchia G. Dental pain threshold and angina pectoris in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:248-352.
 - 112 Droste C, Roskamm H. Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:940-945.
 - 113 Glazier JJ, Chierchia S, Brown MJ, Maseri A. Importance of generalized defective perception of painful stimuli as a cause of silent myocardial ischemia in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1986;58:667-672.
 - 114 Rau-H; Brody-S; Brunia-CH; Damen-EP; Elbert-T Activation of carotid baroreceptors inhibits spinal reflexes in man. *Electroencephalogr-Clin-Neurophysiol.* 1993 Oct; 89(5): 328-34.
 - 115 Rau-H; Brody-S; Larbig-W; Pauli-P; Vohringer-M; Harsch-B; Kroling-P; Birbaumer-N Effects of PRES baroreceptor stimulation on thermal and mechanical pain threshold in borderline hypertensives and normotensives. *Psychophysiology.* 1994 Sep; 31(5): 480-5.
 - 116 Kardos-A; Rau-H; Greenlee-MW; Droste-C; Brody-S; Roskamm-H Reduced pain during baroreceptor stimulation in patients with symptomatic and silent myocardial ischaemia. *Cardiovasc-Res.* 1994 Apr; 28(4): 515-8.
 - 117 Rau-H; Pauli-P; Brody-S; Elbert-T; Birbaumer-N Baroreceptor stimulation alters cortical activity. *Psychophysiology.* 1993 May; 30(3): 322-5.

-
- 118 Rau-H; Furedy-JJ; Elbert-T
PRES- and orthostatic-induced heart-rate changes as markers of labile hypertension: magnitude and reliability measures. *Biol-Psychol.* 1996 Jan 5; 42(1-2): 105-15.
- 119 Forth, Henschler. *Pharmakologie und Toxikologie*, Spektrum Verlag, 1990, S.526.
- 120 Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 3 (1977); 69-80.