

Cortisol im Speichel und arterieller Blutdruck  
im Rahmen einer psychophysiologischen  
Stresstestung an Patienten mit idiopathischen,  
ventrikulären Tachykardien aus dem  
rechtsventrikulären Ausflußtrakt

Patrick Kudielka



Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin, Psychotherapie und  
Medizinische Psychologie der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. von Rad)

# Cortisol im Speichel und arterieller Blutdruck im Rahmen einer psychophysiologischen Stresstestung an Patienten mit idiopathischen, ventrikulären Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt

Patrick Kudielka

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. K.H. Ladwig
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 13.04.2004 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.09.2004 angenommen.



*Allen voran meinen Eltern, Ilse & Gerhard Kudielka, aber in anbeacht  
der Tatsache, daß meine Tochter ihre ersten Lebensjahre mit einem  
Doktorarbeit-schreibendem Vater verbringen mußte, natürlich auch für  
Dich, Selina, gewidmet !*







# Inhaltsverzeichnis:

<b>1. Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Rechtsventrikuläre Ausflusstrakttachykardie (RVOT-TK)</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Stress als Auslöser von RVOT-Tachykardien</b>	<b>27</b>
1.3.1. Psychoneuroendokrinologische Untersuchungsparameter der Stressreaktion	30
1.3.2. Laborstresssituationen zur Auslösung psychoendokriner Reaktionen	35
1.3.4. Einflußfaktoren der Stressreaktivität	39
<b>1.3. Fragestellungen</b>	<b>41</b>
<b>2. Methodik</b>	<b>43</b>
<b>2.1. Studien- und Kontrollgruppe</b>	<b>43</b>
2.1.1. Indexpatienten	43
2.1.2. Kontrollpersonen	44
<b>2.2. Ein-/Ausschlußkriterien</b>	<b>44</b>
<b>2.3. Anamnestische Daten</b>	<b>46</b>
<b>2.4. Psychodiagnostische Datenerhebung</b>	<b>47</b>
2.4.1. RVOT-Fragebögen	47
2.4.2. Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS)	47
<b>2.5. Visuelle Analogskala zur Selbstbeurteilung der Stressbelastung</b>	<b>48</b>
<b>2.6. Psychophysiologische Untersuchung</b>	<b>48</b>
2.6.1. Testitems	49
2.6.2. Arterieller Blutdruck	51
2.6.3. Cortisolbestimmung im Speichel	52
<b>2.7. Versuchsablauf</b>	<b>59</b>
<b>2.8. Statistische Analysemethoden</b>	<b>62</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>64</b>
<b>3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung von Indexpatienten und Kontrollen</b>	<b>64</b>
<b>3.2. Soziodemographische Daten</b>	<b>65</b>
<b>3.3. Medizinisch-anamnestische Daten</b>	<b>66</b>
<b>3.4. Psychodiagnostische Daten</b>	<b>68</b>
3.4.1. RVOT-Fragebögen	68
3.4.2. Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS)	72
3.4.3. Visuelle Analogskala zur Selbstbeurteilung der Stressbelastung	73
<b>3.5. Psychophysiologische Daten</b>	<b>75</b>
3.5.1. Cortisol im Speichel	75
3.5.2. arterieller Blutdruck	81
3.5.3. Korrelationen	86
<b>4. Diskussion</b>	<b>91</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>105</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>107</b>
<b>7. Ablaufplan der Stresstestung</b>	<b>124</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>132</b>





# 1. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten, die an einer speziellen Form ventrikulärer Herzrhythmusstörungen leiden untersucht. Diese sogenannte rechtsventrikuläre Ausflusstrakttachykardie oder im folgenden als RVOT-Tachykardie bezeichnete Herzerkrankung tritt vorwiegend bei jüngeren, herzgesunden Patienten auf und stellt eine äusserst seltene Erkrankung des Herzens dar. Die Seltenheit dieses Krankheitsbildes sowie das Fehlen einer eindeutig fassbaren strukturellen Ursache am Herzen selbst bietet der kardiologischen und psychosomatischen Forschung auf diesem Gebiet Raum für neue wissenschaftliche Untersuchungen. Die hier vorgelegte Arbeit konnte einen völlig neuen, multimodalen Forschungsansatz demonstrieren, welcher zu überraschenden Ergebnissen führte.

Um die hier vorgestellte, mögliche Entstehungsweise der RVOT-Tachykardie im Rahmen psychoneuroendokriner Pathomechanismen zu verstehen, werden im folgenden die kardiologischen Grundlagen zur rechtsventrikulären Ausflusstrakttachykardie beschrieben.

Das Kapitel 1.2. beschreibt einen möglichen Auslösemechanismus dieser Herzerkrankung anhand psychophysiologischer Erkenntnisse der Stressforschung.

## 1.1. Rechtsventrikuläre Ausflusstrakttachykardie (RVOT-TK)

Die Wirkungen des autonomen Nervensystems auf das Kammermyokard können sowohl systemisch, zum Beispiel durch erhöhte Katecholaminfreisetzung, als auch lokal über afferente und efferente sympathische und parasympathische Nervenfasern vermittelt werden.

Katecholamine bewirken am Herzen eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer, führen darüberhinaus zu einem steileren Anstieg der diastolischen Depolarisation, sowie zur Verkürzung der Refraktärzeit des Kammermyokards. Der Sympathikus nimmt in der vegetativen Beeinflussung der Herzfunktion eine dominante Rolle ein und kann wie im folgenden erläutert eine mögliche zentrale Ursache der Entstehung kardialer Arrhythmien darstellen.

### Bedeutung des autonomen Nervensystems bei der Entstehung ventrikulärer Tachykardien

Unter Einfluß des sympathischen Nervensystems am Herzen kommt es via neuroanatomisch vorgegebener Leitungsbahnen zur Aktivierung der Herzmuskelzellen und der damit verbundenen elektromotorischen Gesamttaktion des Herzmuskels. Da der Nervus Vagus als parasympathischer Anteil des vegetativen Nervensystems am Herzen lediglich eine untergeordnete Rolle spielt, können durch eine vermehrte sympathische Aktivierung auch Herzareale stimuliert werden, die nicht im Bereich der regulären Leitungsbahnen liegen (Aktivierung ektooper Zentren). Es wird die Entstehung kreisender Erregungen begünstigt, wie sie beispielsweise auch im Bereich der Vorhöfe als AV-Knoten-Reentry-Tachykardie auftritt (124). Ventrikuläre Tachykardien entstehen am häufigsten in den frühen Morgenstunden, wenn die der zirkadianen Rhythmik folgenden, höchsten Katecholaminspiegel auftreten (79), kombiniert mit einem verringerten vagalen Tonus (55). Desweiteren bestehen Triggerfaktoren durch körperliche Aktivität (siehe Tabelle 1.2., Seite 20). Durch inhomogene myokardiale Erregungsausbreitung und Repolarisation kommt es zu einer erhöhten Vulnerabilität des Kammermyokards, sowie zum Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien.

Bestehen Imbalancen im autonomen Nervensystem mit zusätzlich reduzierter parasympathischer Aktivität, so potenziert sich die arrhythmogene Wirkung eines erhöhten sympathischen Einflusses.

### Sympathikotone Dysbalance als Auslösemechanismus ventrikulärer Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt

Auslösemechanismus der linksschenkelblock-förmigen paroxysmalen ventrikulären Tachykardie aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) ist vermutlich eine sympathovagale Dysbalance, die wahrscheinlich durch eine adrenerge Hyperregulation ausgelöst wird. Die Ursachen der RVOT-Tachykardien sind bislang nicht vollständig aufgeklärt. Allerdings wird - mehr noch als bei linksventrikulären Tachykardien - als dominanter Auslösemechanismus bei der RVOT-TK eine autonome Dysregulation diskutiert. Hierbei wird eine sympathovagale Dysbalance, die wahrscheinlich durch eine adrenerge Hyperregulation ausgelöst wird, angenommen. Die pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch weitgehend ungeklärt. Als Auslösefaktor werden jedoch erhöhte Katecholaminspiegel infolge

psychischer bzw. physischer Belastung oder Katecholaminapplikation angenommen. Wie in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben, erhöhen Katecholamine die Depolarisationsrate bei gesteigerter und/oder abnormer Automatie. Für Automatiemechnismen als Ursache der Arrhythmie spricht unter anderem die nur seltene Induzierbarkeit der Tachykardie durch programmierte Kammerstimulation. Klinische Hinweise für diese Hypothese ergeben sich durch den Nachweis einer Triggerung der RVOT-Arrhythmien durch körperliche Anstrengung (152) (120) (151), die mit einem erhöhten sympathischen Tonus einhergeht. Typischerweise können die Arrhythmien außerdem durch eine Katecholamin-Infusion ausgelöst (13) und umgekehrt durch Medikamente unterdrückt werden, die antiadrenerge Eigenschaften aufweisen (142). Bei Untersuchungen zur Herzfrequenzvariabilität konnte in einem engen Zeitfenster vor der Tachykardie-Entstehung eine ausgeprägte Sinusakzeleration bei einer ansonsten unveränderten Herzfrequenzvariabilität beobachtet werden, die den Schluß nahelegt, daß eine vorübergehende Erhöhung des Sympathikotonus zur Tachykardie-Induktion führt (86). Hayashi et al. (51) fanden 1997 bei sieben RVOT-Patienten verkürzte Herzraten-Intervalle zeitlich unmittelbar vor repetitiven Extrasystolen und ziehen aus ihrer Herzfrequenz-Analyse den Schluß einer sympatikotonen Imbalance im Sinne eines erhöhten Sympatiko- und eines erniedrigten Parasympatikotonus.

Zentrale Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung ist die Überprüfung der Annahme, daß die beobachtete lokale adrenerge Überstimulation bei RVOT-Rhythmusstörungen auf einem *zentral* verursachten neuronalen Ausfluß beruht. Eine solche vermutete Hyperregulation kann zurückzuführen sein auf eine pathologisch erhöhte *afferente* Durchlässigkeit von aufmerksamkeitssteuernden Stimuli, die zu einer kritisch erhöhten Bereitschaftsstellung des autonomen Nervensystems führt (klinisch wären dies besonders schreckhafte, „dünnhäutige“ Patienten, die unter chronischem Stress leiden). Zum anderen kann die zentralnervös ausgelöste Hyperregulation durch *efferente* Mechanismen ausgelöst werden, die durch ein Cluster von chronischer Mißerfolgserwartung in alltäglichen Belastungssituationen geprägt sind und durch Angst und Ärgerbereitschaft sowie durch eine chronische psychobiologische Schwächung auf Grund langandauernder ungelöster Konflikte verursacht werden kann, die zu Zuständen einer vitalen Erschöpfung und Depression prädestiniert und das betroffene Individuum im Sinne eines *circulus vitiosus* rasch in

Überforderungssituationen führt, die nur durch gesteigerten adrenergen Input bewältigbar sind.

Faßt man den aktuellen Stand der Forschung zu den Ursachen der idiopathischen RVOT zusammen, so verdichten sich Hinweise auf eher funktionelle als auf morphologische Ursachen, wobei eine autonome Dysbalance als Auslöser von RVOT-Arrhythmien an erster Stelle diskutiert wird. Vermutlich besteht diese Dysbalance in einer lokal erhöhten sympathischen Aktivität in den Myozyten des Myokards. So konnten Schäfers et al. (130) zeigen, daß bei einer Gruppe von acht RVOT-Patienten im Vergleich zu 29 alters-kontrollierten Kontrollpersonen die myokardiale präsynaptische Katecholamin-Wiederaufnahme sowie die postsynaptische  $\beta$ -Adrenorezeptorendichte bei RVOT-Patienten signifikant verringert war. Die Autoren schlußfolgern, daß dies Folge einer erhöhten lokalen Katecholaminanreicherung in den Synapsen ist. Sie vermuten, daß diese adrenerge Dysbalance entweder durch eine exzessive Abgabe von Noradrenalin in den synaptischen Spalt oder durch einen gestörten Wiederaufnahme-Mechanismus in die Nervenendigung verursacht wird.

Es ist allerdings keineswegs gesichert, daß es sich hierbei um einen rein peripheren Mechanismus handelt. Bislang wurde nicht untersucht, ob nicht eine zentrifugale efferente Stimulation die lokalen Effekte im Myokard verursacht. In dem vorliegenden Forschungs-Vorhaben sollte daher der Frage nachgegangen werden, ob RVOT-Patienten überschießende zentral gesteuerte Streßreaktionen zeigen. In diesem Fall wären damit Hinweise gegeben, daß es sich bei dieser Erkrankung um ein systemisch verursachtes Krankheitsbild mit einer zentralgesteuerten sympathikotonen Hyperregulation handelt, die zu den genannten peripheren Auffälligkeiten führt. Ein solcher Nachweis wäre damit das Rationale für die Mitbeteiligung psychischer Faktoren an der RVOT.

Die Erforschung von Reentry-Mechanismen in der elektrischen Stimulation des Herzens und die Erfolge der elektrophysiologischen Therapie (insbesondere mit der Ablation von proarrhythmischen Foci) hat die Ätiologie einer (Fehl-) Regulation des Herzrhythmus durch eine enge Interaktion mit zentralnervösen Mechanismen in der Hintergrund treten lassen. Dennoch gibt es eine valide Datenlage, die einen solchen Zusammenhang überzeugend belegt.

Die autonome Kontrolle des Herzmuskels und der peripheren Zirkulation wird durch neuronale Mechanismen reguliert, die mit medullären kardiovaskulären Zentren in Verbindung stehen. Der Herzrhythmus erhält darüberhinaus zentralnervösen Input von kortikalen Strukturen, insbesondere aus dem Inselbereich des Cortex, der wiederum in enger Abhängigkeit mit thalamischen Zentren (die unter anderem für die emotionale Verarbeitung verantwortlich sind) steht und durch das aufmerksamkeitsgesteuerte aufsteigende retikuläre System (RAS) moduliert wird. Durch elektrische Stimulation von fronto-cortico-hypothalamischen Arealen sind Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern auslösbar (Lown, 1978 (90)). An das Herz werden die zentralnervösen Impulse vermutlich über sympathische Neurone vermittelt, da unter  $\beta$ -Blockade der Einfluß der hypothalamischen Stimulation auf die kardiale Vulnerabilität ausbleibt.

Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Vulnerabilität für Tachyarrhythmien beim Menschen und aversiven Stresssituationen ist vielfach belegt worden (148). Lampert et al. wiesen 1996 (77) nach, daß im Rahmen einer Defibrillatortestung die Terminierbarkeit ventrikulärer Tachykardien unter mentalen Stressbedingungen gegenüber Entspannungsbedingungen signifikant erschwert ist. Die Autoren führen dies auf einen dokumentierten Anstieg des systolischen Blutdrucks, auf einen erhöhten mittleren arteriellen Druck, sowie auf eine Abnahme der Refraktärzeiten und Zunahme der Tachykardiefrequenz zurück. In einer einzelfallbezogenen Untersuchung konnten B. Hofmann et al. 1999 (54) Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen emotional-mentaler Belastung und onset-Situationen von lebensbedrohlichen Arrhythmien aufweisen. Darüber hinaus ergaben sich Einblicke in die Frage, *welche* emotionalen Stressoren in natürlicher Umgebung einen besonders malignen Einfluß auf die Auslösung von Herzrhythmusstörungen besitzen: als Stressoren wurden unterschieden eine vulnerable Situation, die eine psychogene Triggerung von Arrhythmien bewirkt; eine panik-episoden ähnliche Erwartungsspannung sowie aversive Ärger-/ Enttäuschungsreaktionen, die auf dem Boden eines andauernden Zustandes von Hilf- und Ausweglosigkeit besonders potente sympathiko-exzitatorische Stimuli darstellen.

Für die Vulnerabilitätssteigerung durch akuten Stress ist ein extrem rapider Onset charakteristisch. Ventrikulären Tachykardien geht offenbar meist eine plötzliche

Steigerung des Sympathikotonus verbunden mit dem Nachlassen des Vagotonus voraus. Die Erholung von der erhöhten Empfindlichkeit nach Rückzug aus der Streßsituation vollzieht sich hingegen in der Regel sehr viel langsamer.

Nach wie vor ist jedoch ungeklärt, in welcher Weise die neuronale Aktivität die Vulnerabilität des Herzens für ventrikuläre Tachykardien fördert, da eine Reihe von möglichen Mechanismen hierfür in Frage kommen. Es kann sich dabei beispielsweise um eine direkte Wirkung auf das Myokard bei vorbestehender kardialer Anomalie handeln: durch Magnetresonanztomographie konnten von Carlson et al. 1994 (17) subtile kardiale Anomalien wie lokalisierte Exkavationen oder Ausdünnungen des rechtsventrikulären Ausflußtraktes festgestellt werden, wie sie auch von Globits et al. 1997 (43) gefunden wurden (Fettablagerungen und Wandverdünnungen). Desweiteren fanden Mitrani et al. (111) lokalisierte sympathische Denervierungen. Ob diese Veränderungen jedoch ursächlich für die Rhythmusstörungen sind, konnte allerdings nicht bewiesen werden, möglicherweise sind auch Veränderungen des arteriellen Tonus der Herzkranzgefäße daran beteiligt. Zusätzlich wird durch adrenerge Stimulation die Refraktärzeit des Ventrikels gesenkt und dessen Erregbarkeit erhöht (fight-and-flight-reaction). Vagale Stimulation wirkt der sympathikotonen Vulnerabilitätssteigerung entgegen und hat so eine protektive Wirkung am Herzen.

RVOT-Tachykardien scheinen demnach einer lokalen adrenergen Hyperaktivität bei sympathovagaler Dysbalance zu unterliegen. Das gleichzeitige Vorliegen einer zentral determinierten, überschießenden Stressreaktion unterstreicht die zentrifugale autonome Auslösung von Tachykardien bei ansonsten strukturell herzgesunden Patienten.

Daß Stress eine Aktivierung des sympathoadrenergen Ausflusses bewirkt und damit ursächlich an der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen beteiligt sein kann, wird im Kapitel 1.2 auf Seite 27 näher beschrieben

Im folgenden wird zunächst ein detaillierter kardiologischer Überblick des seltenen Krankheitsbildes der RVOT-Tachykardie zu Definition, Epidemiologie und aktuellen Therapiestandards gegeben.

### Kardiologische Typisierung der RVOT-Tachykardie

Definition: Zu den Herzrhythmusstörungen gehört eine Untergruppe ventrikulärer Tachykardien, die als RVOT-Tachykardie (right ventricular out-flow tract tachycardia) bezeichnet wird. Nahezu 70% der idiopathischen ventrikulären Tachykardien haben ihren Ursprung im rechten Ventrikel und dort vor allem im rechtsventrikulären Ausflußtrakt, unmittelbar unterhalb der Pulmonalklappe (109).

Das Krankheitsbild, dessen klinische Symptomatik eher unspezifisch mit Herzklopfen, Schwindelgefühlen und kurz andauernden Synkopen einhergeht, wurde erstmals 1922 von Gallaverdin (41) beschrieben. Im EKG zeigt sich während einer paroxysmalen ventrikulären Tachykardie aus dem RVOT ein typischer QRS-Komplex mit dem morphologischen Korrelat eines Linksschenkelblocks sowie eher senkrecht stehenden QRS-Komplexen in den inferioren Ableitungen bei Frequenzen meist weniger als 200/min.

Diagnostik: Die zu fordernde Diagnostik einer idiopathischen RVOT-Tachykardie beinhaltet routinemäßig Anamnese und physikalische Untersuchung, 12-Kanal-EKG, Signalmittlungs-EKG, Röntgenthoraxuntersuchung, Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung einschließlich links- und rechtsventrikulärer Angiographie. Spezielle Zusatzuntersuchungen stellen die Myokardbiopsie und die NMR-Untersuchung des rechten und linken Ventrikels dar. Eine zusätzliche Ergometrie kann die Diagnosefindung erleichtern, da RVOT-Tachykardien häufig unter körperlicher Belastung auftreten. Bei fehlender Auslösbarkeit kann ein Provokationsversuch mit Isoproterenolinfusion vorgenommen werden.

Differenzialdiagnostisch müssen vor allem supraventrikuläre Tachykardien mit breitem Kammerkomplex, atrioventrikuläre Tachykardien bei Präexzitationssyndromen, sowie Tachykardien mit frequenzabhängigen Schenkelblockierungen ausgeschlossen werden.

Symptomatik: Die im Rahmen einer ventrikulären Tachykardie auftretenden Symptome sind abhängig von der zugrundeliegenden Frequenz und Dauer der tachykarden Episode sowie Vorkommen und Intensität einer etwaig vorliegenden kardialen Grundkrankheit.

Während nicht-anhaltende Tachykardien (definiert als VT mit drei oder mehr aufeinanderfolgenden Herzschlägen, die weniger als 30 sek. andauern und keine hämodynamische Instabilität zur Folge haben) für gewöhnlich keine kardialen

Symptome verursachen, sind anhaltende Tachykardien (per definitionem als VT, welche mehr als 30 sek. andauert, hämodynamisch wirksam ist und damit eine medizinische Intervention zur Terminierung erfordert) dagegen stets mit hämodynamischen Konsequenzen wie Blutdruckabfall, Synkope, allgemeiner Schwäche und kardialer Ischämie assoziiert.

Vor Auftreten hämodynamischer Symptome verspüren die betroffenen Patienten die stattfindende Tachykardie beispielsweise als maschinenartige, schnelle Herzaktionen (Palpitationen, Herzrasen), Pulsationen bis in den Hals, gefolgt von vegetativen Begleiterscheinungen wie Kaltschweissigkeit, Zittern und Nervosität (153).

Epidemiologie: Bei der RVOT-Tachykardie handelt es sich um eine eher seltene Krankheit, die vermutlich überzufällig häufig bei weiblichen Patienten in den jüngeren Altersgruppen auftritt. Marchlinski et al. (93) stellten mit einer neueren Studie zur Fragestellung geschlechtsspezifischer Triggerung Anfang 2000 neue Erkenntnisse zur Diskussion. In einer Fragebogenerhebung an 34 Frauen und 13 Männern mit RVOT-TK fanden sie bei 20 der 34 (59 %) Frauen als Auslöser der Tachykardie einen nicht objektivierbaren hormonellen Einfluß: jeweils zu Beginn der weiblichen Periode seien die Tachykardien neben einer allgemeinen Reizbarkeit und Unruhe aufgetreten, wobei 14 der 34 Frauen (41 %) diesen Zustand als alleinigen Einflußfaktor ansahen. Bei den untersuchten Männern hingegen wurden als Auslösefaktoren körperliche Anstrengung, Stress und Kaffeegenuß angegeben (12 von 13; 92 %), welche nur bei 14 von 34 Frauen (41 %) als Auslöser eine Rolle spielten. Experimentelle Daten zur Geschlechtsspezifität stützen sich vor allem auf die Untersuchung von gonadalen Steroiden bei oophorektomierten weiblichen Hasen und machen Geschlechtsunterschiede bei der Kontrolle von Ionenkanälen verantwortlich (49). Anhand einer Literaturrecherche konnten Nakagawa et al. 2002 (119) eine Geschlechtsspezifität mit einer Rate von 2:1 für Frauen finden. Darüberhinaus stellte diese Forschungsgruppe fest, daß bei Männern wie Frauen die höchste Inzidenz für eine RVOT-TK zwischen der dritten und fünften Lebensdekade liegt.

Dass ventrikuläre Tachykardien vor allem am strukturell geschädigten Herzen gehäuft auftreten, wurde bereits in der frühen kardiologischen Forschung gut dokumentiert: unter kontinuierlichem Monitoring wiesen Patienten mit akutem

Myokardinfarkt Inzidenzen ventrikulärer Rhythmusstörungen von 6-28 % auf (63),(60),(106),(91).

Wie selten das Krankheitsbild der RVOT-Tachykardie ist, kann nur indirekt durch die Angabe von Fallzahlen bei Durchsicht der Literatur wiedergegeben werden. In den meisten Studien finden sich daher Fallzahlen zwischen 10 und 40 dokumentierten Patienten, bei welchen eine RVOT diagnostiziert werden konnte (74),(143),(81),(61),(2),(119). Es existieren derzeit noch keine Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der RVOT-Tachykardie. In der folgenden Tabelle auf Seite 17 kommen die wichtigsten Artikel chronologisch nach Aktualität gegliedert zur Darstellung. Artikel mit hohen Fallzahlen wie diejenigen von Marchlinski und Krebs stellen Übersichtsarbeiten unter Zuhilfenahme der bereits in der Literatur beschriebenen Fälle dar. Bei klinischen Studien unter Anwendung von Radiofrequenzablation zur Therapie eines ektopen Fokus finden sich vor allem Fallzahlen von weniger als 10 Patienten. In den aktuellen Studien der Jahre 2002 und 2003 wurde der Fokus der elektrophysiologischen Forschung überdies primär auf neue Methoden zur Auslösung und Darstellung der Ektopeareale ("noncontact mapping" ) gelegt.

Tab. 1.1: Fallzahlen von RVOT-Patienten nach dem Stand der Literatur chronologisch nach Aktualität gegliedert

Autor	Titel	Journal	Jahr	Patienten
1 Timmermans C. et al.	Idiopathic left bundle-branch block-shaped ventricular tachycardia may originate above the pulmonary valve	Circulation. 2003 Oct 21;108(16):1960-7	2003	6
2 Ribbing M. et al.	Endocardial mapping of right ventricular outflow tract tachycardia using noncontact activation mapping	J Cardiovasc Electrophysiol 2003 Jun; 14(6):602-8	2003	9
3 Fung J.W. et al.	Ablation of nonsustained or hemodynamically unstable ventricular arrhythmia originating from the right ventricular outflow tract guided by noncontact mapping	Pacing Clin Electrophysiol 2003 Aug;26(8):1699-705	2003	5
4 Gupta A.K. et al.	Primary radiofrequency ablation for incessant idiopathic ventricular tachycardia	Pacing Clin Electrophysiol 2002 Nov;25(11):1565-60	2002	9
5 Lee S.H. et al.	Determinants of successful ablation of idiopathic ventricular tachycardias with left bundle branch block morphology from the right ventricular outflow tract	Pacing Clin Electrophysiol 2002 Sep;25(9):1346-51	2002	35
6 Krebs M.E. et al.	Ventricular tachycardias mimicking those arising from the right ventricular outflow tract	J Cardiovasc Electrophysiol 2000 Jan;11(1):48-54	2000	29
7 Marchlinski F.E. et al.	Sex-specific triggers of right ventricular outflow tract tachycardia	Am Heart J 2000 Jun;139(6):1009-13	2000	47
8 Hayashi H. et al.	Circadian variation of idiopathic ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract	Am J Cardiol 1999 Jul 1;84(1):99-101, A8	1999	8
9 Mizumaki K. et al.	Changes in autonomic nervous activity after catheter ablation of right ventricular outflow tract tachycardia	Jpn Circ J. 1999 Sep;63(9):697-703	1999	8
10 Yoshida A. et al.	Heart rate variability before spontaneous episodes of ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract in patients without organic heart disease	Jpn Circ J 1998 Oct;62(10):745-9	1998	8
11 Schäfers M. et al.	Cardiac sympathetic innervation in patients with right ventricular outflow tract tachycardia	Journal of the American College of Cardiology. Vol 32, No. 1, July 1998: 181-	1998	8
12 Giobitis S. et al.	Significance of morphological abnormalities detected by MRI in patients undergoing successful ablation of right ventricular outflow tract tachycardia	Circulation 1997 Oct 21;96(3):2633-40	1997	20
13 Hayashi H. et al.	Role of sympathovagal balance in the innervation of idiopathic ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract	PACE, Vol. 20, October 1997, Part I	1997	7
14 Mukai J. et al.	Long-term results of catheter ablation for idiopathic ventricular tachycardia originating from the right ventricular outflow tract	Jpn Circ J 1993 Oct;57(10):960-8	1993	10
15 Pallileo E.V. et al.	Exercise provokable right ventricular outflow tract tachycardia	Am Heart J 1982; 104: 185-193	1982	6

Einteilung, Auslösung und Terminierung der ventrikulären Tachykardien

Eine weitere Gliederung in Subtypen idiopathischer, ventrikulärer Tachykardien, vor allem derjeniger aus dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt, hat sich in jüngster Zeit etabliert. Es sind dies die sogenannte repetitive, monomorphe ventrikuläre Tachykardie (RMVT) sowie eine paroxysmale, durch körperliche Anstrengung ausgelöste VT (exercise-induced VT; syn. Katecholamin-sensitive VT):

Tab. 1.2: *RMVT und exercise-induced VT im Vergleich, nach Belhassen B. (6) und Lerman B.B. (85)*

	<b>RMVT</b>	<b>Exercise-induced VT</b>
<b>Prävalenz</b>	am häufigsten	häufig
<b>Ursprung</b>	RVOT	RVOT
<b>Auftreten</b>	in Ruhe	unter Belastung, Stress
<b>Klinische Symptomatik</b>	Palpitationen, Schwindel, seltener Synkopen; bei einem Drittel der Fälle asymptomatischer Zufallsbefund	Palpitationen unter physischer Belastung, ggf. Schwindel und Synkopen; gelegentlich anamnestisch Herzstillstand
<b>Dauer</b>	nicht-anhaltend	anhaltend
<b>EKG</b>	häufige ventrikuläre Ektopie mit Salven nicht-anhaltender VT bei Frequenzen von 140-180 bpm; intervenierender Sinusrhythmus mit multiplen VPCs (ventricular premature complex)	QRS-Morphologie wie bei RMVT bei Frequenzen von 160-240 bpm; VPCs einzeln und in Salven in den Zeiträumen zwischen einzelnen VTs
<b>experimentelle Induzierbarkeit</b>	schwieriger	leichter

Lerman et al. (84) konnten 1995 zeigen, daß Mechanismen der Triggerung beider Tachykardien identisch sein können. Im Rahmen einer experimentellen Untersuchung myokardialer Biopsien aus der Ektopieregion von 12 RMVT-Patienten, sowie durch pharmakologische Auslösung und Terminierung von VT bei diesen Patienten ergaben sich Übereinstimmungen zu Vorstudien an Patienten mit exercise-induced VT (83). So konnte beispielsweise eine Umwandlung nicht-anhaltender VTs in anhaltende VTs durch eine Abschwächung der inhibitorischen Effekte endogenen Adenosins und Acetylcholins auf die cAMP-Produktion durch klinische Simultaninjektion von Aminophyllin (ein Adenosin-Rezeptor-Antagonist) und Atropin

in Kombination mit Isoproterenol während elektrophysiologischem Pacing gezeigt werden. Demnach scheinen Reagibilitäten auf zellulärer Ebene, und hier im speziellen in der Signalkaskade G-Protein- vermittelter cAMP-Produktion bei der Initiation ventrikulärer Tachykardien bei beiden Formen eine große Rolle zu spielen.

### Therapie der RVOT-Tachykardien/ Prognose

Therapiebedürftigkeit und Therapieoptionen sind abhängig von Art und Manifestation der ventrikulären Tachykardie, dem Alter sowie der körperlichen Verfassung des Patienten. Darüberhinaus muß zwischen mehr oder weniger invasiven Therapien (medikamentös vs elektrophysiologische Untersuchung mit ggf. Ablation) abgewogen werden:

RMVT: die repetitive monomorphe ventrikuläre Tachykardie wird generell gut toleriert und zeigt im Langzeitverlauf keine Progredienz hin zu organischen Herzerkrankungen. Bei zahlreichen Patienten finden sich längere, Arrhythmie-freie Perioden; spontane Remissionen wurden beobachtet. Eine therapeutische, antiarrhythmische Intervention wird von den gegenwärtigen Untersuchern nur in symptomatischen Fällen empfohlen

exercise-induced VT:

aufgrund geringer Datenerhebungen kann lediglich die Vermutung einer guten Langzeitprognose unter Therapie mit  $\beta$ -Blockern gemacht werden.

Aufgrund hämodynamischer Stabilität der regional umschriebenen Fokusregion und mangelnder Narben oder anderen Hindernissen, die eine Energiezufuhr in diesem Areal behindern würden, ist die idiopathische VT einer Radiofrequenzablation sehr gut zuführbar (71).

Bei dieser Therapiemethode, welche für die RVOT erstmalig 1983 von Hartzler (50) beschrieben wurde, stellen die Erfolgsraten - zwischen 80 und 85 % nach (143),(16) - sowie Langzeitergebnisse eine zufriedenstellende Therapieoption dar, wenngleich die Invasivität der Maßnahme zahlreiche Risiken in sich birgt. Wiederauftretensraten von 10-25 % in verschiedenen Studien (23) (118), stellen jedoch nach wie vor ein

großes Problem dar. Die elektrophysiologische Ablation bedingt jedoch die Auslösbarkeit der entsprechenden Arrhythmie, um den Fokus lokalisierbar zu machen, was in einem gewissen Prozentsatz der Fälle leider nicht möglich ist.

Folgende Tabelle zeigt einen Überblick der Charakteristika von RVOT-Tachykardien:

Tab. 1.3: Systematik der idiopathischen RVOT-Kammertachykardie, nach Wellens J.J. 1995 (149)

Ursprung	RVOT
Lagetyp	Steiltyp, LSB
Geschlecht	weiblich > männlich
Form	nicht-anhaltend
Mechanismus	getriggerte Aktivität, abnorme Automatie
Initiierung	
Belastung	50 – 70 %
PES	25 %
PES + Iso	50 %
Prognose	gut
Therapie	
Antiarrhythmika	Verapamil Klasse III AA $\beta$ - Blocker
RFC-Ablation	bis zu 90 % Erfolg

LSB Linksschenkelblock, PES Programmierte elektrische Stimulation, ISO Isoprenalin, AA Antiarrhythmika, RFC Radiofrequenzstrom

Die rechtsventrikuläre Ausflusstrakttachykardie stellt demnach eine äusserst seltene Herzerkrankung dar, welche überzufällig häufig bei Frauen im mittleren Lebensalter auftritt.

Das Bild der klinischen Symptomatik reicht von nicht spürbaren Tachykardien bis hin zu Synkopen. Die derzeit in der klinischen Kardiologie angewandten

Therapieverfahren können die Wiederauftretensrate der Herzrhythmusstörung um bis zu 85 % verringern. Wie zu Beginn dieses Kapitels erläutert, scheint das Auftreten der RVOT-Tachykardie eng mit dem Vorhandensein einer psycho-vegetativen Imbalance mit Dominanz des sympathischen Nervensystems und einer überschiessenden, zentral gesteuerten Stressreaktion gekoppelt zu sein. Klinisch würde man hinsichtlich der Persönlichkeitsfaktoren sowie aus Sicht der individuellen kognitiven und behavioristischen Eigenschaften Patienten erwarten, die eine erhöhte afferente Durchlässigkeit von aufmerksamkeitssteuernden Stimuli zeigen. Diese Patienten würden somit unter chronischem Stress leiden, eine chronische Misserfolgserwartung aufweisen und zudem an vermehrter Angst und Ärgerbereitschaft leiden.

Eine Patientin mit Anzeichen dieser prädisponierenden Faktoren mit einer seit 1993 diagnostizierten RVOT-Tachykardie wird im Rahmen einer Kasuistik im folgenden vorgestellt. Frau K. wurde im Mai 1999 für die vorliegende Arbeit dem in Kapitel 2.6. beschriebenen Stressprotokoll unterzogen.

Im darauffolgenden Kapitel 1.3. wird ein möglicher Zusammenhang zwischen chronischem Stress, pathologischen Bewältigungsmustern in Bezug auf akuten Stress und dem Auftreten von RVOT-Tachykardien aufgezeigt.

#### Kasuistik der Indexpatientin 002HK, seit 1993 an einer RVOT-Tachykardie leidend

Frau K. ist eine 44-jährige Arzthelferin, die bis 3/94 als MTRA in der radiologischen Abteilung eines Krankenhauses gearbeitet hat. Sie mußte ihre bisherige Beschäftigung aus gesundheitlichen Gründen aufgeben und war seit 8/94 anhaltend arbeitsunfähig. Ein Rentenanspruch wurde 2/95 abgelehnt. Derzeit befindet sie sich in einer Umschulung. Frau K. hat keine Kinder und lebt in einer nichtehelichen Lebensgemeinschaft.

#### Medizinische Anamnese:

Die Patientin berichtete, ihre kardialen Sensationen seien erstmals im Herbst 1993, subjektiv als „Löcher“ und „Aussetzer“ im regulären Herzschlag aufgetreten, mit daraus resultierender körperlicher Schwächesymptomatik und in der Folge starkem Angstgefühl. In diesem Zusammenhang hätten sich massive Panikattacken, Todesängste und die Entwicklung einer kardiophoben Symptomatik sowie depressive Verstimmungen entwickelt. Es erfolgten wiederholt notfallmäßige ärztliche Interventionen.

Kurz nach dem Auftreten der initialen Symptomatik litt sie intermittierend nahezu jeden Tag, dabei eher abends und nachts an Palpitationen, Herzstolpern, intermittierenden Tachykardien (siehe Abbildung 1.1, Seite 23) und Schwindelattacken mit gelegentlichen Synkopen.

In der Retrospektive sei der Patientin aufgefallen, daß die Beschwerden sowohl durch körperliche als auch psychische Belastungssituationen provozierbar waren.

Kardiale Anamnese in chronologischer Abfolge:

1. Stationärer Krankenhausaufenthalt Stadt Krankenhaus Friedberg 10/94

Diagnosen:

- + ventrikuläre Tachykardien mit runs und couplets bei AV-Knotenrhythmen, DD reentry Tachykardien
- + Hypercholesterinämie
- + Autoimmunthyreoiditis

Aufnahmebefund: adipös, Nikotinkonsum 1 Pkg./d, sonst unauffällig

EKG: IT,SR, HF 85 S/min., keine ES; LZ-EKG: HF 58- 168 S/min., im Mittel 85/min., Sinustachykardie 20-22 h mit HF bis 168/min., von 18- 21 h mehrere 3er runs und couplets mit breiten Kammerkomplexen; Myokard-Szintigraphie unauffällig; kein Anhalt für KHK.

Weiteres Procedere: Vorstellung im Klinikum München Großhadern zur Elektrophysiologischen Untersuchung (dort 12/94 keine anhaltende Tachykardie induzierbar!)

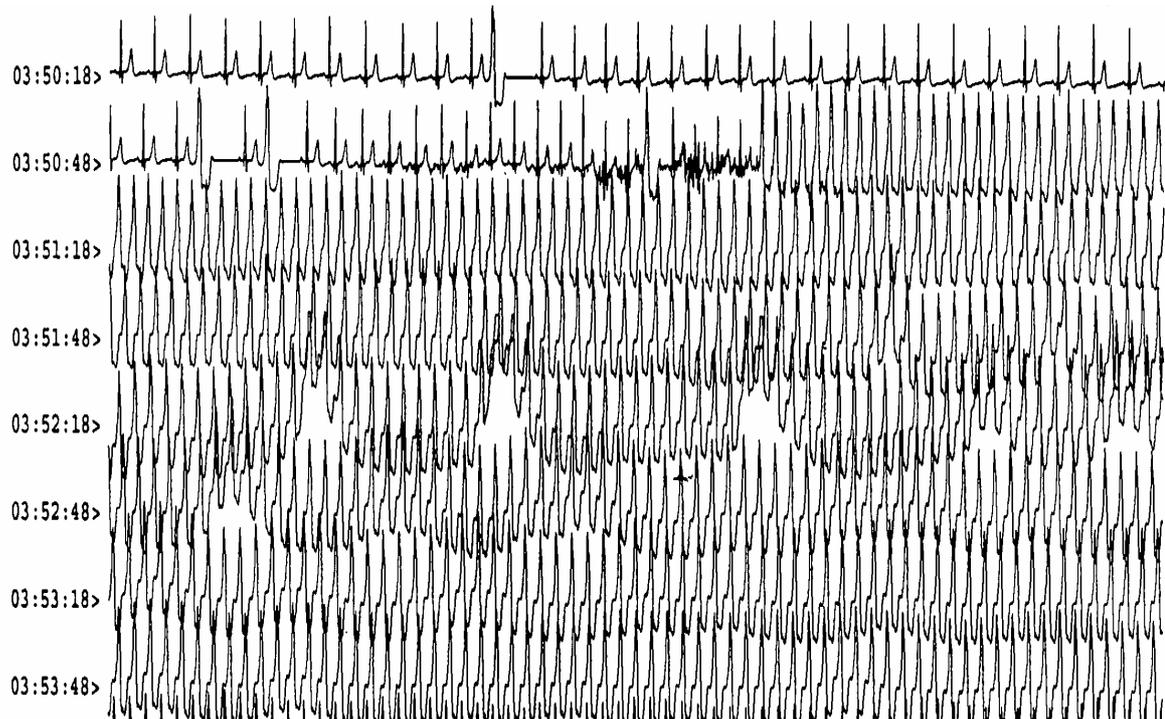


Abb. 1.1: Ventrikuläre Tachykardie aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt im Langzeit-EKG der Patientin 002HK

## 2. Ambulante Vorstellung in einer internistisch-endokrinologischen Praxis (07/96)

Die Vorstellung erfolgte nach Zuweisung durch den Hausarzt zum Ausschluß einer hormonellen Ursache der kardialen Symptomatik.

Anamnestisch bestand weiterhin eine Herzrhythmusstörung; die bisherige Medikation mit  $\beta$ -Blockern würden bei der Patientin eine Depression mit Heulkrämpfen und zeitweiser Übelkeit auslösen. Eine überlappende Therapie mit Verapamil zeigte keine Verbesserung, Mexiletin wurde wegen erheblicher unerwünschter Nebenwirkungen wieder abgesetzt. Ein erneuter Therapieversuch mit niedrigdosierter Gabe von Verapamil hatte keine therapeutische Wirkung, bei Dosissteigerung wurde wiederum Übelkeit sowie ein „unwirklicher Zustand“ induziert.

Der Puls wurde als äußerst flach bis teilweise nicht mehr tastbar diagnostiziert. Ein vorübergehender Einsatz von Magnesium blieb ohne Wirkung.

Eine Serumanalyse aller kardiovaskulär relevanten Hormone, darunter auch Cortisol i.S. befanden sich im Normbereich.

### 3. Stationärer Aufenthalt Deutsches Herzzentrum München 03/97

Diagnosen:

ventrikuläre Extrasystolie aus dem RVOT; Z.n. erfolgreicher Ablation zu Beginn des stationären Aufenthaltes am 14.03.1997

Adipositas

Nikotinkonsum

Hypercholesterinämie

fremdbefundlich Autoimmunthyreopathie mit euthyreoter Stoffwechsellage

Medikamentöse Therapien der RVOT-Tachykardien bisher nicht erfolgreich.

Diagnostik: EKG: SR, HF 90 S/min., Steiltyp, häufige VES mit inferiorer Achse und LSB-Morphologie; Ergo: bis 115 W belastbar, Abbruch wegen Beinschwäche, überhöhter RR-Anstieg, normaler HF-Anstieg; unter Belastung Rückgang der Extrasystolie, die in der Erholungsphase wieder vermehrt auftritt; Echo o.p.B.

EPU: VES mit Ursprung im RVOT; bei gutem PACE-MAP gelingt eine erfolgreiche Ablation, sodaß im Anschluß nur noch sporadisch VES auftreten.

EPU-Ablation: zu Beginn ventrikulärer Bigeminus; Provokation der VES gelingt nur mit Wadenanspannung; Handdruck, Alupent und Stimulation sind ohne Effekt; 4 HF-Applikationen mit Dauer bis 2 Minuten bei T bis 49° C; VT nur noch sporadisch auftretend

Weitere Medikation: ASS 100 (1-0-0) für 3 Monate.



Abb. 1.2: *Triggerung einer RVOT-Tachykardie ausgehend von einer ventrikulären Extrasystole bei 002 HK*

### Psychiatrische Anamnese

Nach Einleitung einer supportiven Psychotherapie bei diagnostizierter phobischer Erkrankung seit 4/94 wurde im Mai 1996 zur weiteren Abklärung einer psychiatrisch-neurologischen Erkrankung ein Nervenarzt konsultiert.

Diagnose: phobische Störung mit Panikattacken und Depression bei Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolie Lown IVb), sowie kardiophobe Akzentuierung.

Familienanamnese:

Einzelkind; Vater Arbeiter, Mutter Hausfrau und Aushilfsfrisöse; die Patientin habe das Klima im Elternhaus als belastend erlebt, da beide Elternteile keine Zuwendung zeigten und sie insbesondere den Vater als eigenartige Persönlichkeit erlebte, zu welchem von Kind an kein näherer Zugang bestehe. Die Eltern wollten immer nur das Beste für ihre Tochter, Frau K. hingegen fühlte sich jedoch als Kind nicht angenommen und alleine.

Sozialanamnese:

nach Abschluß der mittleren Reife Ausbildung zur Arzthelferin mit nachfolgend zwölfjähriger Berufsausübung in verschiedenen Arztpraxen und nach einer Zusatzausbildung zur MTRA auch in medizinischen Kliniken. Die Patientin lebt heute alleinstehend in einer Wohngemeinschaft mit einer platonischen Beziehung zu einem WG-Mitbewohner.

Psychophysiologische Stresstestung im Rahmen der vorliegenden Arbeit am 26.05.1999 im Deutschen Herzzentrum München

Frau K. ist eine 44-jährige, korpulente, nicht nachlässig gekleidete Frau, die durch ihr dominantes Auftreten auffällt. Höflicher Zuvorkommenheit begegnet sie mit abwehrender Gestik und verbittet sich, sie wie eine Patientin zu behandeln. So lehnt sie zum Beispiel das Angebot energisch ab, sich vom Haupteingang abholen zu lassen und zum entsprechenden Untersuchungsraum der psychophysiologischen Stresstestung zu begleiten.

Beim Eingangsgespräch zeigt sie sich den Messungen gegenüber sehr aufgeschlossen und beantwortet die vorgelegten Fragebögen gewissenhaft ohne Nachzufragen.

Die ersten Stressphasen durchläuft sie ohne sichtbare psychophysische Reaktionen und passt sich den vorgegebenen Rahmenbedingungen der Tests an.

Beim Redetest jedoch interveniert sie erstmalig, als sie andeutet, die einminütige Bedenkzeit nicht zu benötigen und sich auch nichts aufschreiben zu wollen. Da diese Zeit aber fest in den Untersuchungsablauf integriert ist und eingehalten werden muß, resultieren 60 Sekunden Schweigen. Zu Beginn der fünf minütigen Redezeit berichtet Frau K. zunächst fließend über ihre damalige Problematik mit ihrer Erkrankung: sie konnte nicht mehr schlafen, nicht mehr aus dem Haus gehen, wurde von keiner Seite ernst genommen und niemand wollte ihr glauben, daß sie wirklich krank ist. Dabei kommt Frau K. ins Stocken und beginnt zu weinen. Nach einer kurzen Pause fährt die Patientin unter Schluchzen mit leisen Worten fort und erzählt, wie ihr Vater mittlerweile selbst herzkrank sei und er sie damals zu Beginn ihrer eigenen Herzerkrankung nicht verstehen wollte. Sie selbst könnte ihm nun kaum helfen, da sie ja selbst krank sei, was ihr Vater jedoch nicht akzeptieren könne.

Nach Beendigung der Redezeit wirkt Frau K. sichtlich erleichtert und gibt zu verstehen, daß sie eigentlich überhaupt nicht weinen kann, diese Situation hier ihr jedoch sehr gut getan habe.

Während der anschließenden Entspannungsmusik beginnt die Patientin zu schluchzen; am Ende erklärt sie, daß sie sich durch die Musik berührt und an eine traurige Situation erinnert gefühlt habe.

Nach Abschluß der Untersuchungsreihe bedankt sich Frau K. überschwenglich herzlich und beteuert nochmals, daß der ganze Test überhaupt kein Problem war und für sie nicht belastend oder unangenehm, sondern eher unerwartet gewesen sei.

Wie diese Kasuistik zeigt, unterliegen Patienten mit RVOT-Tachykardie einem erheblichen Leidensdruck. Vom Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Herzrhythmusstörung bis hin zur definitiven Therapie durch Verödung des ektopen Fokus am Herzen vergingen bei dieser Patientin dreieinhalb Jahre. Zahlreiche Arzt- und Psychologenkonsultationen, darunter relativ früh der Beginn einer supportiven Psychotherapie, demonstrieren die Schwere der Erkrankung und zudem eine gewisse Hilflosigkeit der betroffenen Patientin. Inwieweit persönliche Belastungsfaktoren sowie psychische Labilität bereits vor der Erkrankung bestanden, konnte katanamnestisch nicht eruiert werden. Allerdings scheint sich die Hypothese einer vermehrten Stressanfälligkeit, persönlichen Dünnhäutigkeit und mangelnden zur Verfügung stehenden Copingfaktoren als mögliche Auslösemechanismen der RVOT-Tachykardie zu bestätigen. Natürlich ist dabei nicht auszuschliessen, dass die Herzerkrankung selbst zu oben genannten psychischen Imbalancen führte und schliesslich in eine reaktive Depression respektive kardiophoben Akzentuierung mündete.

Gegen Ende der durchgeführten Stressuntersuchung berichtete Frau K., die Untersuchung an sich sei für sie definitiv nicht stressend gewesen. Nach Auswertung unserer Ergebnisprotokolle sowie der psychoendokrinologischen Parameter jedoch war Frau K eine derjenigen Indexpatienten mit den höchsten Werten hinsichtlich der Stressreaktivität.

Inwieweit chronischer Stress als auch akute Stresssituationen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen steht wird im folgenden Kapitel 1.2 näher erläutert.

## 1.2. Stress als Auslöser von RVOT-Tachykardien

„Stress ist die unspezifische Reaktion des Körpers auf jede Anforderung, die an ihn gestellt wird“ (135). Diese Definition wurde erstmals von dem Stressforscher Hans Selye 1956 aufgestellt und hat bis heute Gültigkeit bewiesen. Der Terminus „Stress“ wird jedoch im allgemeinen Sprachgebrauch wie auch in der Stressforschung aus ganz unterschiedlichen Sichtweisen heraus definiert. So wird Stress im Zusammenhang mit realer oder implizierter Bedrohung der Homöostase in Verbindung gebracht. Für gewöhnlich wird Stress mit einer Begebenheit oder einer Reihe von Ereignissen verknüpft, die eine Reaktion hervorrufen, oftmals in Form von

„Distress“ ; hingegen wird im Falle einer positiv bewerteten Herausforderung, verbunden mit angenehmen Gefühlen, von gutem oder „Eustress“ gesprochen (101). Der Terminus Stress unterliegt demnach einer Mehrdeutigkeit; oftmals wird damit das Ereignis selbst (Stressor) bezeichnet, oder die Reaktion darauf (Stressantwort). Am häufigsten jedoch wird Stress im negativen Sprachgebrauch im Sinne von Distress gebraucht oder um einen chronischen Zustand der Imbalance in der Stressantwort zu definieren. Für die zentrale Aussage dieser Arbeit wird der Begriff Stress sowohl zur Beschreibung stressender Einflußfaktoren, wie auch für die individuelle physiologische und behaviorale Reaktion des menschlichen Organismus auf den dargebotenen Stressor benützt.

### Die physiologische Stressreaktion des Organismus

Die Stressforschung geht davon aus, daß der Stresszustand sowie die endokrine Stressantwort, welche durch eine Vielfalt unterschiedlich stressender Stimuli hervorgerufen wird, grundsätzlich dieselben sind. Das ursprüngliche Stressparadigma setzt dabei voraus, daß jedwede Art von Stressor bei jedem Individuum die gleiche Stressantwort induziert (136). Wie sich jedoch im Rahmen der jüngeren Stressforschung herausgestellt hat, hängt die Stressantwort nicht von der Art des stressenden Ereignisses per se, sondern vielmehr von der Möglichkeit des Individuums mit diesem Stressor umzugehen ab. Nach Mason (95) ist als gemeinsamer Nenner der Stressoren die Aktivierung „des physiologischen Apparates“ anzusehen, „der bei Gefühlsregungen oder Erregungszuständen beteiligt ist, die als Reaktion auf bedrohende oder unangenehme Gegebenheiten in der Lebenssituation im ganzen genommen auftreten.“ (96)

In Kenntnis der physiologischen Stressreaktion und der nicht immer zur Verfügung stehenden Bewältigungsmechanismen formulierte Selye 1936 (133) ein biologisches Modell der Stressantwort, das „allgemeine Anpassungssyndrom“ (General Adaptation Syndrome = G.A.S.), erläutert anhand einer grafischen Darstellung in Abbildung 1.3. auf Seite 29.

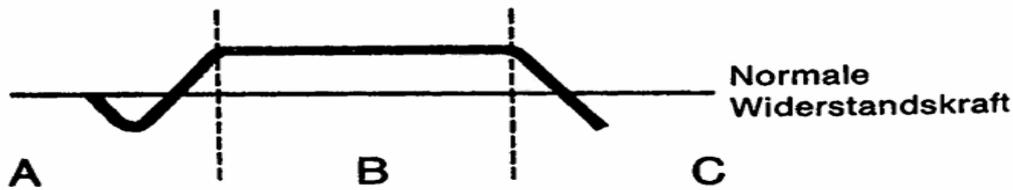


Abb. 1.3: Die drei Phasen des G.A.S. (aus 135)

- (A) Alarmreaktion. Der Körper weist die für die erste Einwirkung des Stressors charakteristischen Veränderungen auf: Hyperplasie von Nebennieren, Thymus und Lymphknoten. Gleichzeitig sinkt der Widerstand des Organismus und wenn der Stressor stark genug ist (schwere Verbrennungen, extreme Kälte oder Hitze), kann der Tod eintreten.
- (B) Stadium des Widerstandes. Wenn sich die anhaltende Einwirkung des Stressors mit einer Anpassung vereinbaren läßt, setzt der Widerstand ein. Die charakteristischen körperlichen Merkmale der Alarmreaktion verschwinden gänzlich und die Widerstandsfähigkeit steigt über die Norm an.
- (C) Stadium der Erschöpfung. Wenn sich die Einwirkung des Stressors, an den sich der Körper angepaßt hat unbegrenzt fortsetzt, kommt es schließlich zur völligen Verausgabung der Anpassungsenergie. Die Symptome der anfänglichen Alarmreaktion stellen sich wieder ein, sind aber nun nicht mehr rückgängig zu machen und das Individuum stirbt.

Die neuere Stressforschung kommt jedoch anhand tierexperimenteller Forschungen zu dem Ergebnis, daß Selyes Modell ein zu stark vereinfachtes Schema der Stressantwort bietet. So konnten beispielsweise Henry et al. (53) 1992 in tierexperimentellen Laboruntersuchungen zeigen, daß weniger die Art des Stressors als vielmehr die Perzeption und Verarbeitung der Stressimpulse die neuroendokrine Stressantwort bestimmen. Diese resultieren eben nicht in den von Selye dargestellten immer gleichen Antwortmustern sondern vielmehr in einer individuell unterschiedlichen Veränderung des Verhältnisses von Katecholamin- zu Korticoide-Synthese (98).

Inwieweit sich Veränderungen im sympathiko-adrenergen und hypothalamo-hypophysären System durch das Auftreten internistischer Erkrankungen und damit stressbedingten körperlichen Veränderungen manifestieren ist der Tabelle 1.4 auf Seite 30 zu entnehmen.

Tab. 1.4: *pathophysiologische Mechanismen, die bei Aktivierung des Stresssystems zum Anstieg des Risikos von Herzinfarkt, Schlaganfall, arterieller Hypertonie, kardialen Arrhythmien, Adipositas und Diabetes führen können (nach 147)*

<b>Stressantwort</b>	<b>Klinischer Effekt</b>
Adrenalin ↑	↑ Plättchenaggregation → Thrombose von Koronar-/zerebralen Arterien → <i>Herzinfarkt/Apoplexie</i>
Tonus des sympathischen Nervensystems ↑ Noradrenalinsekretion ↑ Cortisolsekretion ↑	↑ Periphere Vasokonstriktion → ↑ periphere vaskuläre Resistenz → <i>Hypertonie</i>
Adrenalin ↑ Tonus des sympathischen Nervensystems ↑	↑ Herzfrequenz → ↑ myokardiale Irritabilität → ↑ <i>Risiko für kardiale Arrhythmien</i>
Tonus des sympathischen Nervensystems ↑ Adrenalinsekretion ↑ Cortisolsekretion ↑	↑ Insulinresistenz + ↑ Gluconeogenese → <i>mangelnde Glucosetoleranz</i>
Cortisolsekretion ↑ GH/IGF-1 ↓, LH/Testosteron ↓ TSH/T3 ↓	↑ Adipositas → ↑ Insulinresistenz → Dyslipidämie → <i>Atherosklerose</i>

### 1.3.1. Psychoneuroendokrinologische Untersuchungsparameter der Stressreaktion

Wie Dienstbier 1989 (25) kritisierte, werde im Rahmen der psychophysiologischen Stressforschung zu wenig Wert auf eine umfassende psychophysiologische Analyse der organismischen Stressreaktionsparameter gelegt. Allen voran zeigt sich die Gruppe der kardio-vaskulären Forscher enttäuscht darüber, daß vor allem periphere Analysemethoden, wie Blutdruck- und Herzfrequenzbestimmung zur Anwendung

kommen, die den komplexen Stressreaktionen des Organismus nicht gerecht werden.

1991 erarbeitete Frankenhäuser (38) nochmals die grundlegenden Mechanismen der Stressreaktion. Dabei werden seinen Angaben nach generell zwei unterschiedliche und letztlich interaktive Mechanismen aktiviert: die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse), sowie der Regelkreis einer sympathisch regulierten Nebennierenmarks-Aktivierung (SA-Achse). Letztere manifestiert sich dabei in einem meßbaren Anstieg von Blutdruck, Herzfrequenz und Zunahme des Hautwiderstandes.

Die HHNA-Aktivierung zeigt eine exzessive Produktion von Glukokortikoiden, deren sensitivster Parameter, das Cortisol, beispielsweise im Speichel, leicht bestimmt werden kann.

Die mittlerweile in der wissenschaftlichen Literatur anerkannte Bedeutung der HHN-Achsenanalytik wird jedoch von vielen Untersuchern nur einseitig, also mit einem engen Fokus auf die endokrinologische Stressreaktion alleine betrieben. Ebenso verhält es sich mit den zahlreichen Studien, die zur Analyse von Stressreaktionen nur die kardiovaskuläre Reaktion untersuchen und dabei die kortikal-adrenale Aktivität vernachlässigen (87).

Die Analyse des in dieser Studie angewandten Stressprotokolls zeigt hingegen eine umfassende Parametererhebung. Als zentralen Analyseansatz bietet sie einen Einblick in die Reaktionen der hypothalamisch-hypophysären Achse und ihrer Einwirkung auf die Produktion von Cortisol in der Nebennierenrinde, kann jedoch mit einem weiteren, physiologischen Parameter, nämlich der arteriellen Blutdruckmessung die autonome-kardiovaskuläre Stressantwort beurteilen.

Die komplexen Aktivierungsmechanismen und Regelvorgänge der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse während einer Stresssituation sind in Abbildung 1.4 , Seite 32 dargestellt.

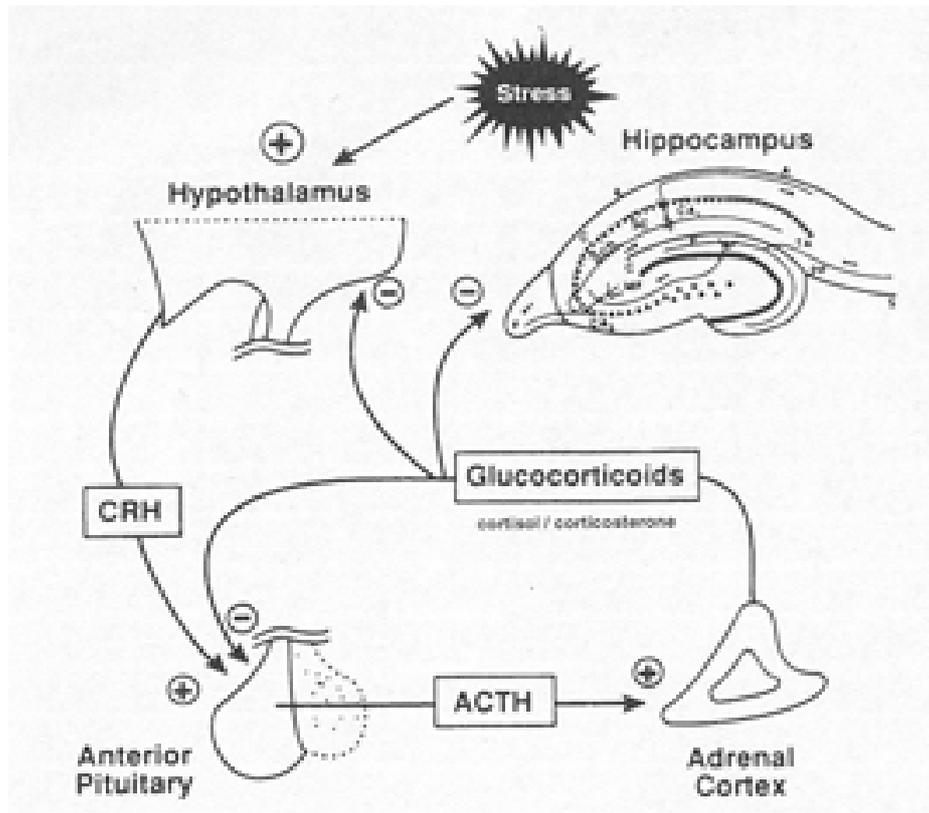


Abb. 1.4: Stressreaktionen der HNN-Achse (aus 110)

Wie Sawchenko et al. 1993 beschrieben (129), empfangen CRH-Neurone somato-viszero-sensorische, afferente Signale aus der Peripherie.

Projektionen des limbischen Systems auf die Aktivität der CRH-Neurone beteiligen sich an vielen assoziativen ZNS-Funktionen wie Lernen, Gedächtnis und Emotionen. Physischer und psychischer Stress führen zu komplexen Aktivierungsmechanismen von CRH-Neuronen und in der Folge zur Ausschüttung von ACTH. Daneben wird CRH auch eine Schlüsselstellung in der Koordination von ZNS-Reaktionen zugeschrieben, die mit der Antwort des Organismus auf Stress verbunden sind.

Interessant sind darüberhinaus Erkenntnisse aus einer Studie von Dinan et al. 1994 (27), in der abnorme Veränderungen der HNN-Achse sowie eine dabei festgestellte Erhöhung von Glucocorticoidrezeptoren in der Ätiologie der endogenen Depression sowie der Anorexia nervosa eine Rolle spielen könnten.

Zur Beantwortung eines pathophysiologischen Zusammenhanges von RVOT-Tachykardien mit akutem und chronischem Stress stehen demnach vor allem zentrale Auswirkungen und Mechanismen der Hypothalamus-Hypophysen-

Nebennierenrindenachse im Vordergrund und weniger die physiologischen Stoffwechselwirkungen des in der Nebennierenrinde produzierten Cortisols. Die zentrifugalen Wirkungen von Cortisol und CRH werden im folgenden kurz beschrieben.

Cortisol und das zentrale Nervensystem: Die Wirkungen von Cortisol auf das Zentralnervensystem bestehen in einer Erhöhung der Wahrnehmung von akustischen, taktilen, olfaktorischen und gustativen Reizen.

Zusammenfassung der beschriebenen Cortisol-Effekte nach Krück et al. (75) :

- Hemmung der peripheren zellulären Glukoseaufnahme
- Stimulation der Glukoneogenese
- reaktive Insulinsekretion
- Eiweißkatabolismus
- Hemmung der Aktivität verschiedener mesenchymaler Zellen: Osteoblasten, Fibroblasten, Lymphozyten
- Hemmung der intestinalen Calciumresorption
- Natriumretention/Kaliumausscheidung
- ZNS-Wirkungen:
  - + Steigerung von Vigilanz und vorsichtiger Zurückhaltung
  - + Drosselung vegetativer Funktionen wie Nahrungsaufnahme und Reproduktionsmechanismen
  - + CRH beeinflusst zudem Lernen, Gedächtnis und Emotionen, in hohen Dosen bewirkt es zusätzlich Effekte, die als Angst-auslösend gelten können (Überreaktivität gegenüber sensorischen Stimuli, Abnahme der Exploration unvertrauter und fremder Umgebungen, vermehrte konditionierte Angstreaktionen gegenüber aversiven Stimuli)

Wenn Cortisol und CRH als fassbare pathomorphologische Korrelate der HHNA für einen übergeordneten Erklärungsansatz zur Entstehung ventrikulärer Tachykardien auf der einen Seite zur Verfügung stehen, so kann als weitere Einflussvariable des autonomen Nervensystems die sympatho-adrenerge Achse mit dem hierfür zu

bestimmenden cardio-vaskulären Effektparameter des arteriellen Blutdrucks das Auftreten von RVOT-Tachykardien erklären.

#### Arterieller Blutdruck – eine meßbare Aktivität des sympatho-adrenergen Systems

Der arterielle Blutdruck kann durch bekannte Effekte am Herzen, des peripheren Widerstandes und der venösen Kapazität physikalisch definiert berechnet werden.

Der in der Systole erreichte maximale Druckwert wird als systolischer Blutdruck, der niedrigste pulsatorische Druckwert am Ende der Diastole bzw. vor Beginn des systolischen Anstiegs wird als diastolischer Blutdruck bezeichnet.

Die sympathische Aktivierung bewirkt einen Anstieg des arteriellen Widerstandes, was vor allem zu einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks führt. Dies wiederum hat nach sensorischer Detektion durch Barorezeptoren in Aorta und Carotissinus einen initialen Abfall des zentralen arteriellen Druckes zur Folge. Die Zeit der Reflexantwort des diastolischen arteriellen Blutdruckes auf einen Abfall der Blutdruckes in den Carotiden beträgt beim Menschen 2-3 Sekunden (24).

Bei gesunden Erwachsenen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt der Häufigkeitsgipfel für den systolischen Blutdruck bei 120 mmHg, für den diastolischen Blutdruck bei 80 mmHg. Die weitaus überwiegende Zahl aller Werte liegt zwischen 100 und 150 mmHg für den systolischen und zwischen 60 und 90 mmHg für den diastolischen Druck. Mit zunehmendem Alter treten relativ stärkere Steigerungen des systolischen als des diastolischen Drucks auf. Diese Effekte beruhen im wesentlichen auf Elastizitätsverlusten der Gefäße. Frauen zeigen im Alter bis zu 50 Jahren durchschnittlich niedrigere, im Alter über 50 dagegen etwas höhere Blutdruckwerte als Männer der gleichen Altersstufe.

Der Blutdruck weist – ähnlich wie die Herzfrequenz – eine endogene zirkadiane Periodik auf, die durch äußere Zeitgeber auf einen 24-Stunden-Rhythmus mit Maximalwerten gegen 15 Uhr und Minimalwerten gegen 3 Uhr Ortszeit synchronisiert sind. Im normalen täglichen Leben wird der individuelle arterielle Druck zusätzlich durch Umwelteinflüsse, physische und psychische Faktoren entweder direkt, z.B. durch physikalische Effekte, oder indirekt durch Funktionsänderungen des autonomen Systems mehr oder weniger stark beeinflusst.

Zur Auslösung und Detektierung von physiologischen und pathologisch auffälligen Stressparametern werden im folgenden die in der psychoendokrinologischen Stressforschung angewandten Verfahren dargestellt und kritisch beleuchtet.

### 1.3.2. Laborstresssituationen zur Auslösung psychoendokriner Reaktionen

Standardisierte psychologische Stressoren wurden bisher in einer Vielzahl von Untersuchungen angewandt (144),(137),(15),(117),(99),(31), um die jeweiligen psychoendokrinen Reaktionen der Probanden zu testen. Dabei hat sich eine Vielfalt von stressauslösenden Stimuli etabliert; diese reichen von simulierten Vorstellungsgesprächen und Redeübungen bis hin zur Vorführung von Videofilmen und Durchführung standardisierter Interviews. Desweiteren werden auch diejenigen in dieser Untersuchung zur Anwendung gekommenen Laborstresstests wie Rechenübungen, Farbwörtertests (STROOP-Test) und akustisch dargebotene Stressoren vielfach verwendet.

#### Rechenübungen

Jorgensen et al. (59) untersuchten beispielsweise die endokrine Antwort auf einen mentalen Rechentest an einer Gruppe von 14 gesunden Probanden im Alter zwischen 23 und 50 Jahren. Der Aufbau des Stressprotokolls sollte reale Stressbedingungen imitieren und konfrontierte die Probanden mit jeweils drei arithmetischen Fragestellungen die innerhalb von 5 Minuten ohne Zuhilfenahme von Stift und Papier bearbeitet werden sollten. Während die Adrenalinwerte im Serum innerhalb der Stressphase signifikant anstiegen (mit einem Abfall auf die vorher bestimmte Baseline nach Beendigung des Rechentests), konnten für Serumnoradrenalin, -cortisol und -ACTH keine signifikanten Anstiege bis zum Ende der Stressphase beobachtet werden. Für Noradrenalin, Cortisol und ACTH konnten allerdings signifikant kontinuierliche Anstiege im Serum über das Ende der Stressphase hinaus gezeigt werden.

In einer ähnlich aufgebauten Laboruntersuchung mit Rechentests als Stressoren konnte jedoch eine andere Forschungsgruppe keine signifikanten Veränderungen von einem basalem Cortisol-Serumwert feststellen (150).

Sgoutas-Emch et al. (137) untersuchten die psychophysiologischen Reaktionen von 22 gesunden Probanden auf eine 12-minütige arithmetische Fragestellung während den Versuchspersonen ein nicht beeinflussbarer Lärm-Stressor dargeboten wurde. Bei dieser Untersuchungskonstellation konnten zwar signifikante Anstiege von Adrenalin und Noradrenalin festgestellt werden, die Serumcortisolspiegel jedoch veränderten sich nicht signifikant. Diese Ergebnisse veränderten sich allerdings, nachdem die Untersuchungsgruppe in Probanden mit hoher und niedriger Herzfrequenzvariabilität unterteilt wurden: diejenigen Probanden, die in einer vorausgegangenen Untersuchung im Rahmen einer Redeübung erhöhte HVR-Werte aufwiesen, zeigten höhere Stress-induzierte Serumcortisolwerte als die Kontrollgruppe mit niedriger HVR. Ein ähnliches Ergebnis konnten Miki et al. 1998 (108) darstellen: bei einer Speichelcortisolanalyse an Probanden, die sich einem Rechentest unterzogen, wurden während der Stresssituation signifikant höhere Cortisolwerte ermittelt, insbesondere, wenn die Versuchspersonen gleichzeitig einem auditiven Stressor (weißer Ton, 90 dB(A)) ausgesetzt wurden.

Die oben genannten Untersuchungsergebnisse konnten zeigen, daß die psychoendokrine Antwort auf mentale arithmetische Fragestellungen vor allem von einer gesteigerten Katecholaminfreisetzung aus den sympathischen Nervenendigungen sowie dem Nebennierenmark gekennzeichnet ist.

Zu diesem Schluß kam auch Cacioppo 1994 (14) in einem ähnlichen Versuchsansatz und formulierte dabei die Hypothese, daß die Aufgabenstellung von Rede- und Rechenübungen in Laborstresstests vorwiegend das sympathisch-adrenale System und weniger die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu aktivieren vermag. Neuere Untersuchungen belegen dagegen durchaus signifikante Cortisolanstiege im Rahmen der HHN-Achsenaktivierung (s.u.).

#### Rechentests in Kombination mit Redeübungen (public speaking)

Während Rechentests als rein mentale Stressoren lediglich eine Steigerung der Vigilanz bewirken können und kaum Auswirkungen auf Affekte wie Wut und Angst haben, bewirken Redetests eine komplexere Form von Stress. Durch die interpersonelle Stresssituation werden zusätzlich Versagensängste und teilweise Wut induziert. Die Kombination beider Laborstressoren vermag daher eine höhere endokrine Stressantwort auszulösen (26).

Kemmer et al. (62) untersuchten diesbezüglich 9 gesunde Personen mit einer Kombination aus Rechentest (Subtraktion von Zahlen) und Redeübung (Stellungnahme zur eigenen Biographie und Zukunftsplanung vor einem Team aus Psychologen) und konnten nachweisen, daß beide Stressoren einen signifikanten Anstieg der Serulkatecholamine Adrenalin und Noradrenalin induzieren konnten. Ein signifikanter Anstieg des Serumcortisolspiegels jedoch wurde nur während dem public speaking beobachtet.

In zwei weiteren Laboruntersuchungen konnten Kirschbaum und Hellhammer (64) (65) anhand eines vorgegebenen Untersuchungsprotokolls, bestehend aus einer Stresserwartungsphase, einer Redeübung und einer Serie aus Subtraktionsaufgaben signifikante Speichelcortisolanstiege während der Stressperioden mit einem Maximum nach 30 Minuten nachweisen. In derselben Arbeitsgruppe wurden 1992 an drei weiteren Studien mit insgesamt 135 gesunden Probanden signifikant höhere Speichelcortisolwerte im Rahmen des oben genannten Laborstresstests gefunden (65).

Demgegenüber erhielten Cacioppo et al. 1995 in einer Studie an 22 gesunden Frauen höheren Alters (im Mittel 66,9 Jahre), welche einem vergleichbaren Stressprotokoll ausgesetzt wurden, zunächst widersprüchliche Ergebnisse: bei den Probandinnen fand man erhöhte Werte an Serulkatecholaminen und ACTH, jedoch keinen vergleichbaren Effekt bei den Serumcortisolwerten. Als jedoch diejenigen Versuchspersonen mit einer gesteigerten kardialen sympathischen Reaktivität mit einer Kontrollgruppe niedrigerer Aktivität verglichen wurden, fand man bei ersterer erhöhte Serumcortisolwerte (15).

Diese Ergebnisse unterstützen in Zusammenhang mit einer weiteren Untersuchung (137) die These, daß die kardiovaskuläre Reaktivität mit der Reaktivität der HHN-Achse korreliert und darüberhinaus koordinierende regulatorische Mechanismen für die endokrine und autonome Antwort des Organismus auf Stressoren existieren müssen.

#### Farbwörtererkennungstest (STROOP-Test)

Der von Stroop 1935 eingeführte Farbwörtertest wurde bisher in zahlreichen medizinischen Studien als potenter Stressor eingesetzt. Eine schwedische Forschergruppe konnte in wiederholten Labortests an gesunden Probanden einen signifikanten Anstieg von Adrenalin im peripheren Blut nachweisen (3). Die Serum-

Noradrenalinspiegel zeigten zwar ebenfalls höhere Werte im Vergleich zum Ausgangswert vor der Stresssituation, waren jedoch nicht signifikant.

In einer modifizierten Stresssituation wurden im Rahmen einer weiteren Studie von Morris et al. (115) 9 Probanden mit dem STROOP-Test konfrontiert und zusätzlich daraufhingewiesen, daß die Ergebnisse jedes Einzelnen mit denen der übrigen Probanden verglichen werden sollten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden die Untersucher neben signifikant höheren NoradrenalinKonzentrationen im Blut ein höheres Level auf einer psychodiagnostischen Angstskala. Während bei diesen Probanden auch die ACTH-Serumkonzentrationen signifikant erhöht waren, fand man keine signifikanten Veränderungen der Serumcortisolwerte.

Dugue et al. (29) hingegen konnten an 7 gesunden Probanden während einem STROOP-Test von 25 minütiger Dauer einen signifikanten Anstieg der Serumcortisolwerte nachweisen.

Zusammenfassend zeigt sich, daß im Rahmen des STROOP-Testes bei der Mehrzahl der Untersucher erhöhte Serumcatecholaminwerte nachgewiesen werden konnten. Für die HHN-Achse scheint dieser Effekt eher seltener aufzutreten, wenngleich eine Studie erhöhte Serumcortisolwerte nachweisen konnte (29).

### Multiple Stressprotokolle

Die Kombination verschiedenartiger Laborstressoren hat sich in der Literatur als valides Modell zum Nachweis individueller Stressreagibilität mit Anstiegen der Serumwerte von Katecholaminen, Cortisol und ACTH etabliert.

Lindheim et al. (88) untersuchten an 49 gesunden Frauen die endokrinen Reaktionen auf einen kombinierten Laborstresstest bestehend aus STROOP-Test, Rede- und Rechenübung. Dabei wurden signifikante Erhöhungen für die Serumwerte ACTH, Cortisol, Noradrenalin und Androstendion berichtet.

Während Sothmann et al. (139) durch eine Kombination aus STROOP-, Hörstress und Anagrammtest keinen signifikanten Anstieg der Serumcortisolwerte zeigen konnten, wiesen Collins (22) et al. erhöhte Werte nach: 15 gesunde Probandinnen nahmen an einem Stressprotokoll aus STROOP- und Rechentest teil, gefolgt von einem Computerspiel; im Gesamtverlauf des Tests stiegen sowohl Serumcortisolwerte, als auch diejenigen für Adrenalin.

Aktive Laborstressoren stellen demnach ein reliables Mittel zur Auslösung akuten Stresses dar und können zudem bei Ableitung der entsprechenden physiologischen Parameter eine Imbalance im vegetativen Nervensystem aufzeigen. Die durch Laborstressoren ausgelöste Aktivierung des Sympathikus kann zum einen eine überschießende Reaktionen des kardiovaskulären und endokrinen Systems aufzeigen, zum anderen in einem eigens hierfür konstruierten Stressprotokoll eine verminderte vegetative Erholungsleistung aufdecken, wie beispielsweise einen schwächeren Abfall der Bioparameter am Übergang von Stress- zu Ruhephase.

#### 1.3.4. Einflußfaktoren der Stressreaktivität

Die in der psychosomatischen Forschung immer wieder dargestellten unterschiedlichen individuellen Reaktionsmechanismen auf exakt die gleiche Stressauslösende Situation führten zu der Annahme, daß exogene Einflußfaktoren die endokrine Stressantwort bestimmen könnten. Persönlichkeitseigenschaften und Bewältigungsmechanismen (coping-style) wurden daher sehr häufig untersucht, wobei die Bedeutung von Alter, Geschlecht und biologischen Faktoren oftmals unterbewertet worden wurden.

##### Persönlichkeit und Bewältigungsstile

Eine italienische Forschungsgruppe erarbeitete 1985 (7) den Zusammenhang zwischen der Tendenz, emotionale Stress- und Verhaltensreaktionen zu unterdrücken und untersuchte die sich dadurch verändernden neuroendokrinen Stressantworten. Persönlichkeitseigenschaften und typische Reaktionsmuster wurden mittels Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) und Tests zum individuellen Reaktionsmuster bei 43 Probanden untersucht. Nach Absolvierung eines Stress-induzierenden interpersonellen Prüfungsgespräches waren die Serumcortisolwerte bei denjenigen Probanden signifikant erhöht, bei welchen ein erhöhtes Maß an Verleugnung und Rationalisierungstendenzen gefunden worden war.

In einer weiteren Studie von Kirschbaum et al. (69) wurden im Rahmen eines fünftägigen Stressprotokolls bestehend aus einem Redetest in Kombination mit Rechenaufgaben erhöhte Speichelcortisolwerte bestimmt. Darüberhinaus fanden die Untersucher zwei unterschiedliche Gruppen an Cortisolrespondern: bei 13 von 20

Probanden zeigten sich nur am ersten Tag der Stresstestung signifikant erhöhte Cortisolwerte, während die restlichen Probanden Cortisolwerterhöhungen über die gesamte Versuchsphase aufwiesen. Dies widersprach der allgemeinen Erkenntnis, daß eine durch Stress ausgelöste Erhöhung der Cortisolspiegel tendenziell habituiert und darüberhinaus der initiale Stress-erzeugende psychologische Stimulus bei Reexposition keine weiteren endokrinen Reaktionen hervorrufen kann. Interessant erschien darüberhinaus die Tatsache, daß Probanden mit erhöhter Cortisolantwort sich selbst als weniger attraktiv und selbstbewußt, aber öfter depressiv fühlten.

Wie Kirschbaum et al. fanden auch Bohnen et al. (8) erhöhte Speichelcortisolwerte bei 24 gesunden Probanden, die an einer aus verschiedenen mentalen Stresstests bestehenden Untersuchung teilnahmen. Versuchspersonen, die durch eine vorher diagnostizierte gesteigerte Angstbereitschaft aufgefallen waren, konnten zwar nicht mit erhöhten Speichelcortisolwerten korreliert werden, jedoch war ein signifikanter Abfall der Cortisolspiegel bei denjenigen Probanden zu beobachten, deren mentale Einstellung Gelassenheit aufwies (gemessen als Subskala in der Utrecht Coping Liste).

Inwieweit äußere Einflußfaktoren endokrinologische Veränderungen bewirken können, haben Arnetz et al. (4) in einer 2-Jahres Katanamnese an 212 Personen mit drohendem oder stattgefundenem Arbeitsplatzverlust untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit gesichertem Job (n=112) wiesen Arbeitslose höhere Serumcortisolwerte auf. Der durch die Arbeitslosigkeit ausgelöste Stress schien darüberhinaus durch emotional fokussiertes Coping oder Vermeidungshaltung gesteigert zu werden; direktes, problemorientiertes Coping hingegen konnte den Stress reduzieren.

Eine Copingstrategie, die auf einer Veränderung der Situation hin zum Positiven und Ermutigung basiert hat sich nach Bohnen et al. (8) als die effektivste erwiesen.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß Coping-Strategien einen signifikanten Einfluß sowohl auf Laborstressoren als auch hinsichtlich real existierender, stressender Lebensbedingungen haben können. Einerseits wurde ein aktiver, direkter und Problem-orientierter Bewältigungsansatz mit einer Reduktion der psychoendokrinen Reaktivität in Zusammenhang gebracht. Andererseits können das Nicht-Wahrhaben-Wollen sowie Vermeidungshaltung die psychoendokrine Antwort erhöhen (4),(7),(121).

### 1.3. Fragestellungen

Zentrale Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung ist die Überprüfung der Annahme, daß die beobachtete lokale adrenerge Überstimulation bei RVOT-Rhythmusstörungen auf einem zentral verursachten neuronalen Ausfluß beruht. Eine solche vermutete Hyperregulation kann zurückzuführen sein auf eine pathologisch erhöhte *afferente* Durchlässigkeit von aufmerksamkeitssteuernden Stimuli, die zu einer kritisch erhöhten Bereitschaftsstellung des autonomen Systems führt. (Klinisch wären dies besonders schreckhafte, „dünnhäutige“ Patienten, die unter chronischem Stress leiden). Zum anderen kann die zentralnervös ausgelöste Hyperregulation durch efferente Mechanismen ausgelöst werden. Eine solche *efferente* Stimulierung kann idiopathisch sein; kann aber auch ganz wesentlich durch psychosomatische Konstellationen wie chronische Mißerfolgserwartung in alltäglichen Belastungssituationen, durch Angst und Ärgerbereitschaft und durch eine chronische psychobiologische Schwächung auf Grund langdauernder ungelöster Konflikte verursacht werden, die zu Zuständen einer vitalen Erschöpfung und Depression prädestiniert und das betroffene Individuum im Sinne eines *circulus vitiosus* rasch in Überforderungssituationen führt, die wiederum nur durch gesteigerten adrenergen Input bewältigbar sind.

In der vorliegenden Untersuchung wurden bei Patienten mit RVOT-Tachykardien (gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe) in einem interdisziplinären Untersuchungsansatz kardiologische, psychophysiologische und psychodiagnostische Untersuchungsmethoden eingesetzt, um die afferente Durchlässigkeit von aufmerksamkeitssteuernden Stimuli und eine überschießende efferente Stimulierung experimentell zu erfassen. Die folgenden Hypothesen sollten geprüft werden:

A. RVOT-TK Patienten zeigen in akuten Episoden von mentalem Stress eine überschießende efferente Stimulierung, gemessen in den erhöhten psychophysiologischen Parameter arterieller Blutdruck und Cortisol im Speichel.

B. RVOT-TK Patienten weisen eine gestörte sympathovagale Balance auf, gemessen als signifikant verringertes Verhältnis (ratio) zwischen Belastungsphase und Entspannungsphase, gemessen in den psychophysiologischen Parametern.

C. RVOT-TK Patienten mit einer gestörten sympathovagalen Balance weisen Symptome einer erhöhten chronischen Streßbelastung auf und bewerten das dargebotene Stressprotokoll als belastender im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

## 2. Methodik

### 2.1. Studien- und Kontrollgruppe

Im Rahmen eines experimentellen Fall-Kontrollstudiendesigns wurden die Indexpatienten konsekutiv aus dem gesamten Patientenstamm der Elektrophysiologischen Abteilung (EPU) des Deutschen Herzzentrums (DHZ) München (Leiter: Prof. Dr. C. Schmitt) rekrutiert. Es handelt sich dabei um alle Patienten, die in einem definierten Zeitraum vom 01.01.1998 bis 01.01.2000 im Deutschen Herzzentrum aufgrund ihrer bereits vordiagnostizierten oder im DHZ erstmalig diagnostizierten RVOT-Tachykardie sowohl ambulant als auch stationär behandelt wurden.

Diesen Indexpatienten wurden nachfolgend gesunde Kontrollprobanden zugeordnet, welche ihnen sowohl bezüglich des Geschlechts, als auch hinsichtlich des Alters (+/- 1 Jahr) gleichgestellt waren (sogenannte matched-pairs).

#### 2.1.1. Indexpatienten

Bei der Gruppe der Indexpatienten handelt es sich um alle Patienten, die an einer ventrikulären Tachykardie mit Ursprung im rechtsventrikulären Ausflußtrakt (RVOT) leiden und die im Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 01.01.2000 im DHZ einer elektrophysiologischen Untersuchung mit dem Therapieversuch einer Radiofrequenzablation (Hochstromapplikation zur Verödung von ektopen Arealen im Herzen) unterzogen wurden.

Von 53 der im Deutschen Herzzentrum München einer Ablation unterzogenen Patienten mußten insgesamt 13 Patienten aus folgenden Gründen von der psychophysiologischen Stresstestung ausgeschlossen werden:

- + 10 Patienten waren vor 1927 beziehungsweise nach 1983 geboren und erfüllten demnach nicht die Einschlußkriterien
- + weitere 3 Patienten hatten ihren Wohnort weiter als 150 km vom Untersuchungsort entfernt

Von den somit 40 verbliebenen und angeschriebenen Indexpatienten zeigten 10 Personen kein Interesse, eine Patientin konnte aus gesundheitlichen Gründen nicht zum Test erscheinen und von einem weiteren Patienten erfolgte keine Rückantwort.

Zum Untersuchungstermin erschienen letztendlich 28 Patienten (53 % des ursprünglichen Patientenkollektivs) welche sich der Streßtestung unterzogen.

Die medizinischen Daten der RVOT-TK-Patienten wurden retrospektiv aus den bestehenden Krankenakten der Elektrophysiologischen Abteilung ermittelt. Nach eingehendem Aktenstudium und unter Berücksichtigung der unter 2.2. beschriebenen Einschlusskriterien wurde diesen Patienten in einem schriftlichen Einladungsbrief die Möglichkeit unterbreitet, ihren Gesundheitszustand anhand konventioneller diagnostischer Methoden, sowie mittels einer psychophysiologischen Untersuchung neu zu evaluieren. Dabei wurde darauf hingewiesen, daß durch eine Nichtteilnahme an der geplanten Nachuntersuchung keine gesundheitlichen Nachteile entstehen würden. Mit dem Einladungsschreiben wurde ein Terminvorschlag angegeben, welcher durch ein Telefonat bestätigt wurde. Im Rahmen dieses Telefongespräches konnten auftretende Fragen von Seiten der Patienten erörtert werden, darüberhinaus wurde auf die Bedingungen am Untersuchungstag hingewiesen. Die psychophysiologische Untersuchung wurde um 14 bzw. 16 Uhr in unserem Psychophysiologischen Labor durchgeführt.

### 2.1.2. Kontrollpersonen

Die Auswahl der Kontrollpersonen erfolgte zunächst aus Studenten der medizinischen Fakultät der TU München. Darüberhinaus wurde ein öffentlicher Aushang für Mitarbeiter des Deutschen Herzzentrums sowie des GSF-Zentrums in München-Freimann vorgenommen.

Aus den Personen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurde jedem Indexpatienten eine alters- und geschlechtsgematchte Kontrollperson zugeordnet.

Die jeweiligen Probanden wurden nach telefonischer Terminvereinbarung gebeten, sich am Untersuchungstag um 14 bzw. 16 Uhr im Psychophysiologischen Labor des DHZ einzufinden.

Hier wurde die psychophysiologische Untersuchung analog/identisch zu der Patientengruppe durchgeführt.

## 2.2. Ein-/Ausschlusskriterien

Für Indexpatienten galten folgende Einschlusskriterien:

eingeschlossen wurden Patienten, wenn sie

a) an einer im DHZ diagnostizierten und/oder anbehandelten idiopathischen RVOT leiden

- b) in der Altersgruppe zwischen >20 und < 70 Jahre liegen
- c) neben der bekannten Herzerkrankung an keiner weiteren Erkrankung des Herzens, der Lunge oder einer neurologischen Krankheit litten
- d) in dem oben definierten Zeitraum vom 01.01.1998 bis 01.01.2000 im DHZ behandelt wurden
- e) mit einer schriftlichen Einverständniserklärung der Untersuchung zustimmten
- f) mindestens 5 Stunden vor der Messung Alkohol- und Nikotinkarenz, ferner kein Koffein/Teein

Die Kontrollpersonen mußten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- a) gleiches Geschlecht, sowie Alter (+/- 1 Jahr) zu einem der Indexpatienten
- b) mindestens 5 Stunden vor der Messung Alkohol- und Nikotinkarenz, ferner kein Koffein/Teein
- c) Einwilligung zur Teilnahme an der Studie durch eine schriftliche Einverständniserklärung

Als Ausschlusskriterien galten:

- a) akute/chronische kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen, insbesondere auch pektanginöse Beschwerden
- b) Erkrankungen der Schilddrüse
- c) neurologische und/oder psychische/psychosomatische Erkrankungen
- d) Wohnort weiter als 150 km vom Untersuchungsort entfernt
- e) Nichteinhaltung der unten beschriebenen Karenzbedingungen

Alle Teilnehmer der Studie durften bis 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn keine Medikamente zu sich nehmen. Dies galt sowohl für die bei einigen der Indexpatienten bestehende Medikation mit  $\beta$ -Blockern, als auch für jede weitere, regelmäßige Medikamenteneinnahme wie Schlaf- und Beruhigungsmittel.

Desweiteren wurden die Probanden angewiesen, keinerlei Genußstoffe wie Nikotin, Koffein, Teein und Alkohol bis 6 Stunden vor der Messung zu konsumieren. Die Einhaltung dieser Karenz wurde kurz vor Untersuchungsbeginn nochmals erfragt. Bei Abweichungen von diesen Vorgaben wurde die Untersuchung nicht durchgeführt.

### 2.3. Anamnestische Daten

Anhand der aus dem Archiv des DHZ vorliegenden Patientenakten wurde ein eigens erstellter Fragebogen vor dem entsprechenden Untersuchungstermin ausgefüllt. Besonderer Wert wurde dabei auf die durch vorhergehendes Aktenstudium erhobenen kardiologischen Befunde gelegt, jedoch auch allgemeine Angaben wie Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Sozialstatus, Schulbildung, Berufstätigkeit, nicht-kardiale Begleiterkrankungen, Risikofaktoren sowie aktuelle kardiale Symptome übernommen.

Die detaillierte Erhebung kardialer Diagnosen umfaßte folgende anamnestische Daten:

- + Myokardinfarkt (Zeitpunkt, Lokalisation)
- + Angina pectoris
- + koronare Herzerkrankung
- + reduzierte LV-Funktion (EF in %, Hypokinesie, Akinesie, Aneurysma)
- + Kardiomyopathie (dilatativ, ischämisch, RVD)
- + Herzrhythmusstörungen (Extrasystolen, anhaltende Tachykardien, paroxysmale Tachykardien, paroxysmales Vorhofflimmern, AVNRT)
- + Herzklappenvitium
- + Palpitationen

Retrospektiv wurden darüberhinaus die Daten der apparativen kardiologischen Diagnostik und Therapie dokumentiert:

- + Langzeit-EKG (Zeitpunkt, Ergebnisse)
- + Belastungs-EKG
- + Oberflächen-EKG
- + UKG (Herzdiameter, Funktion, Klappenstatus, Wandbewegungsstörungen)
- + EPU (Ablation, erfolgreich/ nicht erfolgreich/mit Revaskularisierung)
- + PTCA

Darüberhinaus waren die Informationen über die aktuelle Medikation und die damit verbundene Compliance der Patienten zum Entlassungszeitpunkt von großer Bedeutung, da z.B. die Einnahme von  $\beta$ -Blockern vor dem Testtermin geklärt und kurzfristig, mit Rücksprache des behandelnden Hausarztes, abgesetzt werden mußte.

Alle hierdurch erhobenen Informationen wurden in Anwesenheit des Patienten nochmals auf ihre Aktualität hin überprüft.

## 2.4. Psychodiagnostische Datenerhebung

### 2.4.1. RVOT-Fragebögen

Die psychodiagnostische Datenerhebung gliederte sich in zwei Blöcke mit einer Befragung vor Beginn und nach Ende der Untersuchung zu folgenden Themen:

+ herzspezifische und unspezifische Symptome: anhand eines für Patienten mit kardialen Symptomen entworfenen Fragebogens wurden Patienten und Kontrollen zu ihren aktuellen Beschwerden befragt. Dabei standen folgende, mit einer kardiovaskulären Krankheit assoziierten Symptome im Vordergrund:

- Atemnot
- Herzsensationen (Herzstolpern, -rasen, -klopfen, Aussetzer)
- innere Unruhe
- Belastungs- und Ruheschwindel
- Brustenge

Gefragt wurde jeweils nach Häufigkeit und subjektivem Schweregrad der Symptome.

+ Selbsteinschätzung des Krankheitsgrades

+ chronischer Streß (TICS)

+ visuelle Analogskala zur subjektiven Einschätzung des Belastungsgrades der psychophysiologischen Stresstestung

### 2.4.2. Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS)

Das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß (TICS) erfaßt mit 39 Fragen 6 Aspekte von chronischem Streß (Arbeitsüberlastung, Arbeitsunzufriedenheit, soziale Belastung, Mangel an sozialer Anerkennung, Sorgen/Besorgnis und belastende Erinnerungen, wobei die Subskalen 5 und 6 zu "belastende Intrusionen" zusammengefaßt werden können). Die Probanden geben retrospektiv auf einer Skala von 1 (nie) bis 5 (sehr häufig) an, wie oft sie im vergangenen Jahr bestimmte Situationen erlebten. Hohe Werte deuten auf Personen mit hoher Belastung hin, die im Hinblick auf streßbedingte

Folgeerkrankungen besonders gefährdet sind. Analysiert wurden folgende Einzelitems:

TICS Arbeitsüberlastung

TICS Arbeitsunzufriedenheit

TICS soziale Belastung

TICS Mangel an sozialer Anerkennung

TICS Sorgen

TICS belastende Erinnerungen

TICS belastende Intrusionen (Summe TICS 5 und TICS 6)

## 2.5. Visuelle Analogskala zur Selbstbeurteilung der Stressbelastung

Auf einer visuellen Analogskala konnten Patienten und Kontrollen den subjektiv empfundenen Grad der Belastung während der gesamten Stresstestung angeben. Die Skalierung des Belastungsgrades reichte von 0 (überhaupt nicht belastend) bis 100 (stärkste mögliche Belastungssituation). Die Angabe über den Belastungsgrad wurde am Ende der Stresstestung gemacht.

## 2.6. Psychophysiologische Untersuchung

Zur Beantwortung der zur Diskussion stehenden psychophysiologischen Zusammenhänge einer RVOT-TK-Entstehung wurden im Rahmen eines experimentellen Untersuchungsansatzes eines mentalen Stress-Paradigma drei verschiedene Messmethoden der Psychophysiologie angewandt:

+ Blutdruckveränderungen

+ Speichelcortisolveränderungen

+ Auffälligkeiten in einer Selbstbeurteilungsskala zur subjektiven Stresstestbewertung

Die Untersuchung gliederte sich in die unter 2.6.1. dargestellten vier Abschnitte:

### 2.6.1. Testitems

#### Der mentale Streßbelastungstest

Zur Auslösung einer mentalen Streßbelastung wurden die folgenden, in der kardiologischen Forschung vielfach eingesetzten drei Stimuluskonfigurationen eingesetzt (vergleiche dazu z.B. Rozanski et al. 1988 (128), Gottdiener et al. 1994 (46) , Becker et al. 1996 (5)):

#### Stroop-Color-Word-Test :

Es handelt sich hierbei um einen computergestützten Test zur Farb-Wort-Interferenz von Stroop (1935). Der Versuchsablauf sieht vor, dem Patienten am Computerbildschirm vertikal angeordnete Wortkolumnen vorzuführen. Dabei werden dem Probanden Farbeigenschaften wie rot, gelb, grün und blau angeboten, welche allerdings in anderen Farben geschrieben sind (Beispiel: das Wort rot ist in gelber Farbe geschrieben). Dabei wird davon ausgegangen, daß die Lesegeschwindigkeit eines Farbwortes herabgesetzt ist, wenn das Wort in andersfarbiger Schrift erscheint. Ebenfalls kann die Farbe des Wortes nur verzögert benannt werden, wenn Farbe und Farbwort nicht übereinstimmen. In der hier vorgestellten Untersuchung sollten die Probanden die Farbe des Wortes benennen, statt es zu lesen. Dabei ging es weniger darum, die Reaktionszeit des Patienten zu erfassen als vielmehr, eine standardisierte Streß-Bedingung zu schaffen.

#### Trier-Rechentest:

Die Versuchsanordnung des Rechentestes wurde in der computergestützten Fassung des Trier Rechentestes standardisiert und sieht die rasche Operation mit mehrstelligen Zahlen vor. Der Test ist so programmiert, daß sich der Versuchsablauf bei erfolgreichem Rechnen in seiner Schwierigkeit erhöht, so daß bei dem Untersuchten in jedem Fall Frustrations- und Streßsymptome auftreten. Darüberhinaus erhielt der Proband nach jedem Rechenvorgang eine Rückmeldung über die Korrektheit des Ergebnisses. Zusätzlich verschärfte noch das Ticken einer großen Stopp-Uhr den Belastungscharakter.

### Rede Test:

Der Rede-Test (Public speaking) gilt als sehr potenter mentaler Stressor. Die Versuchsanordnung wurde in wichtigen Studien immer wieder geringfügig geändert. In der Mehrzahl der Studien - z.B. Markovitz et al. 1996 (94) - wurden die Probanden aufgefordert vor 2 bis 3 Beobachtern eine 5-minütige Rede über persönliche Fehler und eigenes unerwünschtes Benehmen mit dem sie unzufrieden sind, zu halten. In der Studie von Becker et al. 1996 (5) wurde die Versuchsanordnung so geändert, daß der Proband über Situationen, die ein Freund oder Verwandter mit einer schlechten Versorgung durch Krankenhauspersonal oder in einer Pflegeklinik erfahren hatte, reden sollte. Der Proband hatte 1 min. Zeit, die Rede vorzubereiten und wurde angewiesen so zu sprechen, als wäre er/sie direkt in die Situation verwickelt und er/sie sollte dabei ehrliche Gefühle ausdrücken.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten gebeten, über ein besonders belastendes Detail ihrer Herzerkrankung zu sprechen. Hierbei hörten zwei Untersucher aufmerksam zu. Die Gesamtzeit der Messung war in jedem Fall 5 Minuten, auch wenn der Untersuchte früher mit seinen Ausführungen fertig war.

Als zusätzlicher Belastungsfaktor für die Probanden waren die Untersucher mit weißen Arztkitteln bekleidet, was einem in der Literatur bereits mehrmals als sogenannter Weißkitteleffekt beschriebenen potenten Stressor entspricht. Lantelme et al. (80) konnten 1998 im Rahmen einer vergleichenden Untersuchung an hyper- und normotensiven Patienten zeigen, daß Hypertoniker bei einem mentalem Stresstest unter Anwesenheit von mit weißen Kitteln bekleideten Untersuchern signifikant höhere arterielle Blutdruckveränderungen aufwiesen als normotensive Probanden.

### Entspannungsphase:

Im Anschluß an die oben beschriebenen Abschnitte folgte eine Entspannungsphase, in der über einen Kopfhörer klassische Musik in angenehmer Lautstärke eingespielt wurde. Die Probanden wurden angewiesen, ruhig zu sitzen und nicht zu sprechen, um eine optimale Entspannung zu gewährleisten.

## 2.6.2. Arterieller Blutdruck

Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck stellen klassische Indikatoren zur Bestimmung der kardiovaskulären Aktivität und Reaktivität dar. Die Entwicklung der unblutigen Blutdruckmessung nach Riva-Rocci im Jahre 1896 ermöglichte erstmalig eine Untersuchung einer Großzahl von Patienten, wodurch die Erforschung von kardiovaskulären Erkrankungen, allen voran der arteriellen Hypertonie, eine breite epidemiologische Datenlage zur Verfügung stand. Der Goldstandard der Blutdruckmessung besteht in der direkten intraarteriellen Messung. Die Invasivität dieser Methode hat jedoch die Anwendbarkeit in der medizinischen Forschung stark limitiert. Stattdessen werden vermehrt automatische Blutdruckmeßgeräte verwendet, welche Blutdruckwerte über die Detektierung von Korotkoff-Geräuschen entweder oszillometrisch oder auskultatorisch vornehmen. Diese sind generell akzeptierte und reliable Methoden der unblutigen Blutdruckmessung (57). Aus physiologischen und epidemiologischen Untersuchungen ist die hohe intraindividuelle Variabilität des Blutdruckes bekannt. Aus der Datenlage ist eine strenge Grenzlinie zwischen pathologischen und normalen Blutdruckwerten nicht primär erkennbar. Daher wurden Grenzbereiche definiert, aufgrund von Daten zur prognostischen Wertigkeit bestimmter Blutdruckwerte wie systolische und diastolische Blutdruckhöhe, Blutdruck in Abhängigkeit vom Alter, Belastungsblutdruck, 24-Stunden-Blutdruck oder Blutdruck aus der Patientenselbstmessung. Hieraus abgeleitet zeigte sich, daß der Wert des Blutdrucks auch von der Meßmethode und der Untersuchungssituation abhängig ist. Zudem gilt es, Abhängigkeiten von unterschiedlichen endogenen und exogenen Faktoren wie Lage, Aktivitätszustand, Tageszeit und hormonelle Einflüsse abzuwägen. Aus dieser Vielzahl der Gründe sind Einzelwerte nur Momentaufnahmen und repräsentieren daher zwangsläufig nur unzureichend das wirkliche Blutdruckverhalten, besonders über einen längeren Zeitraum.

Die Normalwerte der ambulanten Blutdruckregistrierung tagsüber liegen unter 135/85 mmHg, während des Schlafes unter 120/70 mmHg (122). Diese Werte sollen einem Gelegenheitsblutdruck von 140 mmHg äquivalent sein, wobei eine altersabhängige Steigerung von 10 mmHg zwischen dem 2. und 7. Lebensjahrzehnt angenommen werden kann.

Bei der überwiegenden Anzahl von Versuchspersonen fällt der Blutdruck in der Nachtphase um ca. 10-20 %; dieser Abfall hängt überwiegend mit dem Schlaf-Wach-

Rhythmus zusammen. Diese Periodik ist invers bei Patienten während der Nachtschichtphase ihres Berufes; verschiedene physische und psychische Erkrankungen, die mit Veränderungen des Schlaf-Wachrhythmus sowie mit ausgeprägten Schlafstörungen verbunden sind, gehen ebenfalls mit von der Norm abweichenden Blutdruckwerten einher (58).

Die "Weißkittelhypertonie" zeichnet sich durch eine erhöhte Blutdruckamplitude mit zeitlicher Koinzidenz während der Arztmessung aus. Das 24-Stunden-Blutdruckprofil zeigt normotone systolische wie auch diastolische Werte mit erhaltener Tag-Nacht-Periodik und einer normalen Nachtabsenkung (18),(10),(35).

Im Rahmen dynamischer, physischer Belastungssituationen kommt es zu einer beschleunigten Herzfrequenz aufgrund der verminderten vagalen Reize, zu einem Anstieg der Ventilation und zu einer Zunahme des venösen Rückstromes als Folge der sympathoadrenergen Vasokonstriktion. Bei Normalpersonen steigt bei antizipierter Belastung die kardiale Auswurfleistung bereits vor der Belastungssituation an. Die hämodynamische Leistungsfähigkeit hängt vor allem von der zur Verfügung stehenden Muskelmasse und deren Ausprägung ab. Die Zunahme der Herzleistung erfolgt dabei in der Frühphase über Nutzung der frequenzinduzierten Kontraktionszunahme (132), durch Nutzung des Frank-Starling-Mechanismus und generell über eine Erhöhung der Herzfrequenz (Spätphase). Mit zunehmender Belastung nimmt der Blutfluß in der Muskulatur zu; die Sauerstoffausschöpfung steigt mehr als um das dreifache, der periphere Gesamtwiderstand fällt, systolischer, mittlerer Blutdruck und die Pulsfrequenz steigen an. Mit ansteigender Belastungsintensität zeigt der indirekt gemessene diastolische Blutdruck eine Tendenz zum Abfall (116). Während der Ruhe-/Erholungsphase kehren die hämodynamischen Veränderungen innerhalb von wenigen Minuten wieder auf ihren Ausgangswert zurück. Dies ist vor allem Folge einer vagalen Reaktivierung, welche als Gegenregulation zu werten ist und bei Patienten mit trainierter Muskulatur in besonderem Masse ausgeprägt ist.

### 2.6.3. Cortisolbestimmung im Speichel

#### Analyseverfahren zur Bestimmung von Cortisolkonzentrationen

Zwei Methoden der Analyse von Cortisolkonzentrationen im Organismus haben sich in den letzten Jahren fest etabliert: Speichelcortisol-Bestimmung und die Analyse von

Cortisol im Serum. Zahlreiche Studien bestätigten mittlerweile den Vorteil einer Analyse von Cortisol im Speichel im Vergleich zur Serumcortisolbestimmung (1),(102),(107),(123).

Laut Kirschbaum (67) erschienen in den Jahren 1978 bis 1988 rund 120 Arbeiten in denen Cortisol in Saliva (Speichel) untersucht wurde.

In einer der neuesten Studien unterstreichen Aardal-Eriksson et al. 1998 (1) nochmals die valide Analyse von Cortisol im Speichel im Vergleich zur Bestimmung im Plasma. Bei der Durchführung verschiedener dynamischer Funktionsteste (Insulin-Toleranztest, CRH-Stimulationstest, ACTH-Stimulationstest) ergaben sich bei 42 von 45 Tests identische Ergebnisse für Speichel- und Plasmamessung. Darüberhinaus zeigten die Saliva-Cortisolmessungen am jeweiligen Testanfang darüberhinaus stärkere Cortisolanstiege im Vergleich zur Serumaanalyse. Salivacortisolbestimmungen scheinen daher sensitiver zu sein als Serumanalysen.

Die Verwendung von Salivaproben bietet außerdem eine weitaus einfachere und in der Analyse auch ökonomischere Variante der Cortisolbestimmung.

Folgende Zusammenfassung der Vorteile nach Kirschbaum (66) soll dies verdeutlichen:

- + die Probengewinnung erfolgt belastungsfrei, d.h. die Probengewinnung beeinflusst die Hormonwerte nicht (siehe auch eine vom selben Autor durchgeführte Studie, in welcher bereits die bevorstehende Blutentnahme für die Plasmabestimmung zu erhöhten Cortisolwerten geführt hatte!)
- + nur die ungebundene, biologisch aktive Hormonfraktion wird gemessen
- + es ist kein medizinisches Personal zur Probengewinnung erforderlich
- + Probanden/ Patienten können Proben auch selbständig gewinnen  
(laborunabhängige Feldstudien werden möglich)
- + Untersuchungen zur Cortisoldynamik sind einfacher durchführbar, da Proben in nahezu beliebig kurzen Zeitabständen gesammelt werden können
- + im Vergleich zur Plasmabestimmung treten bei einer Saliva-Cortisolmessung nur rund  
75 % der Kosten auf

Zu beachten bleibt lediglich, daß die in Saliva gemessenen absoluten Konzentrationen bis zu 50 % niedriger sind als im Blut - Meulenberg et al. 1987 (12).

In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren gibt Kirschbaum (66) mittlere Salivacortisolspiegel zu drei verschiedenen Tageszeitpunkten wie folgt an:

7-9 Uhr	14,32 +/- 9,1 nmol/l
15-17 Uhr	4,50 +/- 3,5 nmol/l
20-22 Uhr	1,96 +/- 1,7 nmol/l

Auch in der vorliegenden Studie wurden Speichelproben mittels der Salivette® (Sarstedt, Rommelsdorf) gewonnen. Eine 40 x 9 mm große Zellstoffrolle wird von der Versuchsperson zu verschiedenen Zeitpunkten des Testablaufs in den Mund genommen, bis zur vollständigen Durchnässung eingespeichelt und daraufhin sofort in die dafür vorgesehene, doppelte Plastikverpackung zurückgegeben.

Die Lagerung der Proben erfolgte in einem gewöhnlichen Kühlschrank bei Temperaturen um 10 °C; bis zur Versendung an das Analyselabor per Post wurden sie dort maximal zwei Wochen lang aufbewahrt.

Die in der Literatur diskutierten Fehlermöglichkeiten einer Lagerung der Speichelproben bei Raumtemperatur im Vergleich zu bei -20 °C eingefrorenen Proben kamen mittlerweile zu dem Ergebnis, daß kein signifikanter Unterschied in der Lagerungsform besteht. Clements et al. 1998 (20) geben dabei eine Korrelation von gefrorenen vs bei Raumtemperatur gelagerten Proben von  $r = 0,92$ ,  $p < 0.001$  an.

Einschränkend fand Kirschbaum 1991 (66) bei Raumtemperatur gelagerten Proben eine Tendenz zu abnehmenden Werten, was laut Meulenbergh et al. möglicherweise auf die Konversion von Cortisol durch das Enzym 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase zurückzuführen ist.

#### Zeitpunkte der Speichelentnahme während des Testablaufs

Wie Kirschbaum 1991 (66) in seinem Buch über Cortisolmessung im Speichel beschreibt, folgt die Ausschüttung von Cortisol nicht nach dem „Wasserhahnprinzip“, wird also von der Nebennierenrinde nicht kontinuierlich abgegeben, sondern pulsatil und einer zirkadianen Rhythmik entsprechend sezerniert.

Die tägliche Gesamtmenge an Cortisol wird dabei in 7-15 Sekretionsepisoden freigesetzt. Es zeigt sich dabei eine höhere Frequenz und Amplitude in den frühen Morgenstunden, welche zugleich eng an EEG-Phasen gebunden ist, die das Erwachen charakterisieren (89).

Laut Klinke/Silbernagel (72) tritt ein zusätzlicher Cortisol-peak in der Mittagszeit auf. Gegen Mitternacht werden hingegen die niedrigsten Cortisolkonzentrationen gemessen. Das Wissen um diese zirkadiane Rhythmik ist für die adäquate Analyse der endokrinen Funktionen sowie für einen optimalen Bestimmungszeitpunkt notwendig.

Exogene Einflüsse, wie Stress, Schlafdefizite und tagesrhythmische Veränderungen können diese Rhythmik nur sehr langsam beeinflussen (82).

Linden et. al. haben darüberhinaus (87) zeigen können, daß es wesentliche zeitliche Unterschiede einer Cortisolausschüttung relativ zum stressenden Ereignis gibt. Zum einen waren Cortisoleffekte in Labortests unter Anwesenheit der Untersucher sowie unter Verwendung mehrerer verschiedener und zudem für die Probanden wirklich stressender Testitems höher als in Abwesenheit des Untersuchungsteams. Die Unterschiede waren mit einem Verhältnis von 1:4 deutlich.

Darüberhinaus reduzierte sich die sezernierte und bestimmbare Cortisolmenge schon 30-40 Minuten nach Absolvierung eines Labortests. Um eine Erholungsphase mittels Cortisolwerten, also eine (fehlende) Anpassung eines Organismus an aktuelle Stressoren zu dokumentieren, sollten daher Messungen erst ab einer Stunde nach Testende vorgenommen werden

#### Nikotin, Alkohol, Nahrungsaufnahme

Das Rauchen handelsüblicher Zigaretten kann die Freisetzung von Cortisol beeinflussen und daher zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration führen - Kirschbaum 1993 (68).

Dem Konsum von Alkoholika wurde zwar bisher keine beeinflussende Funktion zugeschrieben, nachdem jedoch die in unserem Testaufbau verwendeten Versuche auf vollkommener geistiger Leistungsfähigkeit basieren, wurde von den Probanden der Verzicht des Alkoholkonsums bis 24 Stunden vor dem Test verlangt.

Eine der Salivacortisolbestimmung vorausgegangene Nahrungsaufnahme verändert nach Gibson 1999 (42) zwar durch damit einhergehende vermehrte Speichelsekretion nicht die Cortisolkonzentration im Speichel; es wird jedoch daraufhingewiesen, daß wegen einer möglichen Verunreinigung des Salivetten®-Wattestäbchens bis zu einer halben Stunde vor Versuchsbeginn keine Nahrung aufgenommen werden sollte - siehe auch Rosmond et al. 2000 (126).

### Medikamente

Zahlreiche Medikamente können Einfluß auf die Cortisolkonzentration im Speichel nehmen -Schurmeyer 1995 (131). Wie oben dargestellt kann jegliche Form von eingenommenen Glucocortikoiden (z.B.Inhalationssprays mit Dexamethason bei Asthmatikern) zu falsch hohen Werten an Cortisol führen. Sympathikus- und Parasympathikus beeinflussende Pharmaka wie beispielsweise  $\beta$ -Blocker können die Cortisolsekretion ebenfalls verändern. Ebenso wirken Schilddrüsenpräparate auf die Cortisolkonzentration.

Kontrazeptiva beeinflussen zwar die Plasmakonzentration von Cortisol, jedoch nicht diejenige in Saliva, wie Meulenberg et. al.1990 berichteten (107).

Unseren Versuchspersonen wurde darüberhinaus die Einnahme sämtlicher psychotrop wirkender, kardial wirksamer und sedierender Medikamente bis 24 Stunden vor Versuch verboten.

### Geschlechts-/ Altersunterschiede

Vor allem morgendliche Cortisolwerte unterliegen signifikanten Geschlechts-/ und Altersunterschieden. Wie Brandtstädter et al. 1991 (9) sowie Van Cauter et al. 1996 (146) belegten, weisen Frauen im Gegensatz zu Männern mit steigendem Lebensalter niedrigere Cortisolwerte auf.

Weiter fanden Kirschbaum et al 1992 (70) im Rahmen einer Laborstresstestung bei Männern die 1,5-2 fache Menge an Saliva-Cortisol im Vergleich zu den getesteten Frauen - siehe auch Kudielka Birgit, 1998 (76).

### Persönlichkeitsunterschiede

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß hinsichtlich physischer/ psychischer Belastungssituationen eine individuell unterschiedliche Cortisolantwort resultiert - Rief 1998 (125).

Die Cortisolreaktion wurde mehrmals als spezifischer Indikator von Belastungsreaktionen verifiziert. Desweiteren wird die Cortisolausschüttung vielmehr durch die individuelle Verarbeitung der belastenden Situation und nicht vorrangig von der Art des Belastungsreizes beeinflusst.

Es zeigte sich, daß Männer, die sich als „Repressor“ sowie Frauen, welche sich als „Sensitizer“ in einem Fragebogen schilderten signifikant höhere Cortisolreaktionen hatten als die Personen der beiden anderen Gruppen.

zirkadiane Rhythmik/Tageseinflüsse:

Wie bereits erläutert, unterliegt die Cortisolausschüttung tageszeitlichen Schwankungen.

Die von uns gewählten Meßzeitpunkte ab 14 und ab 16 Uhr scheinen jedoch einem, dem Stand der Forschung folgendem, dem mittleren Cortisolwert des Tages entsprechenden und damit relativ konstantem Wert nahezukommen.

Physische wie psychische Belastungsfaktoren der Versuchspersonen am Testtag konnten jedoch von Seiten der Untersucher nicht minimiert werden. Wie oben erläutert resultieren Cortisolunterschiede der Probanden auch vornehmlich aus individuellen Persönlichkeitseigenschaften und unterliegen demnach schwerlich einer äußeren Standardisierung

Speichel-Cortisol-Analyse - nach Roy 1998 (127), siehe auch Dressendorfer et al. 1992 (28)

Die Speichelcortisolbestimmung ist eine relativ nicht-invasive Methode der Bestimmung ungebundenen Cortisols: Kirschbaum und Hellhammer konnten 1989 (67) nachweisen, daß eine hohe Korrelation mit der ungebundenen, im Blut zirkulierenden Fraktion besteht ( $r=0,54$  bis  $r=0,97$ ). Die Speichelanalyse erweist sich daher als reliable und zuverlässige Methode der Bestimmung von Cortisolsantworten auf Stress.

Nach Zentrifugation der Wattestäbchen mit 2400 U/min. bei 4° C erhält man zwischen 0,5 und 2 ml Speichel. Diese Proben werden bei -20 °C aufbewahrt.. Zur Analyse selbst wird ein Biotinstreptavidin Immunoassay mit zeitabhängiger, fluorometrischer Endpunktbestimmung benützt (28). Dressendorfer et al. demonstrierten eine niedrige Variabilität, sowohl innerhalb als auch zwischen den Assays (5 % und 8 %). Darüberhinaus zeigte der Assay eine gute Übereinstimmung mit herkömmlichen Immunoassays ( $r = 0,97$ , Regression = 0,79, Bias = 1,07 nmol) sowie mit dem enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in der Version der kalorimetrischen Endpunktbestimmung des Assays ( $r = 0,95$ , Regression = 0,96, positiver Bias für den ELISA von 1,86 nmol).

Die Mikrotiterplatten werden mit einem Affinitäts-gereinigten Schweine-anti-Hasen Immunglobulin G (100 ng pro Bohrloch in 50 mmol Natriumphosphat, pH=9,6) befüllt. Die Mikrotiterplatten werden daraufhin dreimal im Reinigungsbad gewaschen..

Folgende Aliquots werden daraufhin in jedes Bohrloch gegeben: 50  $\mu$ l des Cortisol-Biotin Konjugats (20 pg/Loch); 100  $\mu$ l des Hasen-anti-C3-CMO Antiserums 1:50000 verdünnt in Assay-puffer (50 mmol Tris-HCl, 150 mmol Natriumchlorid-Gammaglobulin, 0,02% Tween 40, 0,02% Natriumsäure, pH=7,7). Die Platten werden für eine Stunde auf einem Horizontal-Platten-Schwenker bei Raumtemperatur inkubiert und danach dreimal ausgewaschen. Für die Endpunktbestimmung werden 20 ng Streptavidin-Europium Konjugat in 200  $\mu$ l Assay-Puffer jedem Bohrloch zugegeben. Daraufhin werden die Platten wiederum für 30 Minuten auf dem Horizontal-Schwenker inkubiert. Es folgt ein sechsmaliges Auswaschen. Nach dem Waschvorgang wird eine Verstärkerlösung zugegeben, die das Streptavidin-Europium Konjugat in einen stärker-fluoreszierenden Komplex konvertiert. Daraufhin wird die TR-FIA- Messung unter Benutzung eines 1232 DELFIA-Fluorometers durchgeführt.

### Vollständigkeit

Im Rahmen der psychophysiologischen Stresstestung wurden an insgesamt 56 Personen zu jeweils 5 verschiedenen Zeitpunkten Speichelproben zur Cortisolanalyse gewonnen. Tabelle 2.5. gibt einen Überblick zur Vollständigkeit.

Tab. 2.5: *Fehlende Cortisol-Speichelproben bei RVOT-Patienten (n=28) und Kontrollen (n=28)*

Total n= 280				
	<u>Patienten</u>		<u>Kontrollen</u>	
	n	%	n	%
Soll	140	100	140	100
Ist	110	78	132	94
<hr/>				
Cortisol				
1	23	82,1	28	100
2	19	67,9	26	92,9
3	21	75	26	92,9
4	23	82,1	26	92,9
5	24	85,7	26	92,9

Von insgesamt 280 gewonnenen Speichelproben konnten 242 (86 %) korrekt analysiert werden. Die 38 fehlerhaften Proben begründeten sich durch eine mangelhafte Einspeichelung von Seiten der Probanden.

Wie sich im Rahmen der Vollständigkeitsanalyse zeigte, war die Quote der gültigen Cortisolmessungen gegen Ende der Untersuchung höher: bei den nach Abschluß der Patientenmessungen (110 von 140 Proben, entspricht 78 %) erfolgten Kontrolluntersuchungen war bei 132 von 140 (94 %) Speichelproben eine korrekte Analyse möglich.

Unter Verwendung eines Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors ergaben sich für Patienten und Kontrollen insgesamt, sowie für die Gruppe der Patienten und Kontrollen getrennt jeweils normal verteilte Werte. Eine durchgeführte Analyse des Geschlechts in den jeweiligen Gruppen zeigte ebenso eine eingipflige Verteilung der Cortisolwerte.

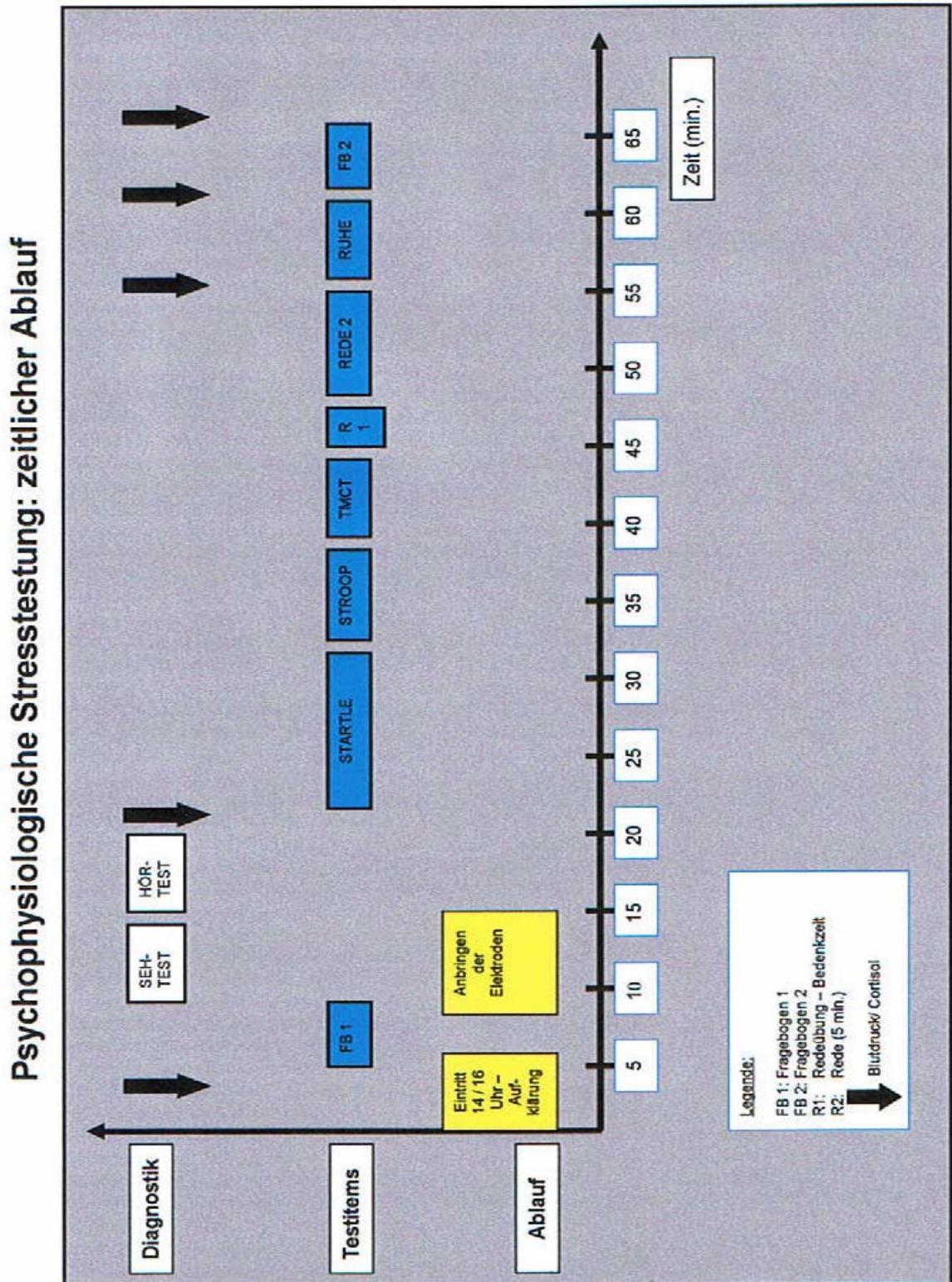
## 2.7. Versuchsablauf<sup>1</sup>

Der auf nachfolgender Seite abgebildete Ablaufplan wurde für jeden getesteten Probanden einheitlich angewandt.

---

<sup>1</sup> Ein herausnehmbares Exemplar des Ablaufplanes findet sich im Anhang !

Abb. 2.5: Ablaufplan für das angewandte Stressprotokoll der psychophysiologischen Untersuchung von RVOT-Patienten und Kontrollen



Nach Eintritt des Patienten/ der Kontrollperson um 14 bzw. 16 Uhr erfolgte der Versuchsablauf nach einem streng standardisierten, ca. 1,5 Stunden dauernden Programm. Nach einer kurzen Begrüßung wurde der Versuchsperson zunächst die Funktion und Handhabung der Speichelprobengewinnung erklärt und die erste von insgesamt fünf Speichelproben gewonnen. In dem Zeitraum der 2-3 minütigen Einspeichelung der Watterolle wurde der Versuchsperson der Testablauf genau erläutert und Raum für etwaige Fragen gegeben. Danach erfolgte die zur Untersuchung zustimmende Unterschrift der Probanden auf einem Einwilligungsbogen. Auf die Nicht-Invasivität der einzelnen Versuchsteile sowie die Bedenkenlosigkeit hinsichtlich einer gesundheitlichen Gefährdung wurde hingewiesen.

Während einer ersten Blutdruckmessung am rechten Oberarm im Sitzen, erfolgte die Überprüfung der anamnestischen Daten sowie eine Kontrolle der brieflich und telefonisch mitgeteilten Teilnahmebedingungen. Während der Patient den ersten Teil der Fragebögen schriftlich beantwortete, wurden die Testitems des Stressprotokolls vorbereitet.

Nach Beendigung des Fragebogens wurde die Versuchsperson aufgefordert, auf einem speziellen Liegestuhl („Bioswing“®) der Firma Medica, welcher als Sonderanfertigung für die Anwendung von Biofeedback-Sitzungen konzipiert wurde, Platz zu nehmen. Nach bequemer Einstellung der Liegeposition (halb-sitzend, Oberkörperhochlage 60°) erfolgte eine grob orientierende Feststellung der Sehfähigkeit mittels einer Visustestkarte der Firma G. Rodenstock (Leseprobe; Art.Nr. 144038), bei der die Versuchsperson aus 40 cm Entfernung Texte in verschiedenen Schriftgrößen lesen mußte; die einzelnen Schriftgrößen können dabei einem angenäherten Visus zugewiesen werden. Darüberhinaus wurde eine Überprüfung des Farbsehens anhand von verschiedenen Farbtafeln nach Ishihara (pseudoisochromatische Testtafeln zur Diagnose der Farbenfehlsichtigkeit) vorgenommen. Beide Tests waren notwendig, um ein optimales Erkennen der Ziffern und Wörter des Trier-Rechentests und des STROOP-Tests zu gewährleisten. Brillenträger (auch Lesebrillenträger) wurden dabei aufgefordert, ihre Brille während des gesamten Versuchsablaufes zu tragen.

## 2.8. Statistische Analysemethoden

Nach Überprüfung des gesamten Datensatzes auf Validität, mögliche systematische Fehlerquellen und Artefakte wurden zur statistischen Analyse folgende Testverfahren angewandt:

- + Kolmogorov-Smirnoff- Anpassungstest: als nicht-parametrischer Test mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors zur Bestimmung der Normalverteilung. Eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung war bei p-Werten kleiner 0,05 gegeben; nicht signifikante Werte mit  $p > 0,05$ , welche einer Normalverteilung unterlagen, wurden im Rahmen weiterer parametrischer Analyseverfahren statistisch analysiert (s.u.).
- + Chi-Quadrat-Test: angewandt bei Häufigkeitsanalysen, um einen Zusammenhang zwischen zwei und mehr Variablen zu beschreiben
- + univariate Varianzanalyse mit Meßwiederholung (ANOVA): wurde für die Analyse von Cortisol und Blutdruck über die Meßzeitpunkte 1-5 angewandt. In einem Mauchly-Test auf Sphärizität wurde für die Innersubjektfaktoren Zeit (fünf Meßpunkte), Geschlecht und Alter der Effekt durch Angabe eines p-Wertes bestimmt. Für  $p > 0,05$  wurde die Sphärizität angenommen, bei Werten kleiner 0,05 die Signifikanz im Rahmen des Greenhouse-Geisser Tests bestimmt.
- + einfaktorielle ANOVA: entspricht in der Anwendung zur Bestimmung des Unterschiedes zweier Werte wie z.B. von Cortisol oder Blutdruck zu zwei unterschiedlichen Meßzeitpunkten (Stress vs Ruhephase) einem einfachen t-Test für unverbundene Stichproben.
- + Pearson'scher Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient: zur Analyse von Korrelationen nominalskalierten Variablen wie Alter und Selbstbeurteilungsskala
- + Spearman'scher Korrelationskoeffizient: für die Analyse von Korrelationen dichotomer Variablen wie Geschlecht

Aussagen, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,05$  behaftet sind, wurden signifikant genannt. Desweiteren folgten die Signifikanzangaben nach folgendem Schema auf Seite 63:

<u>Irrtumswahrscheinlichkeit</u>	<u>Bedeutung</u>	<u>Symbolisierung</u>
$p > 0,05$	nicht signifikant	ns
$p \leq 0,05$	signifikant	*
$p \leq 0,01$	sehr signifikant	**
$p \leq 0,001$	höchst signifikant	***

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung von Indexpatienten und Kontrollen

Insgesamt hatten sich 28 Patienten (53 % des ursprünglichen Patientenkollektivs) der Streßtestung unterzogen. Da den 28 Indexpatienten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlußkriterien alters- und geschlechtsidentische Kontrollpersonen gegenübergestellt wurden ergaben sich für beide Gruppen jeweils 28 Personen mit identischer Verteilung ("matched-pairs"), wobei 12 männliche (42,9 %) und 16 weibliche (57,1 %) Personen eine Gruppe bildeten.

Tab. 3.6: *Geschlechtsverteilung der Indexpatienten (n=28)*

<b>Indexpatienten</b>	Anzahl	Prozent
weiblich	16	57,1
männlich	12	42,9
gesamt	28	100,0

Tab. 3.7: *Altersverteilung der Indexpatienten (n=28)*

<b>Alter</b>	in Jahren
Mittelwert	48,93
Standardabweichung	11,69
Minimum	25
Maximum	67

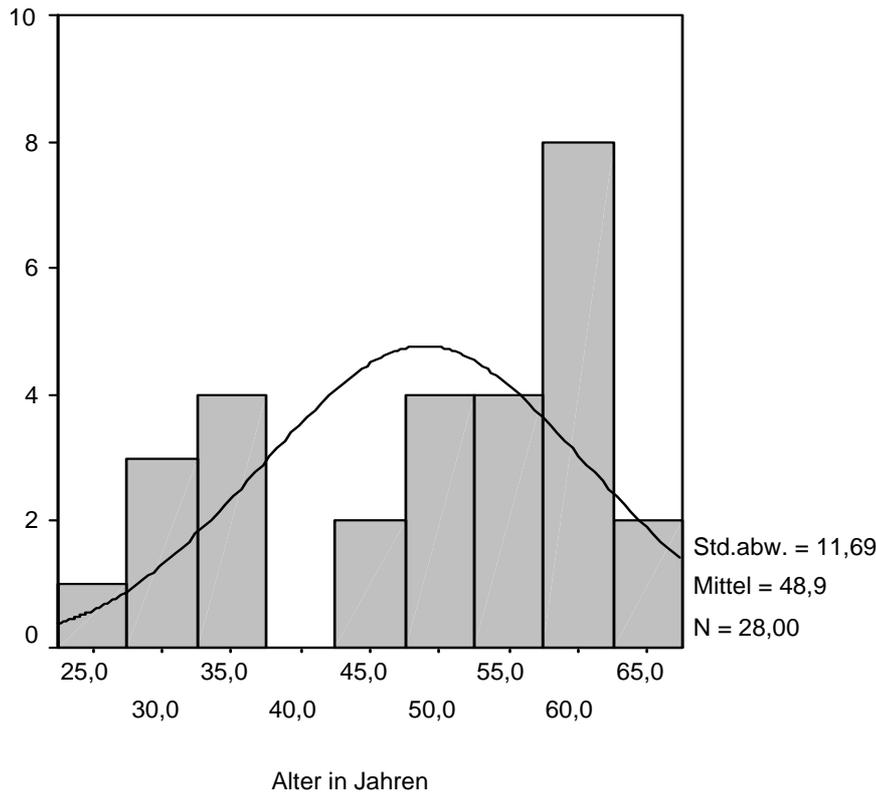


Abb. 3.6: Histogramm der Altersverteilung (Indexpatienten)

### 3.2. Soziodemographische Daten

In der Gruppe der Patienten waren mehr Personen verheiratet (71,4 %) als ledig (14,3 %), was in etwa dem Familienstand der Kontrollpersonen entsprach (64,3 % verheiratet, 32,1 % ledig). Kinder besaßen 57 % der Patienten und 64 % der Kontrollpersonen.

Bei Betrachtung der schulischen Ausbildung dominierten in der Patientengruppe Hauptschule bzw. mittlere Reife (67,8 %), währenddessen die Kontrollgruppe nur in 46 % der Fälle einen derartigen Schulabschluß besaß. Einen Abitur-/Hochschulabschluß besaßen hingegen 50 % der Kontrollpersonen und lediglich 25 % der Indexpatienten.

Hinsichtlich der Berufstätigkeit zeigte sich bei Voll- und Teilzeitarbeit, sowie einer Hausfrau/-mann-Tätigkeit kein wesentlicher Unterschied. Einzig der Rentenstatus aus gesundheitlichen Gründen war bei den RVOT-Patienten mit 14,3 % gegenüber der Kontrollgruppe (0 %) erhöht.

Die soziodemographischen Daten werden in folgender Tabelle auf Seite 66 wiedergegeben:

Tab. 3.8: *soziodemographische Daten der Indexpatienten und Kontrollen*

soziodemographische Daten		Patienten (n=28)		Kontrollen (n=28)	
		n	%	n	%
Geschlecht	männlich	12	42,9	12	42,9
	weiblich	16	57,1	16	57,1
Alter	MW	48,93		49,93	
	Min	25		24	
	Max	67		69	
Zivilstand	verheiratet	20	71,4	18	64,3
	ledig	4	14,3	9	32,1
	geschieden	2	7,1	1	3,6
	verwitwet	1	3,6	0	0
Kinder	Partner	1	3,6	0	0
	keine	12	42,9	10	35,7
	ein Kind	5	17,9	9	32,1
	zwei Kinder	9	32,1	6	21,4
Beruf	> 2 Kinder	2	7,1	3	10,7
	Vollzeit	11	39,3	12	42,9
	Teilzeit	8	28,6	10	35,7
	Hausfrau/-mann	3	10,7	2	7,1
	Ausbildung/Umschulung	1	3,6	0	0
	Altersrente	1	3,6	3	10,7
	Rente gesundheitlich	4	14,3	0	0
Schulbildung	arbeitslos	0	0	1	3,6
	kein Abschluß	1	3,6	0	0
	Grundschule	1	3,6	1	3,6
	Hauptschule	12	42,9	7	25
	Mittlere Reife	7	25	6	21,4
	(Fach-) Abitur	1	3,6	3	10,7
	Hochschule	6	21,4	11	39,3

### 3.3. Medizinisch-anamnestische Daten

Da als Eingangskriterium für Kontrollpersonen körperliche und psychische Gesundheit Voraussetzung war, wird im Folgenden nur auf die Indexpatienten eingegangen:

Bei 24 Patienten (85,7 %) war eine Ablation durchgeführt worden, die in 16 Fällen (66,6 %) erfolgreich, bei 8 Patienten (33,3 %) jedoch ohne Erfolg blieb.

Insgesamt 15 Patienten (54 %) wiesen kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Diese Diagnosen wurden den Patientenakten des Deutschen Herzzentrums entnommen.

Die standardisierte Diagnosefindung der dort tätigen Aufnahmeärzte orientierte sich an folgenden Diagnosekriterien und Laborparametern:

+ arterielle Hypertonie bei Werten >140/90 mmHg (laut WHO liegt eine arterielle Hypertonie dann vor, wenn bei dreimaliger punktueller Messung an

- verschiedenen Tagen zu jeweils gleicher Tageszeit innerhalb von 2 Wochen in sitzender Körperhaltung und nach 15 min. Ruhe reproduzierbar systolische Werte über 140 mmHg und diastolische Werte über 90 mmHg gemessen werden) (47)
- + Hyperlipidämie bei erhöhten Triglyzeriden und Cholesterin (Hypertriglyzeridämie >180 mg/dl)
  - + Hypercholesterinämie >200 mg/dl
  - + Adipositas bei BMI >25 kg/m<sup>2</sup>
  - + Nikotinabusus nach ICD-10

Als nicht-kardiale Begleiterkrankungen konnten bei 9 der Patienten (32,1 %) eine euthyreote Struma, bei jeweils 2 Patienten (7,1 %) ein stattgehabter Hörsturz bzw. rezidivierende Rücken-/Gelenksbeschwerden diagnostiziert werden.

Eine regelmäßige Einnahme von Medikamenten konnte bei 23 von 28 (82,1 %) Patienten dokumentiert werden. Am häufigsten waren dies  $\beta$ -Blocker (23,1 %), Antiarrhythmika (13 %) und Schilddrüsenhormone (13 %).

Einen tabellarischen Überblick der medizinisch-anamnestischen Daten gibt Tabelle 3.9 auf folgender Seite.

Tab. 3.9: *medizinisch-anamnestische Daten der Indexpatienten*

medizinisch anamnestische Daten <sup>i</sup>		Patienten (n=28)	
		n	%
kardiale Risikofaktoren	arterielle Hypertonie	20	71,4
	Hyperlipidämie	8	28,6
	Adipositas	12	42,9
	Nikotin	7	25
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Myokardinfarkt	1	3,6
	Angina pectoris	2	7,1
	koronare Herzkrankheit	2	7,1
	reduzierte LV-Funktion	3	10,7
	Kardiomyopathie	2	7,1
	Extrasystolie (Lown I/II)	16	57,1
	anhaltende Tachykardien	4	14,3
	paroxysmale Tachykardien	23	82,1
	paroxysmales Vorhofflimmern	1	3,6
	AVNRT	3	10,7
	Herzvitium	2	7,1
	Palpitationen	4	14,3
	Synkope	4	14,3
	Schwindel	1	3,6
	Z.n. Reanimation	1	3,6
	Ablation	durchgeführt	24
davon erfolgreich		16	66,6
davon erfolglos		8	33,3
Medikamente <sup>ii</sup>	keine	5	17,9
	regelmäßig	23	82,1
	β-Rezeptorenblocker	13	46,4
	Antiarrhythmika	7	25
	ACE-Hemmer	2	7,1
	Nitrate	1	3,6
	SD-Hormone	5	17,9
	Lithium	1	3,6
	Sonstige	4	14,3

<sup>i</sup> Mehrfachnennungen möglich

<sup>ii</sup> Kombinationen unter den Substanzgruppen und dadurch Mehrfachnennungen möglich

### 3.4. Psychodiagnostische Daten

#### 3.4.1. RVOT-Fragebögen

Gefragt wurde jeweils nach Häufigkeit und subjektivem Schweregrad der Symptome. Es zeigte sich, daß 17 der 28 Patienten (61%) kardial assoziierte Beschwerden aufwiesen (Kontrollen 21%). Am häufigsten wurden dabei in beiden Gruppen innere Unruhe (Patienten 39%, Kontrollen 14%) sowie Belastungs- und Ruheschwindel

(Patienten 29%, Kontrollen 7%) angegeben. Darüberhinaus erlebten RVOT-Patienten diese Beschwerden deutlich häufiger und empfanden diese auch als belastender.

Tab. 3.10: *aktuelle Beschwerden bei Indexpatienten und Kontrollen<sup>2</sup>, Teil 1 von 3*

aktuelle Beschwerden (1)		Patienten (n=28)		Kontrollen (n=28)		p-Wert	
		n	%	n	%		
Aktuelle Beschwerden vorhanden	ja	17	60,7	6	21,4	0,181	
	nein	11	39,3	22	78,6		
Herzstolpern***	ja	7	25	1	3,6	< 0,001	
	Frequenz	1x/Mo	0	0	1		3,6
		1x/Wo	2	7,1	0		0
		> 1x/Wo	2	7,1	0		0
		täglich	2	7,1	0		0
		bei Belastung	1	3,6	0		0
		Belastungsgrad					
	keine	21	75	27	96,4		
	schwach	2	7,1	1	3,6		
	mittel	3	10,7	0	0		
stark	2	7,1	0	0			
Herzrasen***	ja	11	39,3	0	0	< 0,001	
	Frequenz	1x/Mo	2	7,1	0		0
		1x/Wo	3	10,7	0		0
		> 1x/Wo	4	14,3	0		0
		täglich	1	3,6	0		0
		bei Belastung	1	3,6	0		0
		Belastungsgrad					
	keine	17	60,7	0	0		
	schwach	1	3,6	0	0		
	mittel	5	17,9	0	0		
stark	5	17,9	0	0			
Herzklopfen***	ja	11	39,3	3	10,7	< 0,001	
	Frequenz	1x/Mo	2	7,1	3		10,7
		1x/Wo	4	14,3	0		0
		> 1x/Wo	2	7,1	0		0
		täglich	2	7,1	0		0
		bei Belastung	1	3,6	0		0
		Belastungsgrad					
	keine	17	60,7	26	92,2		
	schwach	1	3,6	1	3,6		
	mittel	5	17,9	0	0		
stark	5	17,9	1	3,6			

<sup>2</sup> p-Werte durch Chi-Quadrat-Test ermittelt

Tab. 3.11: *aktuelle Beschwerden Indexpatienten/Kontrollen<sup>3</sup>, Teil 2 von 3*

Aktuelle Beschwerden (2)		Patienten		Kontrollen		p-Wert	
		(n=28)		(n=28)			
		n	%	n	%		
Aktuelle Beschwerden vorhanden	ja	17	60,7	6	21,4	0,181	
	nein	11	39,3	22	78,6		
Atemnot***	ja	8	28,6	0	0	< 0,001	
	Frequenz	1x/Mo	2	7,1	0		0
		1x/Wo	4	14,3	0		0
		> 1x/Wo	1	3,6	0		0
		taglich	1	3,6	0		0
		bei Belastung	0	0	0		0
	Belastungsgrad						< 0,001
		keine	20	71,4	0		
schwach		3	10,7	0	0		
mittel		5	17,9	0	0		
innere Unruhe***	ja	11	39,3	4	14,3	< 0,001	
	Frequenz	1x/Mo	3	10,7	4		14,3
		1x/Wo	3	10,7	0		0
		> 1x/Wo	2	7,1	0		0
		taglich	3	10,7	0		0
		bei Belastung	0	0	0		0
	Belastungsgrad						< 0,001
		keine	17	60,7	24		
schwach		2	7,1	2	7,1		
mittel		6	21,4	2	7,1		
Belastungsschwindel***	ja	4	14,3	1	3,6	< 0,001	
	Frequenz	1x/Mo	3	10,7	1		3,6
		1x/Wo	0	0	0		0
		> 1x/Wo	1	3,6	0		0
		taglich	0	0	0		0
		bei Belastung	0	0	0		0
	Belastungsgrad						< 0,001
		keine	24	85,7	27		
schwach		2	7,1	1	3,6		
mittel		2	7,1	0	0		
	stark			0	0		

<sup>3</sup> p-Werte durch Chi-Quadrat-Test ermittelt

Tab. 3.12: *aktuelle Beschwerden Indexpatienten/Kontrollen<sup>4</sup>, Teil 3 von 3*

aktuelle Beschwerden (3)		Patienten (n=28)		Kontrollen (n=28)		p-Wert	
		n	%	n	%		
Aktuelle Beschwerden vorhanden	ja	17	60,7	6	21,4	0,181	
	nein	11	39,3	22	78,6		
Aussetzer***	Frequenz	ja	5	17,9	0	0	< 0,001
		1x/Mo	0	0	0	0	
		1x/Wo	0	0	0	0	
		> 1x/Wo	1	3,6	0	0	
		taglich	3	10,7	0	0	
		bei Belastung	1	3,6	0	0	
	Belastungsgrad	keine	23	82,1	0	0	< 0,001
		schwach	2	7,1	0	0	
		mittel	0	0	0	0	
		stark	3	10,7	0	0	
Ruheschwindel	Frequenz	ja	4	14,3	1	3,6	< 0,001
		1x/Mo	4	14,3	1	3,6	
		1x/Wo	0	0	0	0	
		> 1x/Wo	0	0	0	0	
		taglich	0	0	0	0	
		bei Belastung	0	0	0	0	
	Belastungsgrad	keine	24	85,7	27	96,4	< 0,001
		schwach	1	3,6	0	0	
		mittel	1	3,6	1	3,6	
		stark	2	7,1	0	0	
Brustenge	Frequenz	ja	1	3,6	0	0	< 0,001
		1x/Mo	1	3,6	0	0	
		1x/Wo	0	0	0	0	
		> 1x/Wo	0	0	0	0	
		taglich	0	0	0	0	
		bei Belastung	0	0	0	0	
	Belastungsgrad	keine	22	78,6	0	0	< 0,001
		schwach	1	3,6	0	0	
		mittel	0	0	0	0	
		stark	0	0	0	0	

<sup>4</sup> p-Werte durch Chi-Quadrat-Test ermittelt

### 3.4.2. Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS)

Wie sich nach Durchführung des Trierer Inventars zur Erfassung chronischen Stresses herausstellte, unterscheiden sich Indexpatienten hinsichtlich chronischem Stress nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Tab. 3.13: *Ergebnisse zu chronischem Stress bei Indexpatienten (n=28) und Kontrollgruppe (n=28), erhoben durch das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress*<sup>56</sup>

Items	Patienten (n= 28)									
	TICS						Männer (12)		Frauen (16)	
	n	MW	Min	Max	SD	SEM	n	MW	n	MW
Arbeitsüberlastung	28	19,65	8	32	7,97	1,51	12	15,58	16	22,7
Arbeitsunzufriedenheit	28	12,82	6	19	2,82	0,53	12	12,75	16	12,88
soziale Belastung	28	13,14	6	21	3,68	0,7	12	11,25	16	14,56
Mangel an soz. Anerkennung	28	22,39	16	28	2,86	0,54	12	21,25	16	23,25
Sorgen	28	13,71	6	23	4,18	0,79	12	11,58	16	15,31
belastende Erinnerungen	28	12,84	6	24	4,81	0,91	12	10,92	16	14,28
Summe T5/T6	28	26,55	12	44	8,4	1,59	12	22,5	16	29,59
	Kontrollen (n=28)									
	TICS						Männer (12)		Frauen (16)	
	n	MW	Min	Max	SD	SEM	n	MW	n	MW
Arbeitsüberlastung	28	18,43	8	31	5,78	1,09	12	16,67	16	19,75
Arbeitsunzufriedenheit	28	13,32	5	17	2,4	0,45	12	12,58	16	13,88
soziale Belastung	28	13,43	8	18	2,64	0,5	12	12,92	16	13,81
Mangel an soz. Anerkennung	28	22,54	15	27	2,47	0,47	12	22,17	16	22,81
Sorgen	28	13,43	6	20	3,02	0,57	12	12,83	16	13,8
belastende Erinnerungen	28	12,14	6	21	3,56	0,67	12	10,25	16	13,56
Summe T5/T6	28	25,57	12	39	5,92	1,12	12	23,08	16	27,44
	<u>p-Wert</u>		<u>F-Wert</u>							
Arbeitsüberlastung	0,515		0,43							
Arbeitsunzufriedenheit	0,478		0,511							
soziale Belastung	0,74		0,111							
Mangel an soz. Anerkennung	0,842		0,4							
Sorgen	0,771		0,086							
belastende Erinnerungen	0,542		0,376							
Summe T5/T6	0,617		0,254							

<sup>5</sup> p-Werte durch t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt

<sup>6</sup> Normalverteilung war durch Testung mit Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest gegeben.

### 3.4.3. Visuelle Analogskala zur Selbstbeurteilung der Stressbelastung

Die Indexpatienten gaben nach Ende der Stresstestung eine höhere subjektive Stressbelastung während der Untersuchung an, unterscheiden sich jedoch nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Der mögliche Maximalwert von 100, welcher der grösst möglichen Stressbelastung entspricht wurde von keiner der untersuchten Personen angegeben. Die detaillierten Ergebnisse werden in Tabelle 3.14 wiedergegeben und spiegeln sich in der Abbildung 3.7 auf Seite 74 wieder.

Tab. 3.14: *Ergebnisse der Stressbelastung bei Indexpatienten (n=28) und Kontrollen (n=28), stratifiziert nach Geschlecht*

	Total							p-Wert	F-Wert
	n	%	MW	Min	Max	SD	SEM		
Patienten	28	100	12,6	0	50	13,7	2,59	0,386	0,765
Kontrollen	28	100	9,5	0	38	12,6	2,38		
	Männer			Frauen					
	n	%	MW	n	%	MW			
Patienten	12	43	6,83	16	57	16,88			
Kontrollen	12	43	8,92	16	57	9,94			

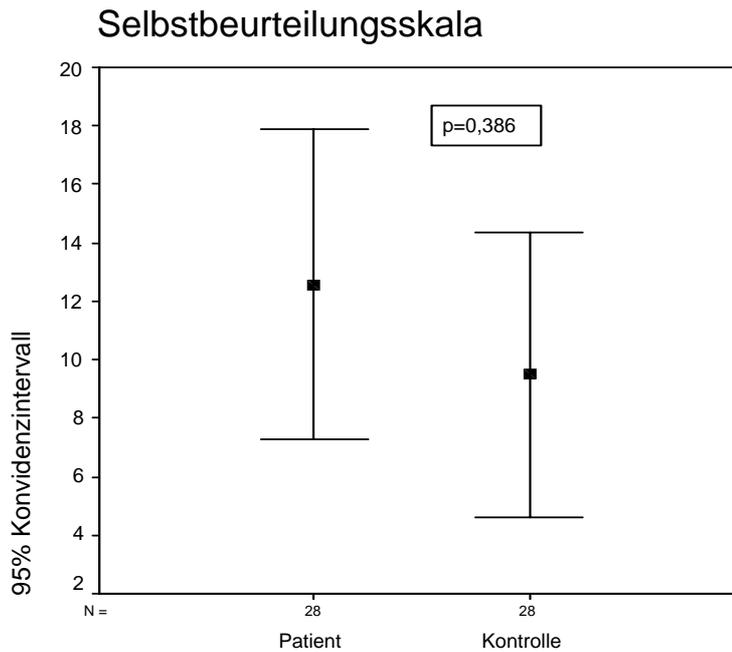


Abb. 3.7: Selbstbeurteilungsskala zur subjektiven Stressbelastung bei Patienten (n=28) und Kontrollen (n=28)

Bei der Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen hinsichtlich ihrer subjektiven Stressbelastung während der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass weibliche Indexpatientinnen die Stresstestung mit  $p=0,053$  signifikant belastender empfanden. Innerhalb der Kontrollgruppe konnten jedoch keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen gefunden werden.

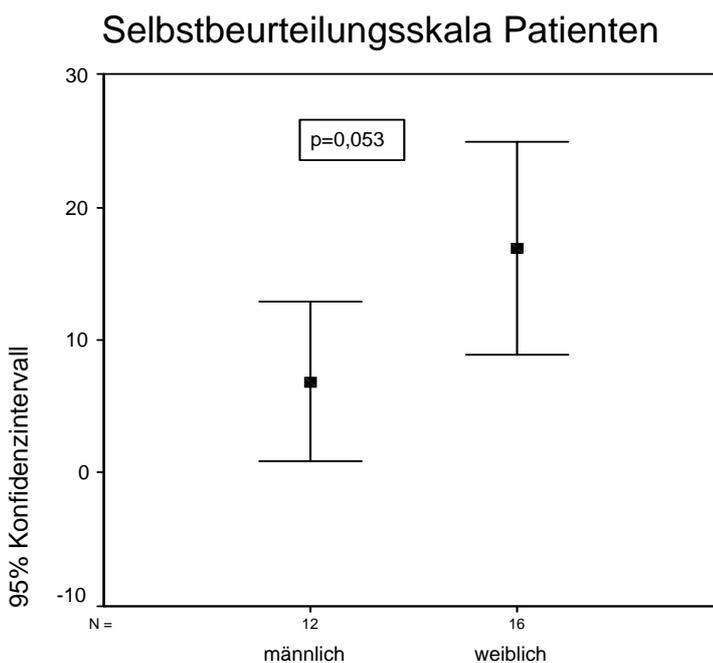


Abb. 3.8: *Selbstbeurteilungsskala der Patienten mit geschlechtsspezifischem Unterschied*

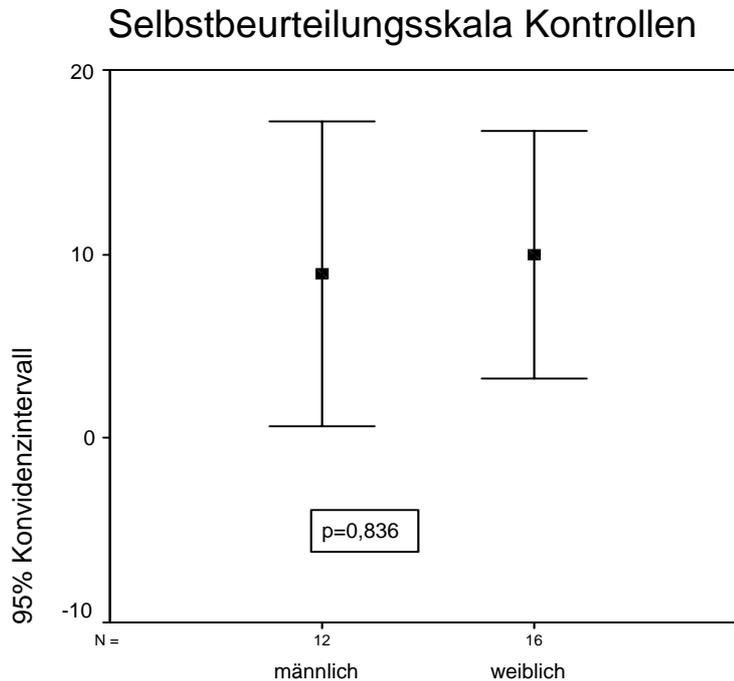


Abb. 3.9: *Selbstbeurteilungsskala der Kontrollen ohne geschlechtsspezifische Unterschiede*

### 3.5. Psychophysiologische Daten

#### 3.5.1. Cortisol im Speichel

Unter Verwendung eines Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors ergaben sich für Patienten und Kontrollen insgesamt, sowie für die Gruppe der Patienten und Kontrollen getrennt jeweils normal verteilte Werte. Eine durchgeführte Analyse des Geschlechts in den jeweiligen Gruppen zeigte ebenso Normalverteilung der Cortisolwerte.

#### Cortisolwerte der Indexpatienten:

Innerhalb der Gruppe der Indexpatienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Veränderungen der Cortisolwerte über die Zeitpunkte 1-5; auch unter Zuhilfenahme des Faktors Geschlecht und Alter ergaben sich keine signifikanten Änderungen.

Tab. 3.15: Ergebnisse der Cortisolwerte zu den Messzeitpunkten 1-5 in der RVOT-Untersuchungsgruppe (n=28), stratifiziert nach Geschlecht<sup>7</sup>

Patienten															
Cortisol	Total (28)							Männer (12)			Frauen (16)			p-Wert	F-Wert
	n	%	MW	Min	Max	SD	SEM	n	%	MW	n	%	MW		
1	23	82,1	1,85	0,1	6,4	1,54	0,321	11	39,3	1,73	12	42,9	1,97	0,719	0,133
2	19	67,9	1,67	0,1	4,6	1,31	0,3	9	32,1	1,49	10	35,7	1,83	0,311	0,584
3	21	75	2,58	0,2	10,4	2,39	0,521	9	32,1	3,04	12	42,9	2,23	0,455	0,581
4	23	82,1	2,88	0,2	8,6	2,39	0,499	10	35,7	3,11	13	46,4	2,7	0,694	0,16
5	24	85,7	2,39	0,6	10	2,2	0,448	11	39,3	2,81	13	46,4	2,03	0,399	0,74

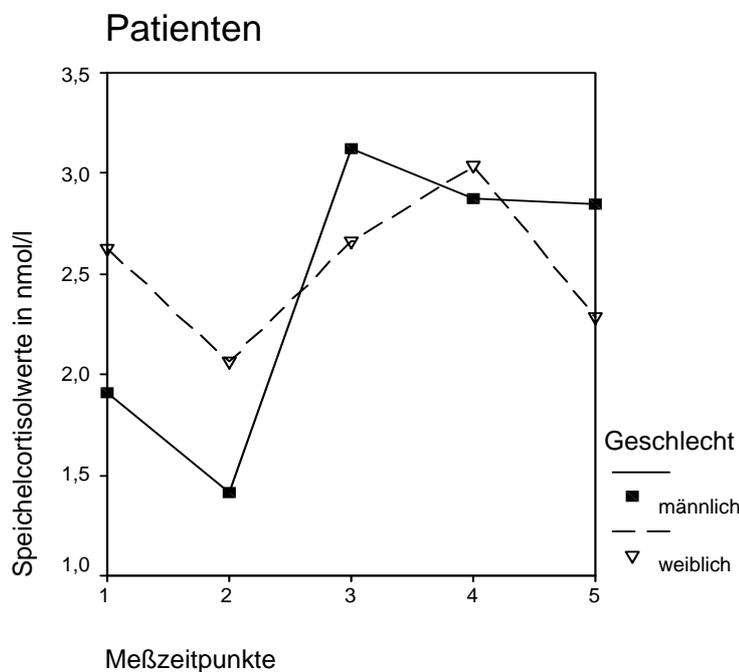


Abb. 3.10: Änderungen der Speichel-Cortisolwerte bei Männern (n=12) und Frauen (n=16) der RVOT-Patienten (n=28) über die Messzeitpunkte 1-5<sup>8</sup>

Bei einem Vergleich von Basalwert Cortisol 1 mit dem am Schluß der Untersuchung gewonnenen Cortisol 5 (Ende der Ruhephase), welches durch die Latenz des

<sup>7</sup> Berechnung des p-Wertes anhand einer ANOVA mit Meßwiederholung, Faktor Patienten-Kontrollen

<sup>8</sup> einfaktorielle ANOVA mit Meßwiederholungen

endogenen Cortisolspiegels im Rahmen einer Stressexposition einen signifikant höheren Cortisolwert erwarten ließe, zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Ergebnisse der Cortisolmessungen innerhalb der Kontrollgruppe:

In der Gruppe der Kontrollpersonen erwies sich die Analyse der Cortisolveränderungen über die Zeitpunkte 1-5 im Rahmen einer ANOVA ebenso wie bei den Patienten als nicht signifikant. Auch unter Einschluß des Faktors Geschlecht zeigte sich kein deutlicher Unterschied im Zeitverlauf der Messung. Eine Analyse des zu erwartenden Unterschiedes zwischen der Cortisolmessung zum Zeitpunkt 1 und 5 erbrachte keine Signifikanz. Die Daten werden in Tabelle 3.16 und Abbildung 3.11 auf der folgenden Seite 76 dargestellt.

Tab. 3.16: *Ergebnisse der Speichelcortisolwerte in der Kontrollgruppe (n=28), stratifiziert nach Geschlecht<sup>9</sup>*

		Kontrollen													
Cortisol	Total (28)							Männer (12)			Frauen (16)			p-Wert	F-Wert
	n	%	MW	Min	Max	SD	SEM	n	%	MW	n	%	MW		
1	28	100	2,05	0,1	5,9	1,51	0,285	12	42,9	2,17	16	57,1	1,96	0,73	0,121
2	26	92,9	1,8	0,3	4,7	1,22	0,239	11	39,3	1,55	15	53,6	1,99	0,365	0,852
3	26	92,9	1,6	0,1	3,6	1,01	0,197	12	42,9	1,39	14	50	1,79	0,33	0,991
4	26	92,9	1,67	0,1	5,1	1,47	0,288	11	39,3	1,57	15	53,6	1,75	0,772	0,086
5	26	92,9	1,7	0,1	7,9	1,8	0,354	11	39,3	1,76	15	53,6	1,66	0,888	0,02

<sup>9</sup> Berechnung des p-Wertes anhand einer ANOVA mit Meßwiederholung, Faktor Patienten-Kontrollen

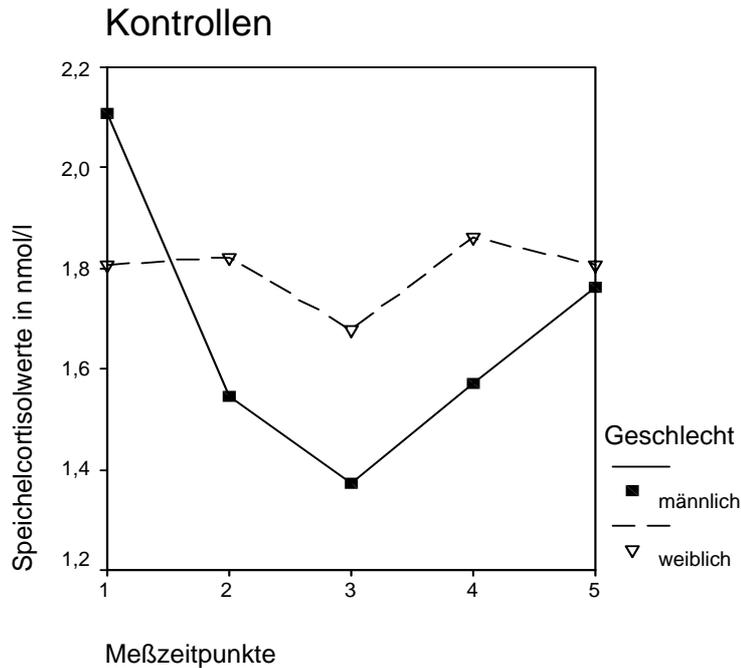


Abb. 3.11: Änderungen der Speichel-Cortisolwerte bei Männern ( $n=12$ ) und Frauen ( $n=16$ ) der Kontrollgruppe ( $n=28$ ) über die Messzeitpunkte 1-5

#### Vergleich der Cortisolwerte bei Patienten und Kontrollen:

Die Analyse der Veränderung von Speichelcortisolwerten über die Zeitpunkte 1-5 zeigte für Patienten und Kontrollen im Vergleich keine signifikanten Unterschiede. Im Paarvergleich konnte für die Meßzeitpunkte 3 und 4, als Ausdruck der maximalen Stressbelastung innerhalb der Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen analysiert werden: Patienten weisen signifikant höhere Cortisolwerte mit  $p = 0,037$  auf, wie sich aus Tabelle 3.17 auf Seite 78 entnehmen lässt.

Tab. 3.17: : *Ergebnisse der Speichelcortisolwerte von Index- (n=28) und Kontrollgruppe (n=28) für die Messzeitpunkte 1-5 <sup>10</sup>; mit Stern gekennzeichnete Messungen markieren signifikante p-Werte.*

Cortisol	Patienten							Kontrollen							p-Wert	F-Wert
	n	%	MW	Min	Max	SD	SEM	n	%	MW	Min	Max	SD	SEM		
1	23	82,1	1,85	0,1	6,4	1,54	0,321	28	100	2,05	0,1	5,9	1,51	0,285	0,647	0,213
2	19	67,9	1,67	0,1	4,6	1,31	0,3	26	92,9	1,8	0,3	4,7	1,22	0,239	0,723	0,128
3*	21	75	2,58	0,2	10,4	2,39	0,521	26	92,9	1,6	0,1	3,6	1,01	0,197	0,065	3,581
4*	23	82,1	2,88	0,2	8,6	2,39	0,499	26	92,9	1,67	0,1	5,1	1,47	0,288	0,037	4,632
5	24	85,7	2,39	0,6	10	2,2	0,448	26	92,9	1,7	0,1	7,9	1,8	0,354	0,233	1,456

Die auf Seite 80 dargestellte Abbildung 3.12 veranschaulicht die Änderungen der Speichelcortisolwerte zu verschiedenen Messzeitpunkten der Untersuchung.

Messung 3 erfolgte direkt im Anschluss an die Stressphase der psychophysiologischen Untersuchung. RVOT-Patienten zeigen hier eine höhere Cortisolausschüttung als die Kontrollgruppe ( $p=0,065$ ).

Zum Messzeitpunkt 4 ergaben sich für die Indexgruppe schliesslich aufgrund einer zeitlichen Latenz der endogenen Cortisolausschüttung deutlich signifikantere Werte mit  $p= 0,037$  .

<sup>10</sup> Berechnung der p-Werte anhand einfaktorieller ANOVA, Faktor Patienten-Kontrollen, Werte mit  $p < 0,05$  signifikant

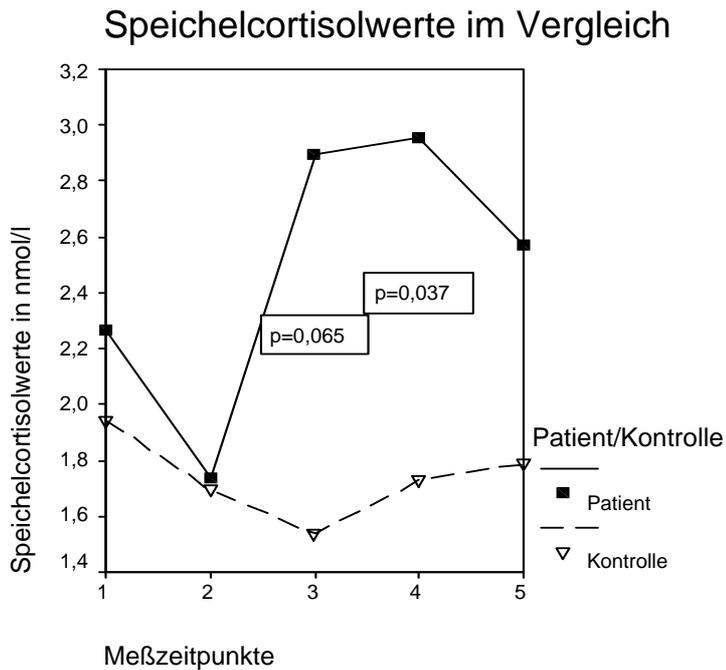


Abb. 3.12: Änderungen der Speichelcortisolwerte zu den Messzeitpunkten 1-5 bei Patienten ( $n=28$ ) und Kontrollen ( $n=28$ )<sup>11</sup>

Inwieweit RVOT-Patienten eine erhöhte oder erniedrigte Stressreagibilität zwischen einzelnen Untersuchungszeitpunkten aufweisen, wurde durch die Bestimmung von Einzelpunktvergleichen ermittelt. Interessant schien dabei vor allem die Analyse von Cortisolunterschieden zwischen Stress- und Ruhephase, also Zeitpunkt 2 und 3:

Tab. 3.18: Meßzeitpunktvergleiche zwischen Patienten und Kontrollen<sup>12</sup>

<u>Meßzeitpunkt</u>	<u>p-Wert</u>	<u>F-Wert</u>
Cortisol 1/ Cortisol 2	0,631	0,235
Cortisol 2/ Cortisol 3*	0,021	5,792
Cortisol 3/ Cortisol 4*	0,829	0,047
Cortisol 4/ Cortisol 5	0,035	4,736
Cortisol 1/ Cortisol 3	0,075	3,338
Cortisol 1/ Cortisol 4	0,098	2,866
Cortisol 1/ Cortisol 5*	0,38	0,785
Cortisol 2/ Cortisol 4*	0,038	4,602
Cortisol 2/ Cortisol 5	0,289	1,152
Cortisol 3/ Cortisol 5	0,113	2,618

<sup>11</sup> p-Werte durch ANOVA mit Meßwiederholung bestimmt

<sup>12</sup> p-Werte durch ANOVA mit Meßwiederholung analysiert

Es zeigte sich, daß RVOT-Patienten zwischen der 2. Cortisolmessung, die als Baseline vor dem Beginn der Stresstestung anzusehen ist und Meßzeitpunkt 3 (entspricht dem Maximum induzierbaren Stresses) einen signifikanten Anstieg ihres Speichelcortisolspiegels haben ( $p = 0,021$ ).

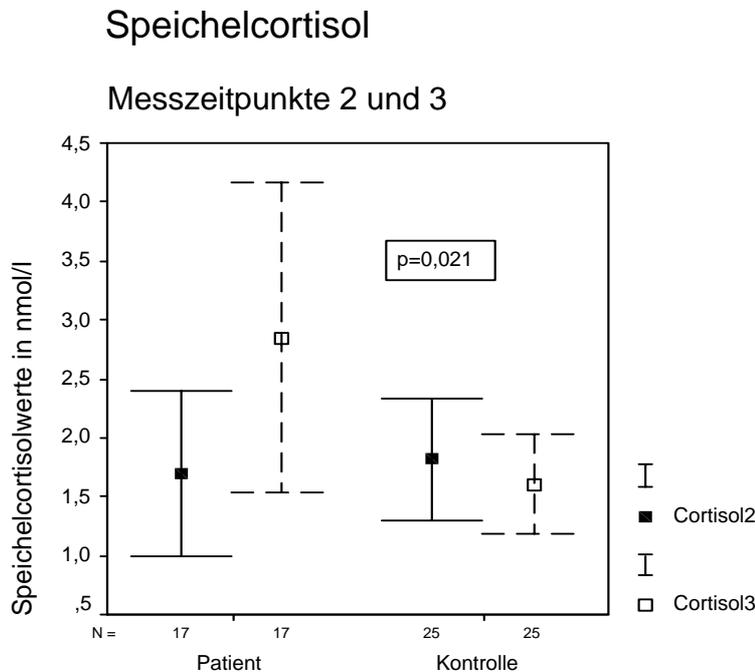


Abb. 3.13: Cortisolwerte der Meßzeitpunkte 2 und 3 bei Patienten (17 von 28 Speichelproben auswertbar) und Kontrollen (25 von 28 Proben gültig);<sup>13</sup>

### 3.5.2.arterieller Blutdruck

Da die Blutdruckbestimmung nach Riva-Rocci bei suspekt erscheinenden Werten während des Untersuchungsablaufs jederzeit beliebig oft wiederholbar war, resultierten keine fehlenden Blutdruckwerte.

Unter Verwendung eines Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes ergaben sich für Patienten und Kontrollen insgesamt, sowie für die Gruppe der Patienten und Kontrollen getrennt jeweils normal verteilte Werte. Eine durchgeführte Analyse des Geschlechts in den jeweiligen Gruppen zeigte ebenso eine eingipflige Verteilung der Blutdruckwerte.

<sup>13</sup> ANOVA mit Meßwiederholung, Faktor Patient/Kontrolle

Blutdruck-Patienten:

In der Gruppe der Indexpatienten zeigten sich im Vergleich zu den Kontrollpersonen generell höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei Betrachtung der Blutdruckveränderungen über die Messzeitpunkte 1-5 konnte bei RVOT-Patienten für die systolischen Blutdruckwerte kein Trend zu steigenden oder fallenden Werten während des Testablaufs nachgewiesen werden. Die Einbeziehung der Variable Geschlecht erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 3.19: *systolischer Blutdruck der Index- (n=28) und Kontrollgruppe (n=28), stratifiziert nach Geschlecht*<sup>14</sup>

Patienten (n= 28)										
Messung	Blutdruck systolisch (mmHg)						Männer (12)		Frauen (16)	
	n	MW	Min	Max	SD	SEM	n	MW	n	MW
1	28	140	85	190	22,4	4,24	12	135	16	140
2	28	135	90	190	24,3	4,6	12	135	16	135
3	28	140	110	190	19,6	3,71	12	135	16	145
4	28	135	105	175	19,4	3,66	12	135	16	135
5	28	135	100	190	22,9	4,33	12	140	16	135

Kontrollen (n=28)										
Messung	Blutdruck systolisch (mmHg)						Männer (12)		Frauen (16)	
	n	MW	Min	Max	SD	SEM	n	MW	n	MW
1	28	130	90	170	16,8	3,17	12	130	16	130
2	28	125	100	170	15,1	2,84	12	130	16	125
3	28	135	110	180	16,5	3,12	12	135	16	135
4	28	125	105	170	16	3,03	12	130	16	125
5	28	130	105	170	15,9	3	12	130	16	125

Messung	<u>p-Wert</u>	<u>F-Wert</u>
1	0,104	2,733
2	0,069	3,443
3	0,243	1,391
4	0,098	2,832
5	0,136	2,287

<sup>14</sup> Berechnung des p-Wertes anhand einer ANOVA mit Meßwiederholung, Faktor Patienten-Kontrollen

Die Analyse der diastolischen Ergebnisse der Blutdruckmessungen jedoch ergaben für RVOT-Patienten mit  $p \leq 0,001$  höchst signifikante Änderungen des **diastolischen** Blutdrucks über die Zeitpunkte 1-5. Insbesondere zu den Messzeitpunkten 1 und 3 wiesen die Indexpatienten signifikant höhere diastolische Blutdruckwerte auf.

Tab. 3.20: *systolischer Blutdruck der Index- (n=28) und Kontrollgruppe (n=28), stratifiziert nach Geschlecht<sup>15</sup>*

Patienten (n= 28)										
Messung	Blutdruck diastolisch (mmHg)						Männer (12)		Frauen (16)	
	n	MW	Min	Max	SD	SEM	n	MW	n	MW
1	28	90	55	120	14,6	2,75	12	90	16	85
2	28	85	50	120	12,3	2,32	12	85	16	80
3	28	90	65	120	12,7	2,4	12	95	16	90
4	28	85	65	110	11,3	2,13	12	85	16	80
5	28	90	65	110	11,2	2,11	12	95	16	80

Kontrollen (n=28)										
Messung	Blutdruck diastolisch (mmHg)						Männer (12)		Frauen (16)	
	n	MW	Min	Max	SD	SEM	n	MW	n	MW
1	28	80	60	105	10,1	1,91	12	80	16	80
2	28	80	65	95	8,94	1,69	12	80	16	80
3	28	85	70	100	8,66	1,64	12	85	16	85
4	28	80	60	100	10,2	1,93	12	80	16	80
5	28	80	60	110	11	2,08	12	80	16	80

Messung	<u>p-Wert</u>	<u>F-Wert</u>
1*	0,026	5,257
2	0,111	2,624
3*	0,033	4,783
4	0,269	1,247
5	0,045	4,208

<sup>15</sup> Berechnung des p-Wertes anhand einer ANOVA mit Meßwiederholung, Faktor Patienten-Kontrollen

Blutdruck Kontrollen:

Die Kontrollgruppe wies im zeitlichen Verlauf der systolischen wie auch der diastolischen Blutdruckwerte signifikante Veränderungen auf (systolisch  $p = 0,003$ , diastolisch  $p \leq 0,001$ ).

Um diese Veränderungen präzisieren zu können, mussten Messpunktvergleiche zwischen der Index- und Kontrollgruppe durchgeführt werden, wie sie im folgenden dargestellt sind.

Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe:

Eine Analyse zu Veränderungen der Blutdruckwerte über die Messzeitpunkte 1-5 während der psychophysiologischen Stresstestung konnte beim Vergleich der Patienten- mit der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied für systolische ( $p = 0,003$ ) und diastolische ( $p \leq 0,001$ ) Werte<sup>16</sup> zeigen.

Die Gruppe der Indexpatienten wies generell höhere arterielle systolische und diastolische Blutdruckwerte auf. Ein höchst signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe war bei den diastolischen Werten der Messungen 1, 3 und 5 zu verzeichnen.

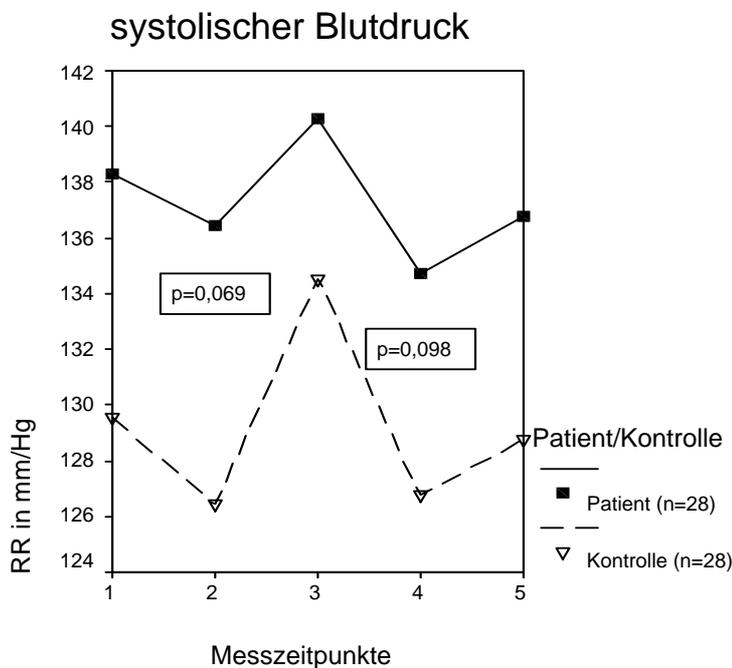


Abb. 3.14: Systolischer Blutdruck im Zeitverlauf der Stresstestung bei RVOT-Patienten (n=28) und Kontrollgruppe (n=28)

<sup>16</sup> p-Werte durch ANOVA mit Meßwiederholung, Faktor Patient-Kontrolle ermittelt

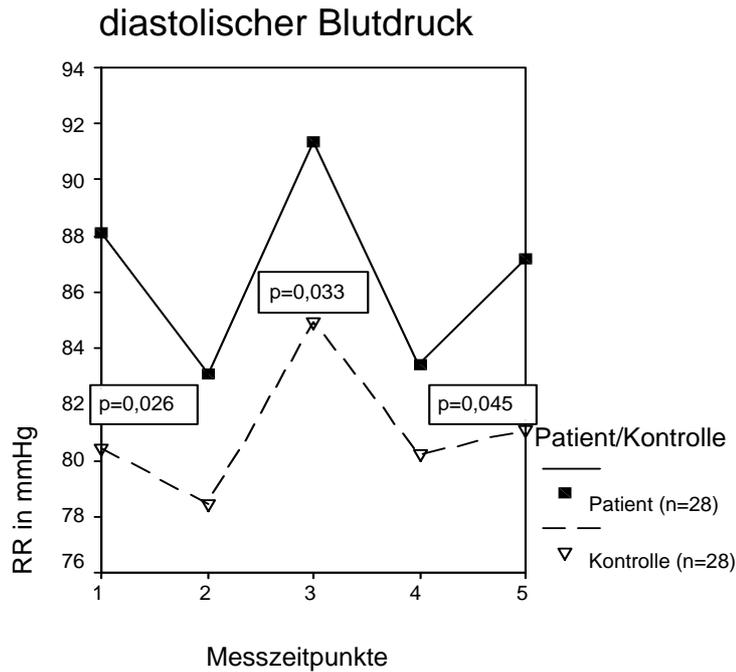


Abb. 3.15: Ergebnisse der diastolischen Blutdruckwerte für die Messzeitpunkte 1-5 bei Patienten (n=28) und Kontrollen(n=28)

Ob sich Patienten und Kontrollen hinsichtlich einzelner Zeitpunkte der Blutdruckmessung unterscheiden, wurde in einer Paaranalyse berechnet. Interessant schien dabei wiederum die Frage, ob ein signifikanter Unterschied zwischen Basalwert und Endwert der Stressphase (Messung 1 vs Messung 5), zwischen Stressbeginn und Stressende (Messung 2 vs Messung 3) sowie beim Vergleich Stressende vs Ende der Ruhephase (Messung 3 vs Messung 4) besteht. Die Einzelergebnisse zeigt Tabelle 3.21 auf Seite 86.

Tab. 3.21: *systolische und diastolische Blutdruckwerte von Patienten (n=28) und Kontrollen (n=28) im direkten Vergleich zu unterschiedlichen Messzeitpunkten*<sup>17</sup>

	<u>Meßzeitpunkt</u>	<u>p-Wert</u>	<u>F-Wert</u>		<u>Meßzeitpunkt</u>	<u>p-Wert</u>	<u>F-Wert</u>
RR systolisch	RR 1/ RR 5	0,831	0,046	RR diastolisch	RR 1/ RR 5	0,544	0,372
	RR 2/ RR 3	0,307	1,061		RR 2/ RR 3	0,522	0,415
	RR 3/ RR 4	0,385	0,766		RR 3/ RR 4	0,22	1,542
	RR 1/ RR 2	0,682	0,17		RR 1/ RR 2	0,154	2,093
	RR 1/ RR 3	0,441	0,603		RR 1/ RR 3	0,672	0,181
	RR 1/ RR 4	0,85	0,036		RR 1/ RR 4	0,086	3,066
	RR 2/ RR 4	0,622	0,245		RR 2/ RR 4	0,465	0,542
	RR 2/ RR 5	0,619	0,25		RR 2/ RR 5	0,512	0,436
	RR 3/ RR 5	0,49	0,483		RR 3/ RR 5	0,912	0,012
RR 4/ RR 5	0,99	0,001	RR 4/ RR 5	0,167	1,963		

#### Geschlechtsunterschiede:

Bis auf den diastolischen Blutdruck der 5. Messung ( $p = 0,004$ ) war kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten zu verzeichnen.

Für die Messung des 4. diastolischen Blutdruckes zeigten sich für Männer höheren Alters signifikant höhere diastolische Blutdruckwerte ( $p=0,029$ )

### 3.5.3. Korrelationen

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit eine geschlechtsspezifische oder Altersgebundene Abhängigkeit der RVOT-Tachykardie bei sympatho-vagaler Imbalance besteht, wurden verschiedene Korrelationen analysiert. Für Patienten und Kontrollgruppe getrennt wurden sowohl für den arteriellen Blutdruck als auch für Cortisol im Speichel Zusammenhänge für Geschlecht, Alter und Interkorrelationen mit der subjektiven Selbstbeurteilungsskala gebildet.

#### Korrelationen der Indexpatientengruppe:

Zur Analyse eines Alterseffektes, sowie zur Berechnung von Korrelationen der Selbstbeurteilungsskala wurde der Pearson'schen Produktkorrelationskoeffizient benutzt. Für die dichotome Variable Geschlecht wurde der Spearman'sche Korrelationskoeffizient benutzt.

<sup>17</sup> p-Werte durch ANOVA mit Meßwiederholung, Faktor Patienten-Kontrollen ermittelt

Für die Indexpatienten ergaben sich hinsichtlich Alter und Geschlecht keine signifikanten Korrelationen. Die Ergebnisse der Selbstbeurteilungsskala waren jedoch mit den Cortisolmessungen zum Zeitpunkt 3 ( $p=0,038$ ) und Zeitpunkt 5 ( $p=0,046$ ) signifikant positiv korreliert. Darüberhinaus bewerteten ältere Indexpatienten die Stressuntersuchung mit  $p=0,027$  als signifikant belastender.

Tab. 3.22: Korrelationen innerhalb der Indexgruppe ( $n=28$ ) hinsichtlich Cortisol, Geschlecht, Alter und Grad der subjektiven Stressbelastung während der psychophysiologischen Untersuchung.

Patienten-Cortisol												
Cortisol	1		2		3		4		5		Selbstbeurteilung	
	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert
Geschlecht	0,591	-0,118	0,666	0,106	0,757	-0,072	0,834	-0,046	0,888	-0,03	0,118	0,302
Alter	0,638	-0,103	0,444	0,187	0,729	0,081	0,881	0,033	0,883	0,032	0,027*	0,89
Selbstbeurteilung	0,058	0,791	0,112	0,648	0,038*	0,87	0,12	0,584	0,046*	0,831		

Tab. 3.23: Korrelationen der Indexpatienten ( $n=28$ ) für systolischen Blutdruck, Geschlecht, Alter und Selbstbeurteilungswerten

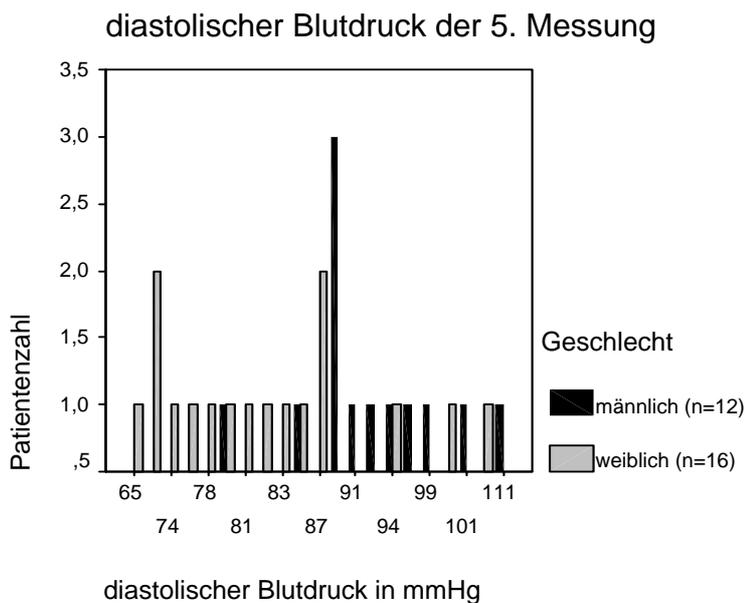
Patienten - systolischer Blutdruck												
RR	1		2		3		4		5		Selbstbeurteilung	
	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert
Geschlecht	0,414	0,161	0,874	0,031	0,315	0,197	0,857	-0,036	0,454	-0,147	0,118	0,302
Alter	0,975	-0,006	0,729	0,068	0,842	0,032	0,342	0,186	0,285	0,209	0,027	0,89
Selbstbeurteilung	0,502	0,132	0,562	0,114	0,429	0,156	0,636	0,093	0,888	-0,028		

Wie der Tabelle 3.23 und Abbildung 3.20 zu entnehmen ist, ergaben sich für den diastolischen Blutdruck der 5. Messung bei männlichen Indexpatienten mit  $p= 0,004$  signifikant höhere Blutdruckwerte; für den diastolischen Blutdruck der 4. Messung zeigten sich darüberhinaus für männliche Patienten höheren Alters signifikant höhere Blutdruckwerte ( $p= 0,004$ ).

Tab. 3.24 und Abbildung 3.20: *Korrelationen des diastolischen Blutdrucks mit Alter, Geschlecht und Ergebnissen der Selbstbeurteilungsskala bei RVOT-Patienten (n=28)*

Patienten - diastolischer Blutdruck												
RR	1		2		3		4		5		Selbstbeurteilung	
	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert
Geschlecht	0,387	-0,17	0,152	-0,278	0,243	-0,228	0,19	-0,255	0,004*	-0,523	0,118	0,302
Alter	0,57	0,112	0,28	0,211	0,626	0,096	0,029*	0,413	0,524	0,126	0,027	0,89
Selbstbeurteilung	0,668	0,085	0,454	0,147	0,866	-0,033	0,794	0,052	0,827	-0,043		

### RVOT-Patienten



#### Korrelationen der Kontrollgruppe:

Wie bei den Indexpatienten wurden Korrelationen mittels Pearson`schem Produkt-Korrelationskoeffizienten und Spearman`schem Korrelationskoeffizienten gebildet. Innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich für Alter und Geschlecht keine signifikanten Korrelationen mit den analysierten Cortisolwerten. Kontrollen mit einer subjektiv hoch bewerteten Belastung während der Stresstestung zeigten jedoch bei der Messung

des basalen Cortisolwertes vor der Untersuchung mit  $p=0,048$  signifikant niedrigere Cortisolwerte. Die Altersgruppe zwischen 30 und 40 Jahren empfand die Stresstestung darüberhinaus als belastender ( $p=0,055$ ).

Tab. 3.25: Korrelationen der Kontrollgruppe ( $n=28$ ) für die analysierten Cortisolwerte zu den Messzeitpunkten 1-5 mit den Faktoren Alter, Geschlecht und Werten in der Selbstbeurteilungsskala

		Kontrollen - Cortisol											
Cortisol	1		2		3		4		5		Selbstbeurteilung		
	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	
Geschlecht	0,413	-0,161	0,284	0,218	0,451	0,154	0,704	0,078	0,595	0,109	0,83	0,042	
Alter	0,44	-0,152	0,345	-0,193	0,163	-0,282	0,403	-0,171	0,422	-0,164	0,055*	-0,367	
Selbstbeurteilung	0,048*	-0,377	0,392	-0,175	0,68	-0,085	0,728	-0,072	0,743	-0,068			

Bei der Korrelationsanalyse von Alterseffekten konnten für die Kontrollgruppe mit zunehmendem Alter signifikant höhere Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck gefunden werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass zu den Messzeitpunkten 1, 3, 4 und 5 höhere systolische Blutdruckwerte signifikant mit niedrigeren Angaben in der Selbstbeurteilungsskala korrelieren ( $p=0,02$  bis  $p=0,067$ ). Die Ergebnisse hierzu sind den Tabellen 3.26 und 3.27 auf der folgenden Seite zu entnehmen.

Tab. 3.26 und 3.27: *Systolischer und diastolischer Blutdruck der Kontrollgruppe (n=28) in Korrelation zu Geschlecht, Alter und Ergebnissen der Selbstbeurteilungsskala*

Kontrollen - diastolischer Blutdruck												
RR	1		2		3		4		5		Selbstbeurteilung	
	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert
Geschlecht	0,927	0,018	0,855	0,036	0,717	-0,072	0,523	-0,126	0,946	0,013	0,83	0,042
Alter	0,07	0,347	0,032*	0,406	0,304	0,201	0,367	0,177	0,537	0,122	0,055	-0,367
Selbstbeurteilung	0,059	-0,361	0,032*	-0,406	0,011*	-0,476	0,246	-0,226	0,04*	-0,39		

Kontrollen - systolischer Blutdruck												
RR	1		2		3		4		5		Selbstbeurteilung	
	p-Wert	Wert	p-Wert	Wert								
Geschlecht	0,449	-0,149	0,292	-0,206	0,525	-0,125	0,461	0,545	0,325	-0,193	0,83	0,042
Alter	0,005*	0,516	0,111	0,308	0,011*	0,472	0,082	0,335	0,026*	0,421	0,055	-0,367
Selbstbeurteilung	0,02	-0,436	0,067	-0,352	0,048	-0,377	0,059	-0,362	0,061	-0,359		

## 4. Diskussion

Daß akuter Stress bei individueller Prädisposition zu sympatho-vagaler Dysbalance eine Aktivierung des zentralen sympathoadrenergen Ausflusses bewirken kann und damit sehr wahrscheinlich ursächlich an der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen beteiligt ist, wurde in der vorliegenden Untersuchung anhand eines validen Stressprotokolls zur Auslösung und Erfassung psychophysiologischer und psychoneuroendokriner Antwortparameter dargestellt.

Für die Triggerung einer sympathischen Stressantwort kamen die in der Stressforschung häufig angewandten aktiven Stressoren Stroop-Test, Trier-Rechentest sowie public speaking zur Anwendung. Die Erfassung der jeweiligen kardiovaskulären und endokrinen Antwortreaktionen wurde durch die Messung des arteriellen Blutdrucks sowie durch Bestimmung von Cortisol im Speichel vorgenommen.

Vor allem die Ergebnisse der Analyse von Cortisol im Speichel konnten bei RVOT-Patienten ein deutlich gesteigertes Aktivitätslevel des sympathischen Nervensystems hinsichtlich seiner endokrinen Reaktion auf einen akuten Stressor beweisen: RVOT-Patienten reagierten auf die dargebotenen Stressoren vor allem zum Messzeitpunkt 3 und 4 mit signifikant höheren Cortisolwerten als die Vergleichsgruppe (für Zeitpunkt 3 mit  $p=0,065$ , zum Messzeitpunkt 4 mit  $p=0,037$ ). Die dritte Cortisolprobe wurde unmittelbar nach der ca. 45 Minuten andauernden Stressphase der psychophysiologischen Untersuchung gewonnen und repräsentiert damit das Maximum des individuellen Stresslevels im zeitlichen Ablauf der Untersuchung. Für die Analyse von Speichelcortisolproben stellten jedoch Linden et al. 1998 (87) fest, dass die physiologischen Cortisolausschüttungen einer zeitlichen Latenz von bis zu einer Stunde nach Auslösung einer Stressreaktion unterliegen. Dies konnte mit dem hier angewandten Stressprotokoll nachgewiesen werden, da mit einer Bestimmung des Cortisols zu einem späteren Zeitpunkt (Messung 4 ca. 2 Stunden, Messung 3 ca. 1,5 Stunden nach Testbeginn) eine höhere Signifikanz erzielt werden konnte ( $p=0,037$  vs  $p=0,065$ ).

Eine weitere Bestätigung der inadäquaten Antwortreaktion von RVOT-Patienten auf dargebotene Stressoren wie sie auch Fredrikson (39) in seiner Hyperreaktivitätshypothese beschreibt, wurde durch Meßzeitpunktvergleiche der

beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Ausgangswerte vor Beginn der Stressphase und am direkten Ende (vor Beginn der Ruhephase) gefunden. Hier weisen RVOT-Patienten signifikant höhere Cortisolwerte auf ( $p=0,021$ ) und kehren am Ende der Untersuchung langsamer zu ihrem basalen Ausgangswert zurück ( $p=0,035$ ). Letzteres Phänomen wurde als pathophysiologisches Korrelat mehrfach in der Literatur als verzögerte Abnahme zum Ausgangswert oder mangelnde Habituation beschrieben - Matthews et al. 1986 (100), McEwen 2000 (105).

Das angewandte Untersuchungsmodell konzentrierte sich mit der Auslösung akuten Stresses und der Ableitung von Parametern, die vorwiegend die organismischen Antworten auf eine akute Stresssituation widerspiegeln, vor allem auf die Frage, inwieweit RVOT-TK-Patienten eine Hyperreaktivität und damit sympatho-vagale Imbalance in der Verarbeitung akuten Stresses aufweisen. Für die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse der Speichelcortisolwerte zu Beginn der Untersuchung, welche als Basalwert körpereigenen Cortisols zu sehen sind und demnach den Aktivitätszustand der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse widerspiegeln, konnte anhand der gemessenen Cortisolwerte zunächst kein Anhalt für eine chronische Stressbelastung bei RVOT-Patienten nachgewiesen werden ( $p=0,647$ ). Roy et al. (127) fanden jedoch im Rahmen einer Laborstresstestung an Kampfflugzeugpiloten - die Probanden litten unter chronischem Stress und wiederholten stark belastenden life events - durchgeführten Untersuchung erhöhte Speichelcortisolwerte in Bezug auf akute Stressoren ohne ein erhöhtes basales Stresslevel im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen zu können.

Generelle Anpassungsmechanismen des menschlichen Körpers auf die Anwesenheit chronischen Stresses sind essentiell für das Überleben eines Individuums, wie Selye in seinem Modell des allgemeinen Anpassungssyndroms beschrieben hat (134). Diese Mechanismen zeigen eine überdauernde Konsistenz in ihrer Präsentation und formieren sich in faßbaren Veränderungen und Koordinierungsreaktionen an umschriebenen Gehirnarealen. Zwei prinzipielle Antwortkomponenten dieser generellen Adaptation sind die Ausschüttung von CRH aus dem Hypothalamus sowie Noradrenalinsekretionen aus dem Locus coeruleus (45) (44). Das CRH-System ist im Gehirn weitverteilt, am besten jedoch im Nucleus paraventricularis zu charakterisieren. Eine intraventrikuläre Aufnahme geringen Mengen CRHs setzt eine Reihe von physiologischen und behavioralen Antwortkaskaden in Gang, die für die

Adaptation an verschiedene Stressoren notwendig sind (30). Dies beinhaltet die Aktivierung der HHN-Achse sowie des sympathischen Nervensystems, was zum Anstieg von Serumglucosewerten, Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck führt. Zusätzlich fördert die zentrale CRH-Aufnahme Vigilanz und vorsichtige Zurückhaltung, während vegetative Funktionen wie Nahrungsaufnahme und Reproduktionsmechanismen gedrosselt werden (11). In höheren Dosen bewirkt CRH Effekte, die als Angst-auslösend gelten können: es kommt zur Überreaktivität gegenüber sensorischen Stimuli, Abnahme der Exploration unvertrauter und fremder Umgebungen sowie zu vermehrten konditionierten Angstreaktionen gegenüber aversiven Stimuli (21). Die Vermutung einer zentralen Überaktivität im HHN-System, ausgelöst durch chronischen Stress und verifizierbar durch Messung von Speichelcortisolwerten in akuten Stresssituationen bei RVOT-Patienten konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse bewiesen werden. Wie Smyth et al. 1998 (138) zeigen konnten, treten erhöhte Cortisolwerte nicht nur im Rahmen akuter Stresssituationen auf, sondern bereits im Vorfeld eines zu erwartenden, stressenden Ereignisses. Wichtig sei dabei zudem die emotionale Aufnahme, Verarbeitung und Bewertung der Situation. Das Ergebnis erhöhter Cortisolwerte bei RVOT-Patienten während der Stresstestung in dieser Studie untermauert damit die eingangs aufgestellte Hypothese, daß diese Patienten eine erhöhte afferente Durchlässigkeit für aufmerksamkeitssteuernde Stimuli besitzen, welche schliesslich zu einer erhöhten Bereitschaftsstellung des autonomen Nervensystems führt. Efferente Mechanismen wie chronische Mißerfolgserwartung, Angst, Ärgerbereitschaft und mangelnde Coping-Strategien führen zudem im Sinne eines Circulus vitiosus zu gesteigertem adrenergem Input als einzig mögliche psychobiologische Antwortreaktion. Dieses ist somit als ein logisches Korrelat zur Reaktivitätshypothese zu sehen, wie sie von Krantz & Manuck 1984 (73) und Dienstbier 1989 (25) aufgestellt wurde. Sie stützt sich vorwiegend auf Untersuchungen von Patienten mit Tendenz zu arterieller Hypertonie. Die Grundidee besteht in der Annahme, daß wiederholte Situationen von Anspannung und Belastung, also chronischer Stress auch zu einer Veränderung der kardiovaskulären Reaktivität führen - Esler et al. 1985 (34) - und sich in akuten Stresssituationen über o.g. Parameter evaluieren lassen.

Für den arteriellen Blutdruck als zu bestimmender physiologischer Effektorparameter der Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems zeigten sich wie bei der oben beschriebenen Analyse des Cortisols signifikante Unterschiede zwischen Index- und

Kontrollgruppe. Kardiovaskuläre Hyperreagibilität als Zeichen einer Imbalance des vegetativen Nervensystems wurde schon früh mit einer verstärkten Neuronenaktivität in hypothalamischen und medullären Zentren erklärt - Folkow 1973 (37). Nach Chrousos 2000 (19) kommt es nach Stresseinwirkung zu Noradrenalinsekretionen im Locus coeruleus und konsekutiv zu einer Aktivierung der sympatho-adrenergen Achse. Vor allem die von Engel et al. (33) in der Erforschung der Pathomechanismen einer arteriellen Hypertonie gefundenen Ergebnisse, daß es aufgrund von länger einwirkenden Stressoren zu Veränderungen zentraler Kontroll- und Adaptationsmechanismen mit in der Folge verstärkter kardiovaskulärer Hyperreaktivität kommen kann, konnte anhand der hier gewonnenen Ergebnisse gut belegt werden. Diese Ergebnisse unterstützen damit auch die Vermutung, daß als Auslöser einer RVOT-Tachykardie weniger morphologische als funktionelle Ursachen und dabei unter Umständen eine lokal erhöhte sympathische Aktivität in kardialen Myozyten vorliegt (130).

In der Gruppe der Indexpatienten konnten hier im Vergleich zu den Kontrollpersonen generell höhere systolische ( $p=0,003$ ) und diastolische ( $p\leq 0,001$ ) Blutdruckwerte über den Zeitverlauf der gesamten Untersuchung hinweg gemessen werden.

Unter Analyse der anamnestic Daten kann dieser Unterschied jedoch nicht alleine als Ausdruck einer erhöhten vegetativen Aktivität/Antwort der Patienten auf die Stresstestung gewertet werden: unter den Indexpatienten fanden sich 8 Personen mit arterieller Hypertonie. Als weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren war bei 8 Patienten eine Hyperlipidämie sowie bei 12 Patienten eine Adipositas diagnostiziert worden (siehe unten bei Limitationen dieser Studie).

Zu definierten Untersuchungszeitpunkten (Einzelpunktbeurteilung) zeigten RVOT-Patienten im direkten Vergleich mit den Kontrollpersonen zudem nahezu signifikant höhere systolische Werte. Unmittelbar vor Stressbeginn ( $p=0,069$ ), als gesteigerte antizipatorische Erwartungshaltung zu interpretieren, wie auch am Ende der Ruhephase ( $p=0,098$ ) wurden höhere systolische Blutdruckwerte ermittelt. Wie auch oben für die Ergebnisse der Cortisolwerte beschrieben, unterliegen die Indexpatienten einer mangelnden Abnahme des während der Stressphase überproportional stark angestiegenen Blutdrucks nach der Ruhephase. Nach De Boer et al. 1987 (24) führt eine sympathische Aktivierung vor allem zu einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks. Dieser bisher noch nicht in allen Teilen geklärt Effekt wurde anhand des vorliegenden Datensatzes bestätigt: RVOT-

Patienten haben sowohl zu Beginn ( $p=0,026$ ), als auch direkt am Ende der Stressphase ( $p=0,033$ ), sowie nach Absolvierung der Ruhephase ( $p=0,045$ ) signifikant höhere diastolische Blutdruckwerte als die Kontrollpersonen.

Chronischer Stress wird in der medizinischen Forschung heute am häufigsten durch eine gründliche, Stress-orientierte und interpersonell erhobene medizinische Anamnese diagnostiziert (97). In der vorliegenden Untersuchung wurde chronischer Stress sowohl durch die Erhebung psychosozialer Belastungsfaktoren als auch anhand eines Fragebogens diagnostiziert. Die Ergebnisse des Trierer Inventar zur Erfassung chronischen Stresses (TICS) waren jedoch im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant.

Für RVOT-Patienten wurden eingangs mehrere hypothetische, persönlichkeitspezifische Eigenschaften wie chronische Mißerfolgserwartung in alltäglichen Belastungssituationen, Angst, Ärgerbereitschaft und eine chronische psychobiologische Schwächung auf Grund langandauernder ungelöster Konflikte postuliert. Diese Faktoren könnten schliesslich in Zustände vitaler Erschöpfung und Depression münden. Eine aversive Haltung gegenüber auftretenden Stresssituationen wäre als emotionale Schutzreaktion im Zusammenhang mit dem hier angewandten Stressprotokoll nicht unwahrscheinlich.

Inwiefern sich der Einfluß von verschiedenen individuellen Bewältigungsstilen auf die neuroendokrinologische Antwortreaktion auswirken kann, wird in der Literatur immer wieder mit Coping-Stilen und Untersuchungen zu unterschiedlichen angebotenen Copingmechanismen untersucht (103). Ein vermehrtes Maß an Verleugnung sowie Rationalisierungstendenzen konnte dabei in Zusammenhang mit erhöhten Cortisolwerten gebracht werden - Biondi et al. 1985 (7). Zur Analyse eines derartigen individuellen Bewältigungsstils, als auch des subjektiv empfundenen Belastungsgrades einer Stresssituation wurde den Probanden in der vorliegenden Untersuchung eine visuelle Analogskala zur Selbstbeurteilung der Stressbelastung nach der Stresstestung vorgelegt. Im Vergleich zwischen Index- und Kontrollgruppe zeigten sich zwar keine signifikanten Unterschiede, weibliche RVOT-Patienten beurteilten jedoch die Stresstestung mit  $p=0,053$  nahezu signifikant belastender als ihre männlichen Mitpatienten. RVOT-Patienten höheren Alters beurteilten die Stresssituation darüberhinaus ebenfalls als signifikant belastender ( $p=0,027$ ). Korrelationen ergaben zudem, dass diejenigen Patienten, die bereits zu Testbeginn erhöhte basale Cortisolspiegel aufwiesen auch höhere Werte in der

Selbstbeurteilungsskala ( $p=0,058$ ) zeigten. Die subjektiv richtige Einschätzung einer vermehrten Belastung während der Stresstestung bestätigte sich auch direkt nach Stresstestende: Indexpatienten mit hohen Cortisolwerten hatten auch hohe Werte auf der Belastungsskala ( $p=0,038$ ). Diese Ergebnisse scheinen denen von Biondi et al. entgegen zu stehen.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die gefundenen und auffälligerweise sehr niedrigen subjektiven Belastungslevel bei RVOT-Patienten wäre eine Form der Dissimulation zur Aufrechterhaltung eines psycho-physisch vermeintlich stabilen Organismus. Die Wahrung der äusseren "Form" und Haltung wäre demnach für RVOT-Patienten eine mögliche Art des Copings mit belastenden Situationen umzugehen. Eine bewusste Beeinflussung der organismischen Eigenheiten der für RVOT-Patienten postulierten Imbalance mit Hyperaktivität im sympathoadrenergen System ist jedoch nicht möglich. Dies spiegeln die hier gefundenen neuroendokrinen Antwortkaskaden mit erhöhten Cortisol- und Blutdruckwerten wider.

Eine alleinige Analyse der Stressaktivierung eines Individuums anhand rein neuroendokriner Messmethoden wird der Komplexität der organismischen Stressantwort jedoch nicht gerecht. Lundberg und Frankenhäuser (92) konnten in einer Laborstresstestung an 48 gesunden Probanden eine Zuordnung von Stressoreigenschaft, Bewältigungsstilen und endokrinologischen Parametern vornehmen. Bei den Versuchspersonen wurden während der Laborstresstestung Serumanalysen von

Nor-/Adrenalin und Cortisol vorgenommen. Jeder Teilnehmer wurde während einem Aufmerksamkeits-, Reaktions- und Farbwörtererkennungstest sowie einer Videopräsentation beobachtet. Zusätzlich sollten sich die Probanden in ihrem Verhalten, dem jeweiligen Stressor gegenüber, selbst reflektieren. Die Adrenalinpiegel waren im gesamten Testablauf signifikant erhöht, außer während der Videopräsentation; erhöhte Noradrenalinpiegel konnten jedoch lediglich bei dem durchgeführten Reaktionstest gemessen werden. Die Cortisolwerte hingegen waren nur während des Aufmerksamkeits-tests signifikant erhöht. Eine gesteigerte Leistungsbereitschaft sowie Anspannung konnten durch den Vigilanztest sowie mittels Reaktions- und Farbwörtertest hervorgerufen werden und waren mit überwiegend negativen Gefühlen während des Reaktionstests verbunden. Letztlich konnten zwei Faktoren analysiert werden: Faktor 1, welcher als Distress-Faktor interpretiert werden kann, war charakterisiert durch Ungeduld, Langeweile,

Müdigkeitserscheinungen und Irritation. Dieser korrelierte mit einem moderaten Cortisolanstieg, niedrigen Adrenalinspiegeln und stark erhöhten Konzentrationen an Noradrenalin. Der zweite Faktor, der sich durch die Eigenschaften Leistungsbereitschaft, Anspannung und Konzentration charakterisieren läßt und demnach als Leistungsfaktor beschrieben wurde, war mit einem starken Anstieg der AdrenalinKonzentrationen und niedrigen Noradrenalin- und Cortisolwerten korreliert. Zwei weitere Studien konnten diese Erkenntnis von unterschiedlichen Faktoren für Katecholamine und Cortisol nachweisen, in welchen die Untersucher den Leistungsaspekt mit erhöhten Katecholaminwerten kombinieren konnten, eine Verteidigungshaltung war jedoch tendenziell mit erhöhten Cortisolwerten verknüpft (32),(145).

Adrenocorticale Mechanismen werden demnach überwiegend dann aktiviert, wenn ein Individuum mit angstauslösenden oder unangenehmen Situationen konfrontiert wird. Je neuer und unbekannter die Situation ist und sie zusätzlich einen gewissen Grad an Unvorhersagbarkeit sowie Unkontrollierbarkeit aufweist, desto stärker scheint die adrenocorticale Antwort zu sein (95).

Auf der anderen Seite wird für die sympatho-adrenerge Reaktionskaskade angenommen, daß sie eher mit dem Grad der Leistungsbereitschaft des Individuums bezüglich einer Testsituation und darüberhinaus mit dem Vigilanzlevel verknüpft ist (92).

Die spezifischen individuellen Bewältigungsmechanismen können somit unterschiedliche endokrine Reaktionsmuster der Stressantwort bewirken (53): wird eine Stresssituation als leicht zu bewältigen beurteilt, kommen aktive Coping-Mechanismen zum tragen, wobei die endokrine Antwort vor allem in der Bereitstellung von Noradrenalin resultiert. Mit abnehmender Kontrollierbarkeit der Stresssituation kommt es einerseits zu gesteigerter Angstbereitschaft und es werden vermehrt passive Coping-Strategien angewandt; andererseits steigt dabei die Adrenalin- und Prolaktinsekretion, das Verhältnis von Noradrenalin zu Adrenalin nimmt jedoch ab. Bleibt die zu bewältigende Situation weiterhin unklar und nimmt das Level an Distress zu, so erhöht sich auch die ACTH- und Cortisolausschüttung. Somit ist das Verhältnis von Katecholaminen zu Corticosteroiden abhängig vom individuell bereitgestellten Leistungspotential sowie dem Grad der Unsicherheit.

Dass körperliche Anstrengung und vor allem negativ determinierte Emotionen, welche im weitesten Sinne als physischer und psychischer Stress zu werten sind, zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems führen können (77),(56), wurde in der kardiologischen Forschung insbesondere an Patienten mit implantierten Cardioverter-Defibrillatoren untersucht. Hier scheint die Klimax von Stressor, vermehrter Catecholaminausschüttung, kardialer Ischämie, Arrhythmie und plötzlichem Herztod heute nicht mehr nur Objekt der Forschung zu sein, sondern vielmehr gesichert. Sowohl Wut und Zorn (112),(114) als auch exzessive körperliche Anstrengung (113) können sowohl zu myokardialer Infarzierung wie auch transientser Ischämie am Herzen führen (40),(48). Ob emotionaler oder physischer Stress hingegen auch direkten Einfluss auf die Entstehung von Herzrhythmusstörungen haben und wie häufig derartige Ereignisse sind wurde bisher noch nicht ausführlich erforscht. Lampert et al. (78) haben diesbezüglich in einem neueren Forschungsansatz im Jahre 2002 insgesamt 277 Patienten mit implantierten Cardio-Deverter hinsichtlich der Auftretensraten von ventrikulären Tachykardien im Zusammenhang mit emotionalem und physischem Stress untersucht und kamen zu dem Ergebnis, dass während der Periode kurz vor einem notwendigen Schock aufgrund einer auftretenden ventrikulären Tachykardie moderate Level von Wut und Ärger bestanden haben. Darüberhinaus konnte anhand der Holter-und Tagebuchaufzeichnungen eine milde bis moderate körperliche Anstrengung kurz vor dem Auftreten einer ventrikulären Arrhythmie nachgewiesen werden. Entgegen bisherigen Erkenntnissen, wonach benigne Herzrhythmusstörungen bei herzgesunden Patienten vermehrt in Zeiten erhöhter Stressexposition auftraten (140), konnten Lampert et al. das spontan getriggerte Auftreten lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen im direkten Zusammenhang mit negativen Emotionen nachweisen. Ebenso konnten Folino et al. 1994 (36) Veränderungen im Signalvermittelten EKG bei Probanden während mentaler Stressbelastung nachweisen. Vor allem Wut und Ärger konnten ventrikuläre Tachykardien auslösen, beschleunigen und/oder eine elektrische Terminierung erschweren. Lampert et al. interpretierten diese Ergebnisse damals im Zusammenhang mit erhöhten Serum-Katecholaminspiegeln als Triggerfaktor für Herzrhythmusstörungen (77).

Emotionaler Stress scheint demnach eng mit den zur Verfügung stehenden Copingmechanismen in Verbindung zu stehen. Die Erstellung eines Coping-

Konzeptes stellt jedoch gewisse Anforderungen an die individuelle Persönlichkeit und Intelligenz eines Individuums, jeweils limitiert durch den sozio-kulturellen Status.

Der sozioökonomische Status der Patientengruppe mit Zivilstand und Anzahl der Kinder entsprach in dieser Studie bei Untersuchung von 28 Indexpatienten etwa derjenigen der Alters- und Geschlechts-gematchten Kontrollpersonen. Hinsichtlich der Schulbildung hatten innerhalb der Indexgruppe weniger Personen eine Hochschulreife oder akademische Ausbildung: in der Patientengruppe besaßen die Personen überwiegend einen Hauptschulabschluss oder die mittlere Reife (67,8 %), währenddessen die Kontrollgruppe nur in 46 % der Fälle einen derartigen Schulabschluß besaß. Einen Abitur-/Hochschulabschluß besaßen hingegen 50 % der Kontrollpersonen und lediglich 25 % der Indexpatienten. Darüberhinaus wurden RVOT-TK-Patienten mit einem Anteil von 14,3 % häufiger aus gesundheitlichen Gründen berentet.

Der Grad der schulischen Ausbildung als Spiegel der individuellen Intelligenz bestimmt unter Umständen das Mass der sozio-kulturellen Integrationsfähigkeit und gesellschaftlichen Akzeptanz. Darüberhinaus ermöglichen Abstraktionsfähigkeit, die Bereitschaft und Möglichkeit zur Introjektion sowie Erfahrungswerte die Entwicklung eines individuellen Bewältigungsstiles für alltägliche Belastungssituationen sowie akute Stressereignisse.

Stress stellt dabei eine Grundvoraussetzung menschlichen Lebens dar. Eine vollkommene Stressfreiheit würde ein Vakuum an Reizen bedeuten und der kognitiven wie der emotionalen Entwicklung des Menschen schaden, was früher oder später zu organismischer wie auch behavioraler Deprivation führen würde.

Stress ist darüberhinaus eine Reaktionsmöglichkeit des Organismus auf Krankheit oder Belastungsfaktoren. Dabei spielt weniger ein singuläres dramatisches Ereignis, als vielmehr die Vielzahl an täglichen Einflußfaktoren eine Rolle, welche die Aktivität der physiologischen Systeme verändern. Für diese Bedingung wurde schon früh der Begriff der allostatischen Belastung geprägt, mit welchem nicht nur der Einfluß von Lebenserfahrungen sondern auch die genetische Prädisposition beschrieben wird: individuelle Verhaltensweisen wie Ernährung, physische Agilität und Drogenabusus; aber auch die verschiedenen Entwicklungserfahrungen, die ein lebenslanges Muster an individuellen Verhaltensweisen und physiologischer Reaktivität formen (104). In der vorliegenden Studie zeigten sich für die hier untersuchten RVOT-Patienten anhand einer medizinisch-anamnestischen Datenerhebung vermehrt kardiovaskuläre

Begleiterkrankungen: bei 71,4 % der Patienten bestand eine arterielle Hypertonie. Desweiteren bestanden Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen, wie Hyperlipidämie in 28,6 % der Fälle, Adipositas bei 42,9 % und Nikotinkonsum bei jedem vierten Patienten.

Somit stellt der Lebensstil/ die Lebensart einen bedeutenden Faktor der allostatischen Belastung dar: die Art und Weise Erfahrungen als stressend zu bewerten sowie die Auswirkungen der allostatischen Belastung auf Körperbau, Körperschema und -funktion, welche zunächst nur graduell und sich über Monate und Jahre meist unbemerkt einstellen.

Der von Sterling und Eyer (141) geprägte Begriff der „Allostasis“ definiert die kumulierte Anspannung des Körpers ausgelöst durch wiederholte Verstärkung/Abschwächung der physiologischen Antwort unter Belastung, sowie die metabolischen Veränderungen dieser Situation; dieser Zustand prädisponiert den Organismus für Krankheiten jeglicher Art; beinhaltet jedoch gleichzeitig das Herbeiführen von Stabilität, also Homöostase durch definierte Anpassungs- und Veränderungsreaktionen. Allostasis reflektiert somit den aktiven Bewältigungsprozess, mit dem ein Individuum als Antwort auf die angetragenen Herausforderungen auf physiologischer und behavioraler Ebene begegnet. Körpereigene Hormone, die mit Allostasis und allostatischer Belastung assoziiert sind, stellen kurzzeitig einen Schutzmechanismus für den Organismus dar und gewährleisten die physiologische Adaptation; längerfristig führen sie jedoch zu körperlichen Veränderungen, die zu verschiedenen Krankheiten führen können. Nach Seeman et al. (133) findet der Prozess, bei dem die allostatische Belastung zu körperlichen Erkrankungen führt, auf drei verschiedenen Stufen statt. Zunächst kommt es zur Aktivierung chemischer Mediatoren, wie Cortisol, Noradrenalin und Adrenalin. Die zweite Stufe beinhaltet primäre Effekte: Ereignisse auf zellulärer Ebene, wie Veränderungen von Enzymen, Rezeptoren, Ionenkanälen, Strukturproteinen, ausgelöst durch die primären Mediatoren, welche diese Veränderungen durch Genom-Induktion oder Phosphorylierungen bewirken. Auf der dritten Stufe wird ausgehend von den sekundären Mediatoren ein integrativer Prozess offensichtlich: Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und metabolischen Markern. Schließlich resultiert aus dieser dreistufigen Kaskade eine faßbare Erkrankung. Obwohl eine Vielzahl von Erkrankungen mit Dysregulationen im Stresssystem assoziierbar sind, ist die definitive Rolle von Stress und seinen

Auslösemechanismen noch nicht hinlänglich geklärt. Krankheit an sich stellt oftmals einen potenten Stressor dar. Faßbare Hinweise, daß Stress konkrete Krankheiten auszulösen vermag wurde in zahlreichen kontrollierten Laborstressuntersuchungen durch Tierversuche bewiesen. So beschrieb beispielsweise Henry (52), wie psychosozialer Stress Atherosklerose und arterielle Hypertonie bei Affen und Mäusen auslösen konnte.

Bei den meisten Erkrankungen, die Stress-induziert zu sein scheinen, ist die eigentliche Ursache und damit Stress als Induktor nicht der einzige kausale Faktor. Vielmehr spielen Pathogenese, Prädisposition, Exazerbation oder die Dauer des Krankheitsprozesses eine bedeutende Rolle. Inwieweit RVOT-Patienten aufgrund einer hier nur zu vermutenden geringeren Schulbildung und dadurch ggf. bedingten, niedrigeren sozialen Akzeptanz höheren Belastungsfaktoren ausgesetzt sind, die im Zusammenhang mit Intelligenzfaktoren und Lebenserfahrung eventuell zu einem Mangel an praktikablen Coping-Stilen führt (und damit zu einer Verstärkung des adrenergen Input) , kann mit diesem Studienaufbau nicht konklusiv geklärt werden.

Die bisher diskutierte Datenlage zur sympathovagalen Imbalance bei RVOT-Patienten bezog sich vorwiegend auf die Gesamtheit von 28 Indexpatienten im Vergleich zu 28 Kontrollprobanden. Interessant erschien zudem eine Einzelbetrachtung getrennt nach Alter und Geschlecht. Das untersuchte Patientenkollektiv von insgesamt 28 Personen setzte sich aus 16 weiblichen und 12 männlichen Patienten im Alter von 25 bis 67 Jahren (MW 48,93 Jahre) zusammen. Dies entspricht in etwa den Angaben von Marchlinski (93) und Nakagawa (119), die eine RVOT-TK mit einer Geschlechtsspezifität von bis zu 2:1 bei weiblichen Patienten im Alter zwischen 30 bis 50 Jahren fanden. Warum sich das Krankheitsbild der RVOT-Tachykardie aber überwiegend bei weiblichen Personen finden sollte, blieb in der Literatur bisher ungeklärt.

Die Bestimmung von Korrelationen der analysierten Cortisolwerte mit Geschlechts- und Altersfaktoren konnte anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse leider ebenfalls keine signifikanten Unterschiede herausarbeiten. Nach Van Cauter et al. 1996 (146) zeigen sich vor allem bei Frauen höheren Alters höhere morgendliche Cortisolwerte. Da die hier vorgestellte Stresstestung jedoch am Nachmittag stattfand, wurde dieser Effekt umgangen. Eine von B. Kudielka 1998 (76) gemachte Beobachtung, nach der Männer im Rahmen einer Laborstresstestung im Vergleich

zu Frauen eine 1,5-2 fache Speichelcortisolserhöhung zeigten, konnte hier ebenfalls nicht reproduziert werden. Anhand einer Analyse zu Alters- und Geschlechtsspezifischen Veränderungen der arteriellen Blutdruckwerte konnte lediglich für den diastolischen Blutdruck der 5. Messung für die männlichen RVOT-Patienten mit  $p=0,004$  höhere diastolische Werte im Vergleich zu weiblichen Patienten gefunden werden. Darüberhinaus hatten Männer höheren Alters zum Zeitpunkt der 4. Messung höhere diastolische Werte ( $p=0,029$ ).

Zusammenfassend können die Ergebnisse dieser psychophysiologischen Stresstestung an Patienten mit Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt die aufgestellte Hypothese unterstützen, wenngleich für die Aussage des arteriellen Blutdrucks methodische Mängel bestehen. RVOT-Patienten zeigen in akuten Episoden von mentalem Stress, der in einem validen Stressprotokoll dargeboten wurde, eine überschießende efferente Stimulierung. Sie weisen sowohl in der psychoneuroendokrिनologischen Antwortreaktion, gemessen an Cortisolwerten im Speichel, als auch der sympatho-adrenalen Achse mit dem physiologischen Korrelat des arteriellen Blutdrucks signifikant höhere Werte als die gegenübergestellte Kontrollgruppe auf. Dies unterstützt die Hypothese der pathogenetischen Ursache von RVOT-Tachykardien auf dem Boden einer sympathovagalen Imbalance mit Überwiegen der autonomen sympathischen Aktivierung bei mangelndem antizipatorischen Effekten des parasympathischen Nervensystems.

Im Rahmen der interventionellen Kardiologie werden heutzutage auch für die idiopathischen Tachykardien gute Therapiemöglichkeiten angeboten. Wie Klein et al. 1992 (71) erarbeiteten, konzentriert sich die derzeitige Therapie einer RVOT-TK vor allem auf die Radiofrequenzablation der die Tachykardie auslösenden Ektopie-Areale. Die Erfolgsraten dieser Methode liegen nach Tsai et al. (143) und Callans et al. (16) bei über 80 %, wobei man mit Wiederauftretensraten bis 25 % rechnen muß (118, (13),(61)) beschrieben. Die kardiologische Forschung stützt sich daher auf das bei einer idiopathischen Tachykardie vorliegende morphologische Substrat eines ektopen Fokus, welcher die Auslösung einer Tachykardie triggert. Der Erfolg einer Ablationstherapie hängt jedoch wesentlich von der Auslösbarkeit und damit der möglichen Darstellung der Ektopieregion während der EPU ab, welche sich gelegentlich als äusserst schwierig darstellt. Dennoch kommt es selbst bei

gesichertem Fokus in 10-25 % der Fälle zum Wiederauftreten der Tachykardien (23),(118).

Bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei 85 % der Personen eine Ablation durchgeführt, welche lediglich bei 66,3 % erfolgreich war. Eine unter Umständen auch nach stattgefundener, erfolgreicher Ablation weiter bestehende kardiale Beschwerdesymptomatik wurde anhand subjektiver Angaben vor der Untersuchung dokumentiert. Dabei zeigte sich, daß insgesamt 17 der 28 Patienten (60,7 %) weiterhin unter kardiovaskulären Symptomen litten: 25 % klagten über Herzstolpern, welches in 7,1 % der Fälle täglich bestehen würde. Herzrasen gaben 11 und Aussetzer 5 Patienten an. Am häufigsten bestanden jedoch innere Unruhe (39 %) sowie Belastungs- und Ruheschwindel (29 %). Für die meisten Patienten jedoch seien diese Symptome eher weniger belastend.

Wenn sich nun bei einem nicht unerheblichen Teil der betroffenen Patienten keine Ektopieregion darstellen lässt oder selbst eine interventionelle Ablation eines darstellbaren ektopen Fokus ohne Erfolg bleibt, wird einer der Gründe dafür in den Ergebnissen dieser Studie zu finden sein.

Durch individuell gestaltete Coping-Mechanismen, wie auch durch geeignete Entspannungstechniken könnte bei diesen Patienten einer verstärkten efferenten Aktivierung entgegengewirkt werden und die Häufigkeit von ventrikulären Tachykardien verringert werden.

#### Limitationen dieser Studie

Die Rekrutierung von 28 RVOT-TK-Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren spiegelt die Seltenheit dieser besonderen Rhythmusstörung wieder. Das Deutsche Herzzentrum München war uns in der Bereitstellung der Patientendaten sowie bei der Aufklärung der Patienten über eine Möglichkeit einer Reevaluation ihrer Erkrankung anhand eines neuen diagnostischen Untersuchungsverfahrens sehr behilflich, weswegen es letztendlich auch nur zu einer sehr geringen drop-out-Zahl von Patienten gekommen war. Die untersuchten Fallzahlen liegen daher noch deutlich über dem Durchschnitt der in der Literatur beschriebenen RVOT-Patienten, wenngleich sich die statistischen Analyseverfahren bei einer derart geringen Fallzahl nur unter streng angelegten analytischen Testverfahren anwenden liessen.

Anhand einer bereits vor der psychophysiologischen Stresstestuntersuchung stattgefundenen medizinisch-anamnestischen Datenerhebung wurden für RVOT-TK-

Patienten vermehrt kardiovaskuläre Begleiterkrankungen gefunden, allen voran ein hoher Prozentsatz an Patienten mit arterieller Hypertonie. Vor allem für die Beurteilung der erhobenen arteriellen Blutdruckwerte während der Stresstestung kann eine bestehende arterielle Hypertonie als methodischer Mangel dieser Untersuchung gesehen werden. Diejenigen Patienten, die eine medikamentöse antihypertensive Behandlung erhielten, wurden gebeten, diese 24 Stunden vor der Untersuchung abzusetzen. Auf eine detaillierte Analyse der eingenommenen Antihypertensiva wurde leider verzichtet, wobei es bei unterschiedlichen Halbwertszeiten der einzelnen Substanzen sicherlich zu teilweise nicht-repräsentativen Blutdruckveränderungen während der Stresstestung gekommen sein kann. Darüberhinaus mag es bei Hypertonikern zu einer gegenüber der Normalbevölkerung unterschiedlichen Blutdruckreaktivität, vor allem nach Absetzen der antihypertensiven Therapie kommen. Eine überschüssige Blutdruckerhöhung während einer Stresssituation wie auch eine mangelnde Habituation ist wie im Ergebnis der hier vorgelegten Daten unter Umständen für RVOT-TK-Patienten nicht repräsentativ.

Da kardiovaskuläre Risikofaktoren als Ausschlußfaktor für die Teilnahme der Kontrollpersonen an der Studie galt, ist somit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gegeben.

Ein weiteres Unterscheidungskriterium und damit als Relativierung der höheren arteriellen Blutdruckwerte bei den Patienten zu werten ist die Tatsache, daß sich unter den Indexpatienten 13 Personen befanden, die regelmäßig  $\beta$ -Rezeptorenblocker, 2 weitere Personen Medikamente aus der Gruppe der ACE-Hemmer einnahmen.

Wie im Kapitel 2.6.3, S. 52 über die Einflussfaktoren einer Cortisolbestimmung im Speichel beschrieben, kann sowohl akuter wie chronischer Nikotinkonsum zu falsch positiven Ergebnissen von Speichelcortisol führen. Von allen Testpersonen wurde der Verzicht auf Alkoholkonsum sowie ein Rauchverbot bis 24 Stunden vor dem Test verlangt. Die Einhaltung dieser Restriktionen konnte nur anhand der glaubhaften Versicherung durch die Probanden überprüft werden.

## 5. Zusammenfassung

Patienten mit ventrikulären Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt (RVOT-TK) stehen unter einem erheblichen Leidensdruck und Einschränkung ihrer Lebensqualität. In rund 80 % der Fälle dieser Erkrankung kann ein morphologisches Korrelat im Sinne eines ektopen Fokus der kardialen Erregung gefunden werden und durch eine elektrophysiologische Ablation mit einer Wiederauftretensrate von 10-25 % teilweise therapiert werden. Als dominanter Auslösemechanismus werden jedoch gegenwärtig weniger morphologische als funktionelle Ursachen diskutiert. Die Annahme einer autonomen Dysregulation bei sympathovagaler Dysbalance und adrenerger Hyperregulation wurde in der vorliegenden Untersuchung mit einem kombinierten Stressprotokoll untersucht. Überprüft wurde die Hypothese, ob chronischer Stress, sowie veränderte automatisierte Anpassungsreaktionen auf akute Stresssituationen bei Patienten mit RVOT-Tachykardien zu Veränderungen in der sympathiko-adrenergen, als auch der hypophysär-endokrinen (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) Antwort des Organismus führen.

In einer zweistündigen Laborstresstestung wurden 28 Patienten im Alter von 25 bis 67 Jahren sowie 28 gesunde, alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen einem definierten Stressprotokoll, bestehend aus einem Farbwörtererkennungstest nach Stroop, einem Rechentest sowie einer Redeübung (public speaking) unterzogen. Zu festgelegten Zeitpunkten der Untersuchung wurden insgesamt 5 Speichelproben zur Cortisolbestimmung gewonnen, sowie der arterielle Blutdruck gemessen.

Bei RVOT-Patienten konnten zum Zeitpunkt der maximalen Stressbelastung signifikant höhere Speichelcortisolwerte festgestellt werden ( $p=0,037$ ). Darüberhinaus war bei ihnen ein stärkerer Anstieg der Cortisolwerte zwischen dem Beginn und Ende des Stresstests zu verzeichnen ( $p=0,021$ ).

Die Messung des arteriellen Blutdrucks nach Riva Rocci konnte in der Gruppe der Indexpatienten signifikant höhere systolische ( $p=0,003$ ) und höchst signifikant höhere diastolische ( $p\leq 0,001$ ) Blutdruckwerte im Zeitverlauf der Untersuchung nachweisen. Zum Zeitpunkt der maximalen Stressbelastung war der diastolische Blutdruck bei RVOT-Patienten mit  $p= 0,033$  signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Patienten mit ventrikulären Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt scheinen demnach einer gesteigerten sympatho-adrenalen und hypophysär-endokrinen Antwort des Organismus auf Stress zu unterliegen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aardal-Eriksson,E., Eriksson,T.E., Holm,A.C., Lundin,T.: Salivary cortisol and serum prolactin in relation to stress rating scales in a group of rescue workers. *Biol.Psychiatry* 46 (1999) 850-855
2. Aiba,T., Shimizu,W., Taguchi,A., Suyama,K., Kurita,T., Aihara,N., Kamakura,S.: Clinical usefulness of a multielectrode basket catheter for idiopathic ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12 (2001) 511-517
3. Akerstedt,T., Gillberg,M., Hjemdahl,P., Sigurdson,K., Gustafsson,I., Daleskog,M., Pollare,T.: Comparison of urinary and plasma catecholamine responses to mental stress. *Acta Physiol Scand* 117 (1983) 19-26
4. Arnetz,B.B., Brenner,S.O., Levi,L., Hjelm,R., Petterson,I.L., Wasserman,J., Petrini,B., Eneroth,P., Kallner,A., Kvetnansky,R., Viggas,M.: Neuroendocrine and immunologic effects of unemployment and job security. *Psychother.Psychosom* 55 (1991) 76-80
5. Becker,L.C., Pepine,C.J., Bonsall,R., Cohen,J.D., Goldberg,A.D., Coghlan,C., Stone,P.H., Forman,S., Knatterud,G., Sheps,D.S., Kaufmann,P.G.: Left ventricular, peripheral vascular, and neurohumoral responses to mental stress in normal middle-aged men and women. Reference Group for the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia (PIMI) Study. *Circulation* 94 (1996) 2768-2777
6. Belhassen,B., Viskin,S.: Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 4 (1993) 356-368
7. Biondi,M., Pancheri,P., Delle Chiaie,R., Teodori,A., Paga,G., and Falaschi,P.: Personality and the response of FSH, LH, prolactin and cortisol in an experimental frustrating task. Fourth International Symposium on Psychoneuroendocrinology in Reproduction, Riva del Garda, 1985

8. Bohnen,N., Nicolson,N., Sulon,J., Jolles,J.: Coping style, trait anxiety and cortisol reactivity during mental stress. *J.Psychosom.Res.* 35 (1991) 141-147
9. Brandstädter,J., Baltes-Götz,B., Kirschbaum,C., Hellhammer,D.H.: Developmental and personality correlates of adrenocortical activity as indexed by salivary cortisol. *J.Psychosom.Res.* 35 (1991) 173-185
10. British Hypertension Society: Guidelines for management of hypertension: Report of the 3rd working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 13 (1999) 569-592
11. Britton,D.R., Koob,G.F., Rivier,J., Vale,W.: Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sci.* 31 (1982) 363-367
12. Butler,R.W., Braff,D.L., Rausch,J.L., Jenkins,M.A., Sprock,J., Geyer,M.A.: Physiological evidence of exaggerated startle response in a subgroup of Vietnam veterans with combat-related PTSD. *Am.J.Psychiatry* 147 (1990) 1308-1312
13. Buxton,A.E., Waxman,H.L., Marchlinski,F.E., Simson,M.B., Cassidy,D., Josephson,M.E.: Right ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation* 68 (1983) 917-927
14. Cacioppo,J.T.: Social neuroscience: autonomic, neuroendocrine, and immune responses to stress. *Psychophysiology* 31 (1994) 113-128
15. Cacioppo,J.T., Malarkey,W.B., Kiecolt-Glaser,J.K., Uchino,B.N., Sgoutas-Emch,S.A., Sheridan,J.F., Berntson,G.G., Glaser,R.: Heterogeneity in neuroendocrine and immune responses to brief psychological stressors as a function of autonomic cardiac activation. *Psychosom.Med.* 57 (1995) 164
16. Callans,D.J., Menz,V., Schwartzman,D., Gottlieb,C.D., Marchlinski,F.E.: Repetitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow

- tract: electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin. *J.Am.Coll.Cardiol.* 29 (1997) 1023-1027
17. Carlson,M.D., White,R.D., Trohman,R.G., Adler,L.P., Biblo,L.A., Merkatz,K.A., Waldo,A.L.: Right ventricular outflow tract ventricular tachycardia: Detection of previously unrecognized anatomic abnormalities using cine magnetic resonance imaging. *J.Am.Coll.Cardiol.* 24 (1994) 720-727
  18. Chalmers,J.: WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypertens* 17 (1999) 151-185
  19. Chrousos,G.P.: The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: Neuroendocrine and target tissue-related causes. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 24 (2000) S50-S55
  20. Clements,A.D., Parker,C.R.: The relationship between salivary cortisol concentrations in frozen versus mailed samples. *Psychoneuroendocrinology.* 23 (1998) 613-616
  21. Cole,B., Koob,G.F.: Corticotropin-releasing factor, stress, and animal behavior. In: McCubbin J.A.,Kaufman P.G.,Nemeroff C.B. (eds.) Stress, neuropeptides and systemic disease, Academic Press, New York, 1991, 119-148
  22. Collins,A., Eneroth,P., Landgren,B.M.: Psychoendocrine stress responses and mood as related to the menstrual cycle. *Psychosom.Med.* 47 (1985) 512-527
  23. Cordero,C.J., Iturralde,T.P., Lara,V.S., Colin,L.L., Kershenovich,S., Carvajal,A., Gonzalez,H.J.: Ablation using radiofrequency in the treatment of ventricular tachycardia. *Arch.Inst.Cardiol.Mex.* 66 (1996) 210-219
  24. DeBoer,R.W., Karemaker,J.M., Strackee,J.: Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat to beat model. *Am.J.Physiol.* 253 (1987) 680-689

25. Dienstbier,R.A.: Arousal and physiological toughness: implications for mental and physical health. *Psychol.Rev.* 96 (1989) 84-100
26. Dimsdale,J.E.: Generalizing from laboratory studies to field studies of human stress physiology. *Psychosom.Med.* 46 (1986) 463-469
27. Dinan,T.G.: Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br.J.Psychiatry* 164 (1994) 365-371
28. Dressendorfer,R.A., Kirschbaum,C., Rohde,W., Stahl,F., Strasburger,C.J.: Synthesis of a cortisol-biotin conjugate and evaluation as a tracer in an immunoassay for salivary cortisol measurement. *J.Steroid Biochem.Mol.Biol.* 43 (1992) 683-692
29. Dugue,B., Leppänen,E.A., Teppo,A.M., Fyhrquist,F., Gräsbeck,R.: Effects of psychological stress on plasma interleukins 1-beta and 6, C-reactive protein,tumour necrosis factor alpha, antidiuretic hormone and serum cortisol. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 53 (1993) 555-561
30. Dunn,A.J., Berridge,C.W.: Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration. *Brain.Res.Rev.* 15 (1990) 71-100
31. Earle,T.L., Linden,W., Weinberg,J.: Differential effects of harassment on cardiovascular and salivary cortisol stress reactivity and recovery in women and men. *J.Psychosom.Res.* 46 (1999) 125-141
32. Ellertsen,B., Johnsen,T.B., and Ursin,H.: Relationship between the hormonal responses to activation and coping; in Ursin H, Baade E, Levine S: *Psychobiology of Stress: A Study of Coping in Men*, Academic Press, New York, 1978, 209-234
33. Engel,B.T.: Assessment and alteration of physiological reactivity. In Dembroski T.D.,Schmidt T.H., Blümchen G.(eds.) *Biobehavioral Bases of Coronary Heart Disease*, Karger, Basel, 1983

34. Esler,M., Hasking,G., Willett,I., Leonard,P., Jennings,G.: Noradrenaline release and sympathetic nervous system activity. *J.Hypertens.* 3 (1985) 117-129
35. Feldman,R., Campbell,N., Laroche,P.: 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. *CMAJ* 161 (12 Suppl.) (1999) 1
36. Folino,A.F., Buja,G., Turrini,P.: The effects of sympathetic stimulation induced by mental stress on signal-averaged electrocardiogram. *Int J Cardiol.* 48 (1994) 279-285
37. Folkow,B., Hallbäck,M., Weiss,L.: Cardiovascular response to acute mental stress in spontaneously hypertensive rats. *Clinical Science* 34 (1973) 1335
38. Frankenhäuser,M.: The psychophysiology of workload:comparison between sexes. *Ann.Behav.Med.*(1991) 197-204
39. Fredrikson,M.: Psychophysiological and biochemical indices in stress research: Applications to psychopathology and pathophysiology. In Turpin G.(Ed.) *Handbook of clinical psychophysiology*, John Wiley & Sons, 1989
40. Gabbay,F.H., Krantz,D.S., Kop,W.J.: Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: Physical and mental activities, anger and smoking. *J Am Coll Cardiol* 27 (1996) 585-592
41. Gallaverdin,L.: Extra-systolie ventriculaire a paroxysmes tachycardiques prolonges. *Arch.Mal.Coeur.* 15 (1922) 298-306
42. Gibson,E.L., Checkley,S., Papadopoulos,A., Poon,L., Daley,S., Wardle,J.: Increased salivary cortisol reliably induced by a protein-rich midday meal. *Psychosom.Med.* 61 (1999) 214-224
43. Globits,S., Kreiner,G., Frank,H., Heinz,G., Klaar,U., Frey,B., Gossinger,H.: Significance of morphological abnormalities detected by MRI in patients undergoing successful ablation of right ventricular outflow tract tachycardia. *Circulation* 96 (1997) 2633-2640

44. Gold,P.W., Chrousos,G., Kellner,C., Post,R., Roy,A., Augerinos,P., Schulte,H., Oldfield,E., Loriaux,D.L.: Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am.J Psychiatry* 141 (1984) 619-627
45. Gold,P.W., Goodwin,F., Chrousos,G.P.: Clinical and biochemical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress, part 1. *N.Engl.J.Med.* 319 (1988) 348-353
46. Gottdiener,J.S., Krantz,D.S., Howell,R.H., Hecht,G.M., Klein,J., Falconer,J.J., Rozanski,A.: Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to ischemic functional severity. *J.Am.Coll.Cardiol.* 24 (1994) 1645-1651
47. Guidelines Sub-Committee: 1999 World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J.Hypertens.* 17 (1999) 151-183
48. Gullette,E.C.D., Blumenthal,J.A., Babyak,M.: Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 277 (1997) 1521-1526
49. Hara,M., Danilo,P.J., Rosen,M.J.: Effects of gonadal steroids on ventricular repolarization and on the response to E4031. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 285 (1998) 1068-1072
50. Hartzler,G.O.: Electrode catheter ablation of refractory focal ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2 (1983) 1107-1113
51. Hayashi,H., Fujiki,A., Tani,M., Mizumaki,K., Shimono,M., Inoue,H.: Role of sympathovagal balance in the initiation of idiopathic ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract. *Pacing.Clin.Electrophysiol.* 20 (1997) 2371-2377
52. Henry,J.P.: Stress, Health and the Social Environment, Springer Verlag, New York, 1977

53. Henry, J.P.: Biological basis of the stress response. *Integr. Physiol. Behav. Sci.* 27 (1992) 66-83
54. Hofmann, B., Ladwig, K.H., Schapperer, J., Deisenhofer, I., Marten-Mittag, B., Danner, R., Schmitt, C.: [Psycho-neurogenic factors as a cause of life-threatening arrhythmias]. *Nervenarzt.* 70 (1999) 830-835
55. Huikuri, H.V., Niemela, M.J., Ojala, S., et al.: Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 90 (1994) 121-126
56. Jain, P., Joska, T., Lee, F.: Day to day reproducibility of mental stress induced left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease and its relationship to autonomic activation. *J Nucl Cardiol.* 8 (2001) 347-355
57. James, G.D., Pickering, T.G., Yee, L.S., Harshfield, G.A., Riva, S., Laragh, J.H.: The reproducibility of average ambulatory home and clinic pressures. *Hypertension* 11 (1988) 545-549
58. Joint National Committee on Prevention, D.E.a.T.o.H.B.P.: The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch. Intern. Med.* 157 (1997) 2446
59. Jorgensen, L.S., Christiansen, P., Raundahl, U., Ostgard, S., Christensen, N.J., Fenger, M., Flachs, H.: Autonomic response to an experimental psychological stressor in healthy subjects: Measurement of sympathetic, parasympathetic, and pituitary-adrenal parameters: Test-retest reliability. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 50 (1990) 823-829
60. Julian, D.G., Valentine, P.A., Miller, C.G.: Disturbances of rate, rhythm and conduction in acute myocardial infarction. *Am J Med* 37 (1964) 915
61. Kamakura, S., Shimizu, W., Matsuo, K., Taguchi, A., Suyama, K., Kurita, T., Aihara, N., Ohe, T., Shimomura, K.: Localization of optimal ablation site of idiopathic ventricular tachycardia from right and left ventricular outflow tract by body surface ECG. *Circulation* 98 (1998) 1525-1533

62. Kemmer,F.W., Bisping,R., Steingruber,H.J., Baar,H., Hardtmann,F., Schlaghecke,R., Berger,M.: Psychological stress and metabolic control in patients with type I diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 314 (1986) 1078-1084
63. Killip,T.G.J.H.: Mode of onset of atrial fibrillation. *Am Heart J* 70 (1965) 172
64. Kirschbaum,C., Strasburger,C., Langkrar,J.: Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 44 (1993) 527-531
65. Kirschbaum,C., Wust,S., Faig,H., Hellhammer,D.: Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry and pschological stress in humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 75 (1992) 1526-1530
66. Kirschbaum,C.: Cortisolmessung im Speichel - ein Methode der biologischen Psychologie, Huber, 1991, 1.Auflage
67. Kirschbaum,C., Hellhammer,D.H.: Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 22 (1989) 150-169
68. Kirschbaum,C., Pirke,K.M., Hellhammer,D.H.: The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28 (1993) 76-81
69. Kirschbaum,C., Prussner,J.C., Stone,A.A., Federenko,I., Gaab,J., Lintz,D., Schommer,N., Hellhammer,D.H.: Persistent high Cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom.Med.* 57 (1995) 468-474
70. Kirschbaum,C., Wust,S., Hellhammer,D.: Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom.Med.* 54 (1992) 648-657
71. Klein,L.S., Shih,H.T., Hackett,F.K., Zipes,D.P., Miles,W.M.: Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation* 85 (1992) 1666-1671

72. Klinker, R., Silbernagl, S.: Lehrbuch der Physiologie, Thieme Verlag, 1996, 2. Auflage
73. Krantz, D.S., Manuck, S.B.: Acute psychophysiologic reactivity and risk of cardiovascular disease: A review and methodologic critique. *Psychological Bulletin* 96 (1984) 435-464
74. Krebs, M.E., Krause, P.C., Engelstein, E.D., Zipes, D.P., Miles, W.M.: Ventricular tachycardias mimicking those arising from the right ventricular outflow tract. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000. Jan.; 11. (1.): 45-51. 11 45-51
75. Krück, A.: Pathophysiologie/Pathobiochemie, 1994, 2. Auflage
76. Kudielka, B.M., Hellhammer, J., Hellhammer, D.H., Wolf, O.T., Pirke, K.M., Varadi, E., Pilz, J., Kirschbaum, C.: Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1998) 1756-1761
77. Lampert, R., Jain, D., Burg, M.M., Batsford, W.P., McPherson, C.A.: Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 101 (2000) 158-164
78. Lampert, R., Joska, T., Burg, M.M., Batsford, W.P., McPherson, C.A., Jain, D.: Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation* 106 (2002) 1800-1805
79. Lampert, R., Rosenfeld, L., Batsford, W., et al.: Circadian variations of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 90 (1994) 241-247
80. Lantelme, P., Milon, H., Gharib, C., Gayet, C., Fortrat, J.O.: White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension* 31 (1998) 1021-1029
81. Lee, S.H., Tai, C.T., Chiang, C.E., Huang, J.L., Chiou, C.W., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A.: Determinants of successful ablation of

- idiopathic ventricular tachycardias with left bundle branch block morphology from the right ventricular outflow tract. *PACE* 25 (2002) 1346-1351
82. Leng,G.: Pulsatility in neuroendocrine systems, CRC Press, 1988
83. Lerman,B.B.: Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine: evidence for myocardial receptor-mediated effects. *Circulation* 87 (1993) 382-390
84. Lerman,B.B., Stein,K., Engelstein,E.D., Battleman,D.S., Lippman,N., Bei,D., Catanzaro,D.: Mechanism of repetitive monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 92 (1995) 421-429
85. Lerman,B.B., Stein,K.M., Markowitz,S.M.: Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: a clinical approach. *Pacing.Clin.Electrophysiol.* 19 (1996) 2120-2137
86. Lerman,B.B., Stein,K.M., Markowitz,S.M.: Mechanisms of idiopathic left ventricular tachycardia. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 8 (1997) 571-583
87. Linden,W., Dadgar,N., Earle,TL., Con,A.: Cortisol responses to acute stress:a selective review. *Ann.Behav.Med.* 20 (1998) 310-6
88. Lindheim,S.R., Legro,R.S., Bernstein,L., Stanczyk,F.Z., Vijod,M.A., Presser,S.C., Lobo,R.A.: Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women differ in their cardiovascular and neuroendocrine response to behavioral stressors. *Am J Obstet Gynecol.* 167 (1992) 1831-1836
89. Linkowski,P., Mendlewicz,J., Leclercq,R.: The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *Clin Endocrinol Metab* 61 (1985) 429-438
90. Lown,B., DeSilva,R.A.: Roles of psychologic stress and autonomic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes. *Am.J.Cardiol.* 41 (1978) 979-985

91. Lown,B., Vassaux,C., Hood,W.B., Fakhro,A.M., Kaplinsky,E., Roberge,G.:  
Unresolved problems in coronary care. *Am J Cardiol* 20 (1967) 494
92. Lundberg,U., Frankenhäuser,M.: Pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal  
correlates of distress and effort. *J Psychosom Res* 24 (1980) 125-130
93. Marchlinski,F.E., Deely,M.P., Zado,E.S.: Sex-specific triggers for right  
ventricular outflow tract tachycardia. *Am.Heart  
J.2000.Jun.;139.(6.):1009.-13.* 139 1009-1013
94. Markovitz,J.H., Matthews,K.A., Kiss,J., Smitherman,T.C.: Effects of hostility on  
platelet reactivity to psychological stress in coronary heart disease  
patients and in healthy controls. *Psychosom.Med.* 58 (1996) 143-149
95. Mason,J.W.: A review of psychoendocrine research on the pituitary-thyroid  
system. *Psychosom.Med.* 30 (1968) Suppl-81
96. Mason,J.W.: A re-evaluation of the concept of "non-specificity" in stress theory.  
*J Psychiatr.Res* 8 (1971) 323-333
97. Mason,J.W.: Emotions as reflected in patterns of endocrine integration; in Levi L  
(ed): *Emotions: Their Parameters and Measurements*, Raven Press, New  
York, 1975
98. Mason,J.W., Giller,E.L., Kosten,T.R.: Elevation of urinary  
norepinephrine/cortisol ratio in posttraumatic stress disorder. *J  
Nerv.Ment.Dis.* 176 (1988) 498-502
99. Matthews,K.A., Caggiula,A.R., McAllister,C.G., Berga,S.L., Owens,J.F.,  
Flory,J.D., Miller,A.L.: Sympathetic reactivity to acute stress and immune  
response in women. *Psychosom.Med.* 57 (1995) 564-571
100. Matthews,K.A., Weiss,S.M., Detre,T., Dembroski,T.M., Falkner,B., Manuck,S.B.,  
and Williams,R.B.e.: *Handbook of stress, reactivity and cardiovascular  
disease*, Wiley, New York, 1986
101. Mc Ewen,B.S.: The neurobiology of stress: from serendipity to clinical  
relevance. *Brain Res* 886 (2000) 172-189

102. McCracken, J.T., Poland, R.E.: Saliva and serum cortisol dynamics following intravenous dexamethasone in normal volunteers. *Life Sci.* 45 (1989) 1781-1785
103. McCraty, R., Barrios-Choplin, B., Rozman, D., Atkinson, M., Watkins, A.D.: The impact of a new emotional self-management program on stress, emotions, heart rate variability, DHEA and cortisol. *Integr. Physiol. Behav. Sci.* 33 (1998) 151-170
104. McEwen, B.S.: Protective and damaging effects of stress mediators. *N. Engl. J. Med.* 338 (1998) 171-179
105. McEwen, B.S.: The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 886 (2000) 172-189
106. Meltzer, L.E., Kitchell, J.B.: The incidence of arrhythmias associated with acute myocardial infarction. *Prog. Cardiovasc.* 9 (1966) 50
107. Meulenbergh, P.M., Hofman, J.A.: Differences between concentrations of salivary cortisol and cortisone and of free cortisol and cortisone in plasma during pregnancy and postpartum. *Clin. Chem.* 36 (1990) 70-75
108. Miki, K., Kawamorita, K., Araga, Y., Musha, T., Sudo, A.: Urinary and salivary stress hormone levels while performing arithmetic calculation in a noisy environment. *Ind. Health* 36 (1998) 66-69
109. Miles, W.M., Mitrani, R.D.: Ablation of idiopathic left ventricular tachycardia, right ventricular outflow tachycardia, and bundle reentry tachycardia. In Singer I. (ed) *Interventional Electrophysiology*, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2001, 2, 343-371
110. Miller, D.B.: Caveats in hazard assessment: Stress and neurotoxicity, in Isaacson R.L., Jensen K.F. (eds.): *The Vulnerable Brain and Environmental Risks: Malnutrition and Hazard Assessments*, NY, New York, 1992, 239-266

111. Mitrani,R., Klein,L.S., Miles,W.M., Hackett,F.K., Burt,R.W., Wellman,H.N., Zipes,D.P.: Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J.Am.Coll.Cardiol.* 22 (1993) 1344-1353
112. Mittleman,M.A., Maclure,M., Sherwood,J.B.: Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. *Circulation* 92 (1995) 1720-1725
113. Mittleman,M.A., Maclure,M., Tofler,G.H.: Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. *N.Engl.J.Med.* 329 (1993) 1677-1683
114. Moller,J., Hallqvist,J., Diderichsen,F.: Do episodes of anger trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis in the Stockholm heart epidemiology program (SHEEP). *Psychosom Med.* 61 (1999) 842-849
115. Morris,M., Salmon,P., Steinberg,H., Sykes,EA., Bouloux,P., Newbould,E., McLaughlin,L., Besser,G.M., Grossman,A.: Endogenous opioids modulate the cardiovascular response to mental stress. *Psychoneuroendocrinology.* 15 (1990) 185-192
116. Morris,S., Phillipps,J., Jordan,J., McHenry,P.: Incidence and significance of decrease in systolic blood pressure during graded treadmill exercise testing. *Am.J.Cardiol.* 41 (1978) 221
117. Moya-Albiol,L., Salvador,A., Costa,R., Martinez-Sanchis,S., Gonzalez-Bono,E., Ricarte,J., Arnedo,M.: Psychophysiological responses to the STROOP Task after a maximal cycle ergometry in elite sportsmen and physically active subjects. *Int.J.Psych.* 40 (2001) 47-59
118. Mukai,J., Nakagawa,H., Nagata,K., Karakawa,S., Shimizu,W., Tsuchioka,Y., Okamoto,M., Matsuura,H., Kajiyama,G.: Long-term results of catheter ablation for idiopathic ventricular tachycardia originated from the right ventricular outflow. *Jpn.Circ.J.* 57 (1993) 960-968
119. Nakagawa,M., Takahashi,N., Nobe,S., Ichinose,M., Ooie,T., Yufu,F., Shigematsu,S., Hara,M., Yonemochi,H., Saikawa,T.: Gender differences

in various types of idiopathic ventricular tachycardia.

*J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 13 (2002) 633-638

120. Palileo,E.V., Ashley,W.W., Swiryn,S., Bauernfeind,R.A., Strasberg,B., Petropoulos,A.T., Rosen,K.M.: Exercise provokable right ventricular outflow tract tachycardia. *Am.Heart J.* 104 (1982) 185-193
121. Pancheri,P., Falaschi,P., Maione Marchini,A., Rocco,A., Zibellini,M., Di Cesare,G.: Sexually arousing stimuli, coping mechanisms and hormonal response. *New Trends Exp Clin Psychiatry.* 2 (1986) 221-240
122. Pickering,T.f.a.A.S.o.H.a.h.p.: Recommendationsfor the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am.J.Hypertens.* 9 (1995) 1-11
123. Port,K.: Serum and saliva cortisol responses and blood lactate accumulation during incremental exercise testing. *Int.J.Sports.Med.* 12 (1991) 490-494
124. Reddy,C.P., Gettes,L.S.: Use of isoproterenol as an aid to electric induction of chronic recurrent ventricular tachycardia. *Am.J.Cardiol.* 44 (1979) 705-713
125. Rief,W., Shaw,R., Fichter,M.M.: Elevated levels of psychophysiological arousal and cortisol in patients with somatization syndrome. *Psychosom.Med.* 60 (1998) 198-203
126. Rosmond,R., Holm,G., Bjorntorp,P.: Food-induced cortisol secretion in relation to anthropometric, metabolic and haemodynamic variables in men [In Process Citation]. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 24 (2000) 416-422
127. Roy,M.P., Steptoe,A., Kirschbaum,C.: Life events and social support as moderators of individual differences in cardiovascular and cortisol reactivity. *J.Pers.Soc.Psychol.* 75 (1998) 1273-1281
128. Rozanski,A., Bairey,C.N., Krantz,D.S., Friedman,J., Resser,K.J., Morell,M., Hilton-Chalfen,S., Hestrin,L., Bietendorf,J., Berman,D.S.: Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N.Engl.J.Med.* 318 (1988) 1005-1012

129. Sawchenko,P.E., Imaki,T., Potter,E., Kovacs,K., Imaki,J., Vale,W.: The functional neuroanatomy of corticotropin-releasing-factor. *Ciba.Found.Symp.* 172 (1993) 5-21
130. Schäfers,M., Lerch,H., Wichter,T., Rhodes,C.G., Lammertsma,A.A., Borggreffe,M., Hermansen,F., Schober,O., Breithardt,G., Camici,P.G.: Cardiac sympathetic innervation in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *J.Am.Coll.Cardiol.* 32 (1998) 181-186
131. Schurmeyer,T.H.: Exogenous effects on ACTH and cortisol secretion. *Fortschr.Med.* 113 (1995) 34, 37-34, 38
132. Schwinger,R.H.G., Böhm,M., Müller-Ehmsen,J.: Effect of inotropic stimulation on the negative force-frequency-relationship in the failing human heart. *Circulation* 88 (1993) 2267-2276
133. Seeman,T.E., McEwen,B.S., Rowe,J.W.: Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: Mac Arthur studies of successful aging. *Proc.Natl.Acad.Sci* 98 (2001) 4770-4775
134. Selye,H.: The physiology and pathology of exposure to stress. *Acta Montreal*(1950)
135. Selye,H.: The Stress of Life, McGraw-Hill, New York, 1956, 55-96
136. Selye,H.: Stress, hormones, and cardiovascular disease. *Recent.Adv.Stud.Cardioc.Struct.Metab* 1:701-6. (1972) 701-706
137. Sgoutas-Emch,S.A., Cacioppo,J.T., Uchino,B.N., Malarkey,W., Pearl,D., Kiecolt-Glaser,J.K., Glaser,R.: The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response: a prospective study of individuals high and low in heart rate reactivity. *Psychophysiology* 31 (1994) 264-271
138. Smyth,J., Ockenfels,M.C., Porter,L., Kirschbaum,C., Hellhammer,D.H., Stone,A.A.: Stressors and mood measured on a momentary basis are

- associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology*. 23 (1998) 353-370
139. Sothman, M.S., Gustafson, A.B., Garthwaite, T.L.: Cardiovascular fitness and selected adrenal hormone responses to cognitive stress. *Endocr Res*. 14 (1988) 59-69
140. Stamler, J.S., Goldman, M.E., Gomes, J.: The effect of stress and fatigue on cardiac rhythm in medical interns. *J Electrocardiography* 25 (1992) 333-338
141. Sterling, P., Eyer, J.: A new paradigm to explain arousal pathology, in Fisher S., Reason J. (eds): *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*, Wiley, New York, 1988, 629-649
142. Taylor, A., Clive, P.B.: Two forms of the Stroop test. *Percept.Mot.Skills*. 57 (1983) 879-882
143. Tsai, C.F., Chen, S.A., Tai, C.T., Chiang, C.E., Lee, S.H., Wen, Z.C., Huang, J.L., Ding, Y.A., Chang, M.S.: Idiopathic monomorphic ventricular tachycardia: clinical outcome, electrophysiologic characteristics and long-term results of catheter ablation. *Int.J.Cardiol*. 62 (1997) 143-150
144. Uchino, B.N., Cacioppo, J.T., Malarkey, W., Glaser, R.: Individual differences in cardiac sympathetic control predict endocrine and immune responses to acute psychological stress. *J.Pers.Soc.Psychol*. 69 (1995) 736-743
145. Vaernes, R., Ursin, H., Darragh, A., Lambe, R.: Endocrine response patterns and psychological correlates. *J Psychosom Res* 26 (1982) 123-131
146. Van Cauter, E., Leproult, R., Kupfer, D.J.: Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 2468-2473
147. VanItallie, T.B.: Stress: A Risk Factor for Serious Illness. *Metabolism* 51 (2002) 40-45

148. Verrier,R.L.: Neurochemical approaches to the prevention of ventricular fibrillation. *Fed.Proc.* 45 (1986) 2191-2196
149. Wellens,H.J.J., Rodriguez,I., and Smeets,J.L.: Ventricular tachycardia in structurally normal hearts. In Zipes D.P.,Jalife J. (eds) *Cardiac electrophysiology- from cell to bedside*, Saunders, Philadelphia-London, 1995, 780-788
150. Williams,R., Suarez,E., Kuhn,C., Zimmerman,E., Schanberg,S.: Biobehavioral basis of coronary-prone behavior in middle-aged men. Evidence for chronic SNS activation in type As. *Psychosom Med* 53 (1991) 517-527
151. Woelfel,A., Foster,J.R., Simpson,R.J.J., Gettes,L.S.: Reproducibility and treatment of exercise-induced ventricular tachycardia. *Am.J.Cardiol.* 53 (1984) 751-756
152. Wu,D., Kou,H., Hung,J.: Exercise-triggered paroxysmal ventricular tachycardia. *Ann.Int.Med.*(1981) 410-414
153. Zipes,D.P.: Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment. In: "Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine", Braunwald E. (Hrsg.), Saunders, Philadelphia, 1997, 5, 640-704

## 7. Ablaufplan der Stresstestung

S	Z	R
VP von der Pforte abholen Jacke aufhängen	Telefon ausschalten: <input type="checkbox"/> (1) <input type="checkbox"/> (2) <input type="checkbox"/> (umgekehrt ebenso) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Schilder an die Türen hängen; <input type="checkbox"/> Keil unter die äußere Tür <input type="checkbox"/> Luftfeuchtigkeit überprüfen (Soll: 35 – 40%)  Elektroden vorbereiten  VP ins <b>Aufnahmebuch</b> eintragen	Computer starten  1. Startle 2. Stroop  beide Monitore <input type="checkbox"/> ausschalten <input type="checkbox"/>  Fenster schließen  Discman vorbereiten (Lautstärke 2)
VP → Toilette? <input type="checkbox"/>		
VP auf Stuhl plazieren, <input type="checkbox"/> kurze Vorstellung	Sitzt bei VP!	
	Cortisol (1) <input type="checkbox"/> RR-Messung	
Versuchsablauf kurz erklären (Reihenfolge der Tests): Fragebogen (so wichtig wie		

andere Tests!!) 2) Anlegen der Elektroden 3) 3 Tests mit Computer 4) Redeübung 5) Entspannungsphase  Fragen? Glas Wasser?		
Aufklärungsbogen unterschreiben lassen <input type="checkbox"/>		
Erfassungsbogen ausfüllen (sozioökon. Daten) <input type="checkbox"/>		
Nach Allergien fragen (Elektroden - Gel)! <input type="checkbox"/>	Fragebogen I bearbeiten lassen (ca. 20 min) <input type="checkbox"/> (VP bekommt Clipboard) <input type="checkbox"/>  kontrollieren, ob alle Fragen beantwortet wurden	
§	§	§
VP verkabeln Atemgürtel EKG <u>nicht-dominante</u> Hand Auge	VP verkabeln (Anreichen des Materials)	
VP anweisen, ruhig zu sitzen und sich so wenig wie möglich zu bewegen;		
Seh-/ Farbttest <input type="checkbox"/>	Ergebnisse in Ergebnisbogen eintragen <input type="checkbox"/>	
	Klatschen (EDA) <input type="checkbox"/>	Impedanzmessung (F5) <input type="checkbox"/> EKG / EMG ?
Erklärung: <input type="checkbox"/> VP soll auf Knopf drücken,	VP Kopfhörer aufsetzen, <input type="checkbox"/> Knopftaste in die Hand	Hörtest <input type="checkbox"/>

sobald sie Ton hört.	geben  Ergebnisse in Ergebnisbogen notieren	
	Cortisol (2) & RR <input type="checkbox"/>	
Erklärung: "Sie hören jetzt eine Reihe von 16 Tönen. Bitte bleiben Sie während der ganzen Zeit ruhig sitzen und sprechen Sie nicht. Bitte halten Sie den Blick auf das Bild an der Tür gerichtet."		
		Startle starten
		nach dem 16. Ton: F 4 Marker <input type="checkbox"/>
	Kopfhörer abnehmen	
Erklärung: "Sie sehen hier eine Liste von Wörtern, die in verschiedenen Farben geschrieben sind. Sie sollen die Farben in denen die Wörter geschrieben sind so → schnell wie möglich laut benennen, und zwar spaltenweise (von oben nach unten).	Tisch an VP herranrücken  Der bei VP sitzt sagt "Start" und "Stop". Relativ früh, sodaß die Daten nicht zu viel werden.  Am Anfang jeder Seite sagen wir "Start", am Ende "Stop". Machen Sie so wenig Fehler wie möglich. Es wird Ihre	

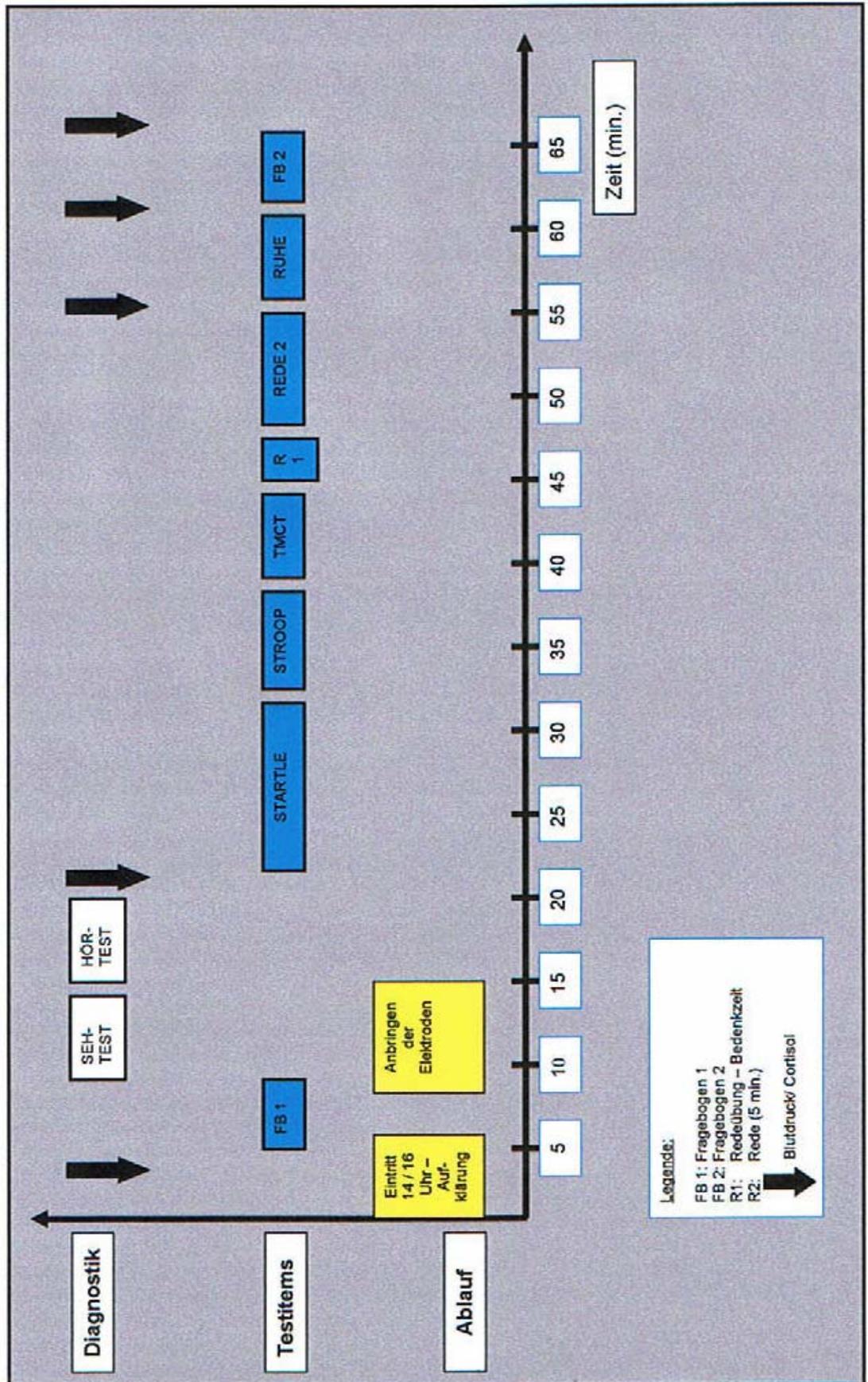


viele Aufgaben wie möglich zu lösen.	<input type="checkbox"/> <b>Enter</b> starten." Sitzt VP gut für Tastatur?	
<input type="checkbox"/> <b>"Start"</b>  <input type="checkbox"/> Uhr starten (3 min.)  Nach 3 min.: "Stop" <u><b>ARTEFAKTE NOTIEREN</b></u>	→ →	<input type="checkbox"/> <b>F 2</b> Marker (Start) <input type="checkbox"/> <b>F 3</b> <b>(6x alle 30 sek)</b> <input type="checkbox"/> <b>F 4</b> Marker (Stop)
Ergebnisse laut ablesen	in Ergebnisblatt eintragen <input type="checkbox"/>	
Computer 2 ausschalten <input type="checkbox"/>		
Erklärung: <b>(langsam sprechen)</b> "Als nächstes kommt der schwierigste Test, die Redeübung. Wir geben Ihnen ein Thema, zu dem Sie bitte eine Rede von 5 min Dauer halten. Sie haben 1 min Zeit sich darauf vorzubereiten und können sich Notizen machen. Die Dauer der Übung ist 5 min. und wir müssen diese Zeit strikt als <b>Ihre</b> Redezeit einhalten	und werden deshalb auch keinen Dialog beginnen."  VP bekommt Fragen-Clipboard mit Stift !	
⌘	⌘	⌘
Uhr einstellen (1 min.) <input type="checkbox"/>  "Die Vorbereitungszeit beginnt jetzt."		<input type="checkbox"/> <b>F 2</b> Beginn  <input type="checkbox"/> <b>F 3</b> <b>nach 30 sek</b>

nach 1 min.: "Ende der Vorbereitungszeit" <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> F 4 Ende nach 1 min.
"Bitte beginnen Sie jetzt mit der Rede." Uhr starten ( 5 min.) <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> F 2 Marker/Beginn <input type="checkbox"/> F 3 <b>6x nach :</b>
nach 5 min.: "Ende der Redezeit" <input type="checkbox"/>		<b>50s,1.40,2.30,3.20,4.10,5. 00min</b> <input type="checkbox"/> F 4 Marker/Ende
	Cortisol (3) & RR <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> F 1 Marker
Lob, Beschwichtigung; Erklärung: "Jetzt hören Sie noch etwas Musik zur Entspannung. Bitte bewegen Sie sich möglichst nicht und schauen Sie wieder auf das Poster."		
Stuhl umstellen	Kopfhörer aufsetzen	Anschluß umstecken
		CD starten (Nr.9 ; 3.28min; <input type="checkbox"/> F 2 Lautstärke 2) <input type="checkbox"/> F 3 <b>6x alle 30 sek</b>
Arzturteil ausfüllen	Arzturteil ausfüllen <input type="checkbox"/>	
		Ende der CD (3.28): <input type="checkbox"/> F 4
	Cortisol (4) & RR <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> F 1 Marker
Entfernung der Elektroden		
	Fragebogen II ausfüllen <input type="checkbox"/>	

	lassen	
kontrollieren, ob alles beantwortet wurde		
Pat. mißt an TEMGESIC-Skala die Untersuchung (Ergebnis auf Arzturteil)	Cortisol (5) & RR <input type="checkbox"/>	Speichern der Daten

## Psychophysiologische Stresstestung: zeitlicher Ablauf



## 8. Danksagung

Für die Bereitstellung des Themas dieser Doktorarbeit sowie die intensive persönliche Betreuung vor allem zu Beginn der Arbeit im Jahre 1999 möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. phil. K.-H. Ladwig herzlich danken. Die Bewältigung eines Projektes in der vorliegenden Größenordnung mit einer Vielzahl an Daten, welche in dieser Arbeit nicht zur Auswertung kommen konnten, war nur in einer intensiven Teamarbeit mit meinen Kolleginnen Frau Kerstin Wundsam, Frau Andrea Mayer und Frau Barbara Popp möglich. Diese nicht immer leichte Aufgabe konnte schließlich zu aller Zufriedenheit bewältigt werden. Für die Geduld und Einsatzkraft dieses Teams möchte ich mich daher ganz ganz herzlich bedanken. Dank gilt ebenso Herrn Reinhold Danner, der als Ansprechpartner in organisatorischen wie auch technischen Belangen stets eine große Hilfe war.

Ohne die zeitintensive und ausdauernde Bereitschaft der untersuchten Patienten und Kontrollpersonen an der Mitwirkung des Projektes hätte diese klinisch-experimentelle Untersuchung nicht stattfinden können.

Für die Mitarbeit bei der Patientenrekrutierung, Kontakten zu Hausärzten und medizinischen Problemen waren Kollegen des Deutschen Herzzentrums Münchens immer dankbare Ansprechpartner, allen voran Frau Dr. Isabelle Deisenhofer. Herr Dr. M. Kellner von der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf möchte ich für die Bereitstellung der Cortisolspiegelträger sowie die Analyse im entsprechenden Labor herzlich danken.

Bei der Auswertung des umfangreichen Datensatzes konnte es aus eigener Kraft heraus und bei den vorhandenen, zugegebenermaßen schwierigen statistischen Analysemethoden nicht ohne fachkompetente Hilfe zu einer zuverlässigen Auswertung kommen. Frau Birgit Marten-Mittag sei daher an dieser Stelle ganz herzlich gedankt, hat sie doch stets die Zeit und Kraft investiert, sich mit der Analyse des Datensatzes auseinanderzusetzen. Bei diesem statistischen Teilbereich der Arbeit war darüberhinaus Frau Dr.R. Busch vom Institut für Epidemiologie und medizinischer Statistik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München maßgeblich beteiligt: vielen Dank!

Daß es bei auftretenden Soft- und Hardwareproblemen, vor allem am Ende einer Doktorarbeit, immer wieder Menschen gibt, die keine Mühen scheuen mit ihrem unglaublichen technischen Verständnis diese Probleme wieder in den Griff zu

bekommen durfte ich des öfteren erleben. Herrn Wolfgang Böhnisch sei daher an erster Stelle gedankt, als er zweimal den Absturz des kompletten Datensatzes ins Jenseits kosmischer Computerwelten verhinderte. Für ähnliche Probleme waren ebenso Herr Dr. Rainer Haseneder, Herr Klaus Wittmann und Herr Florian Castrop eine unschätzbare Hilfe, wofür ich ihnen von ganzem Herzen danken möchte.

Die letzten Tage der Arbeit im Januar 2004 waren durch die unschätzbare Betreuung und das äusserst kritische Urteil von Frau Dr. Silke Orth geprägt. In dieser Zeit wurden radikale Textumstellungen, Neuformulierungen und auch eine erhebliche Kürzung vorgenommen.

Wohl am meisten Dank gebührt jedoch meinen Eltern, ohne die ich niemals in die Situation gekommen wäre, überhaupt eine Doktorarbeit schreiben zu können. Sie haben mir das Medizinstudium ermöglicht und waren in den dunklen Tagen dieses Studiums und auch während der Doktorarbeitsphase immer diejenigen Eltern, die man sich stets gewünscht hat.

Daß meine Tochter Selina von Anbeginn dieser Arbeit einen stets gestressten und leider nur selten anwesenden Vater ihr eigen nennen mußte, liegt in der Natur der Sache und ich werde es ihr wohl erst viel später erklärbar machen können. Die Kompensation erzieherischer und versorgungstechnischer Aufgaben kam daher vor allem der Mutter, Frau Nicole Urbanek zu, der ich an dieser Stelle ganz ganz herzlich danken möchte.

Patrick Kudielka, April 2004

---