

3 Untersuchungsgut und Methoden

3.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv bestand aus 43 jungen, gesunden, männliche Normotonikern kaukasischer Herkunft, zum überwiegenden Teil Medizinstudenten, die 5 Jahre zuvor in einem Alter von $26,9 \pm 3,2$ Jahren untersucht worden waren (Buchholz et al., 1999). Alle Probanden wurden vor Aufnahme in die Studie einer körperlichen Untersuchung und einer Routinelaboruntersuchung unterzogen. Ausschlußkriterien waren Hypertonie (nach WHO-Definition), Körpergewicht $>10\%$ über Normalgewicht nach Broca, chronische Nierenerkrankung, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, chronische Lebererkrankung, psychische Erkrankung, starkes Rauchen (>10 Zigaretten/Tag), regelmäßiger Alkoholkonsum oder Drogenmißbrauch, Hochleistungssport, Nacht- bzw. Schichtarbeit sowie eine nicht eruierbare Familienanamnese.

Die Probanden waren zunächst in den Abteilungen für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (UKBF), nach einem Studienprotokoll von Sharma bezüglich ihrer Blutdruckreaktion auf eine standardisierte Kochsalzdiät hinsichtlich des Merkmals Salzsensitivität phänotypisiert worden (Sharma et al., 1990, 1991, 1993). Die Probanden erhielten 14 Tage lang eine standardisierte kochsalzarme Diät mit 20 mmol NaCl (= 1.2 g) pro Tag. Zusätzlich nahmen sie (in randomisierter Reihenfolge) täglich 22 Kochsalztabletten mit 22 mmol NaCl (= 13.2 g) oder Placebo über je 7 Tage ein. Die Complianceüberprüfung erfolgte durch tägliche Bestimmung der Urinelektrolyte. Am Ende jeder Diätwoche wurde nach 30minütiger Ruhephase eine über 60 Minuten (mit Messungen in minütlichen Ab-

ständen) dauernde Blutdruckmessung mit einem oszillometrischen Blutdruckautomaten (DINAMAP, 1846 SX) durchgeführt. Zur Ermittlung der Salzsensitivität wurde die Differenz der Blutdruckwerte unter kochsalzreichen zur kochsalzarmen Periode zugrunde gelegt. Definitionsgemäß wurden jene Probanden, bei denen eine signifikante Abnahme ($p < 0.05$, zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben) des mittleren arteriellen Blutdrucks unter der kochsalzarmen Diät um mehr als 3 mmHg zu verzeichnen war, als salzsensitiv klassifiziert.

Im Zeitraum 1995-1996 wurden alle 43 Probanden hinsichtlich ihrer psychophysiologischen und psychischen Reaktion auf einen mentalen Belastungstest untersucht. Buchholz (Buchholz et al., 1999) unterteilte, parallelisiert nach Alter, Body-Mass-Index, Häufigkeit des Vorliegens einer positiven Familienanamnese für Hypertonie (galt als positiv, wenn ein Elternteil wegen essentieller Hypertonie medikamentös behandelt wurde) und körperlicher Fitness die Probanden in zwei Gruppen (16 salzsensitive und 16 salzresistente Probanden). Die Daten der weiteren 11 salzresistenten Probanden wurden zur Berechnung von Korrelationen zwischen physiologischen und psychologischen Merkmalen in die Auswertung einbezogen.

3.2 Untersuchungsplan

Um auf die Frage nach möglichen Einflussfaktoren auf die Hypertonieentstehung aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, galt es möglichst alle Probanden von damals zu einer erneuten Studienteilnahme zu bewegen. Zunächst wurde der aktuelle Wohnsitz ausfindig gemacht. Die Probanden wurden dann schriftlich über den aktuellen Stand des Forschungsprojektes informiert und zu einer erneuten Studienteilnahme gebeten. Das Studienprotokoll sah für alle Probanden wie folgt aus:

- Teilnahme an einer ambulanten Langzeitblutdruckmessung (ABDM)
- Beantwortung eines eigens für die Studie entworfenen sowie drei weiterer psychodiagnostischer Fragebögen
- erneute Teilnahme an einer Stressreagibilitätsuntersuchung

Von den ursprünglich 43 Probanden wohnten nur noch 22 Probanden in Berlin. Bei vier der Probanden konnte auch nach Anfrage beim jeweiligen Landeseinwohneramt kein aktueller Wohnsitz ermittelt werden, so dass sich die ursprüngliche Fallzahl von 43 auf insgesamt 39

verringerte. Trotz einer Aufwandsentschädigung von 50€ und mehrfacher Kontaktaufnahme war die Resonanz und die allgemeine Bereitschaft an der Katamneseuntersuchung teilzunehmen gering. Insbesondere die Tatsache, dass die Stressreagibilitätsuntersuchung sich nur im psychophysiologischen Labor des UKBF durchführen ließ und der damit verbundene zeitliche Aufwand schien viele von vornherein abzuschrecken. Um gleiche Bedingungen zu gewährleisten und um insbesondere mögliche zirkadiane Schwankungen auszuschließen, war die Durchführung der Untersuchung außerdem auf den Vormittag beschränkt. Als Konsequenz aus dieser Einstellungsbilanz musste der ursprüngliche Plan, eine erneute Stressreagibilitätsuntersuchung bei allen Patienten durchzuführen, aufgegeben werden.

Auch für die 24-h-Blutdruckmessung musste das ursprünglich vorgesehene Studienprotokoll modifiziert werden. Mit der ursprünglichen Planung, alle Probanden zunächst ins Kreislauflabor des UKBF einzubestellen, sie dort zunächst in Ruhe die Fragebögen auszufüllen zu lassen, das aktuelle Gewicht zu ermitteln und ihnen danach das Blutdruckgerät anzubringen, waren nicht genügend Probanden zu einer erneuten Teilnahme zu bewegen. In Rücksprache mit Prof. Dr. Deter wurden daraufhin jene Probanden, die nicht bereit waren den Weg ins UKBF auf sich zu nehmen, zuhause bzw. am Arbeitsplatz aufgesucht. Dem Probanden wurden die Elemente des Gerätes und der Meßvorgang erläutert. Aufstehen, zu Bett gehen, Einnahme von Medikamenten und andere relevante Ereignisse sollten mit korrekter Uhrzeit notiert werden. Auch die Schlafqualität sollte protokolliert werden. Bei Ausübung einer sportlichen Aktivität während der Untersuchungszeit waren die Probanden gehalten, für diesen Zeitraum das Blutdruckgerät auszuschalten.

Von Dezember 1999 bis Juli 2002 wurden die Blutdruckwerte von insgesamt 32 der Probanden ermittelt. Daneben konnte bei acht der damaligen Probanden erneut ein mentaler Belastungstest durchgeführt werden. Die Blutdruckwerte aller 32 Probanden wurden hierbei mit dem gleichen Blutdruckmeßgerätmodell ermittelt (siehe Kapitel 3.3.3). Um mögliche störende Einflüsse zu minimieren und um ähnliche Bedingungen für alle Probanden zu gewährleisten, erfolgte das Tragen der Blutdruckgeräte ausschließlich an einem schichtdienstfreiem Tag.

3.3 Datenerhebung

3.3.1 Anamnesefragebogen

Dieser selbst konzipierte Fragebogen auf der Grundlage der früheren Studie von Buchholz (Buchholz et al., 1999) unterteilte folgende Bereiche:

- demographische Daten wie Alter, body mass index (BMI), Berufsgruppe
- Fragen über mögliche Herzkreislauf- bzw. psychische Beschwerden sowie Auskunft über das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für Hypertonie
- Fragen zum Gesundheitsverhalten: quantitativer Alkoholkonsum, Fragen zu Nikotinabusus sowie Fragen zu körperlicher Aktivität

3.3.2 Psychodiagnostische Fragebögen

Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R, Fahrenberg et al., 1984)

Hierbei handelt es sich um ein valides und häufig eingesetztes Verfahren zur Beschreibung von Persönlichkeitsdimensionen. Anhand von 137 Fragen, die mit „stimmt“ oder „stimmt nicht“ beantwortete werden können, werden folgende 12 Konstrukte mit den FPI-R Skalen erfaßt:

- R1 Lebenszufriedenheit
- R2 Soziale Orientierung
- R3 Leistungsorientierung
- R4 Gehemmtheit
- R5 Erregbarkeit
- R6 Aggressivität
- R7 Beanspruchung
- R8 Körperliche Beschwerden
- R9 Gesundheitsorgen
- R10 Offenheit
- E Extraversion
- RN Emotionalität

Entsprechend beschriebener Persönlichkeitsmerkmale bei salzsensitiven Risikoprobanden (Kapitel 1.3.6) interessierten uns vor allem die Skalen Erregbarkeit und Aggressivität, die im Rahmen der deskriptiven Analyse dargestellt werden. Probanden mit hohen Werten der Skala Erregbarkeit schildern sich als leicht erregbar, reizbar, sind leicht aus der Ruhe zu bringen und können ihren Ärger nicht recht beherrschen. Bei hohen Werten der Skala Aggressivität lassen Probanden, sowohl spontan als auch reaktiv die Bereitschaft zu aggressiver Durchsetzung erkennen.

Die Fragebögen wurden mit Hilfe des EDV-Programmes FPI (SPSS) ausgewertet. Das Programm liefert Roh- und Stanine-Werte der Skalen. Bei den Stanine-Werten handelt es sich um geschlechts- und altersstandardisierte, normalisierte Werte. Die Werte werden dabei zwischen 1 und 9 standardisiert, mit einem Mittelwert von 5 und einer Standardabweichung von 1. In der vorliegenden Arbeit wurden die Stanine-Werte dargestellt. Entsprechend dem Testmanual wurde der Test nicht ausgewertet, wenn der Proband in der Skala Offenheit einen Stanine-Wert < 4 aufzeigte bzw. auf die Frage: „Ich habe die Anleitung gelesen und bin bereit, jeden Satz offen zu beantworten“ mit „stimmt nicht“ geantwortet hatte.

State-Trait-Ärgerausdruck (STAXI)

Bei diesem von Schwenkmezger und Mitarbeitern (Schwenkmezger et al., 1992) speziell zur Erforschung der Hypertonie konzipiertem Verfahren wird der Einfluss von Ärger und Ärgerausdruck erfasst. Folgende sechs Skalen werden erfasst:

1. Ärger-Zustandsskala (*State-Anger; S-A*), welche die Intensität des subjektiven Ärgerzustandes zu einem Zeitpunkt bzw. in einer definierten Situation erfasst
2. Ärger-Dispositionsskala (*Trait-Anger; T-A*): erfasst die interindividuellen Unterschiede hinsichtlich der Bereitschaft, in einer ärgerprovozierenden Situation mit einer Erhöhung von Zustandsärger zu reagieren
3. Ärger-Temperament-Skala (*Angry Temperament, TA/T*): beschreibt die allgemeine Neigung, Ärger ohne spezifische Provokation zu erfahren und auszudrücken
4. Ärger-Reaktions-Skala (*Angry-Reaction, TA/R*): repräsentiert die interindividuellen Unterschiede Ärger auszudrücken, wenn man sich kritisiert oder durch

andere Personen unfair behandelt sieht. Dabei werden zwei Skalen unterschieden:

- a) Skala zur Erfassung von nach innen gerichtetem Ärger (*Anger-In, AI*): misst die Häufigkeit, mit der ärgerliche Gefühle unterdrückt bzw. nicht nach außen abreagiert werden
 - b) Skala zur Erfassung von nach außen gerichtetem Ärger (*Anger-Out, AO*): erfasst die Häufigkeit, mit der ein Individuum Ärger gegen andere Personen oder Objekte in der Umgebung richtet
5. die Skala Ärger-Kontrolle (*Anger Control*): beschreibt das Ausmaß des Versuchs, den Ausdruck von Ärger auf gesunde Weise zu kontrollieren

State-Trait-Angstinventar (STAI-G, Laux et al., 1981; Spielberger et al., 1996)

Hierbei handelt es sich um die deutsche Adaption des ebenfalls von Spielberger et al. (1970) entwickelten State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI). Es stellt den derzeit in Deutschland verbreitetsten Fragebogen zur Angstmessung dar. Wie beim STAXI erfolgt die Beantwortung auf einer vierstufigen Skala mit den Antwortmöglichkeiten „fast nie“, „manchmal“, „oft“ und „fast immer“. Dabei ist zur Kontrolle der Bejahungstendenz ein Teil der Antworten in Richtung Angst formuliert, ein anderer Teil in Richtung Angstfreiheit. Die Summe der Antworten bildet den Angst-Rohwert, der dann in einen altersstandardisierten T-Wert überführt und auch der vorliegenden Arbeit als Gruppenvergleichsparameter diente.

Erfasst wurde die Skala Trait-Angst: Diese Skala erfasst Angst nicht als momentanen Zustand, sondern als Eigenschaft. Dabei bezieht sich die Trait-Angst auf die individuelle Neigung des Probanden, eine Situation als bedrohlich einzustufen. Die Skala State-Angst: wurde nicht erfasst.

3.3.3 Ambulante 24-h-Blutdruckmessung (ABDM)

Die ambulante 24 Stunden Blutdruckmessung erfolgte mit dem oszillometrisch messenden Rekorder Space Labs 90207, bei dem pulssynchrone Volumenveränderungen des Oberarms während des Ablassens des Manschettendrucks durch spezielle Algorithmen mit Hilfe eines tragbaren Rekorders registriert werden. Die Manschette wird bis zur maximalen Pulsdruckamplitude aufgepumpt und in Intervallen von 3 mmHg abgelassen (Meyer-Sabellek et al., 1988).

Die Messung erfolgt über 24 Stunden. In der Zeit von 6.00 - 22.00 Uhr wurde in einem zeitlichen Abstand von 20 Minuten, in der Nachtphase von 22.00 - 6.00 Uhr wurde halbstündig gemessen. Bei Fehlmessungen wurde im Abstand von 2 Minuten erneut gemessen. Die Probanden konnten bei gewünschter Selbstkontrolle der Blutdruckwerte per Knopfdruck eine Messung auslösen, welche ebenfalls aufgezeichnet wurde. Die Probanden waren angewiesen, während des Messvorgangs den Arm gerade und still zu halten. Die vom Rekorder aufgezeichneten Messungen wurden statistisch ausgewertet. Folgende Parameter wurden analysiert: der Mittelwert des systolischen und diastolischen Blutdrucks, die Herzfrequenz, der prozentuale Anteil von Messungen $>140/90$ mmHg während der Tageszeit, die Variabilität des Blutdrucks (Standardabweichung) für die Zeiträume 24 Stunden, Tageszeit von 6.00 - 22.00 Uhr und Nachtzeit von 22.00 - 6.00 Uhr. Bei den Mittelwerten handelt es sich um gewichtete Daten aus den stündlichen Werten. Einschlusskriterien für die Auswertbarkeit der 24-h ABDM waren: mindestens 50 Messungen in 24 Stunden, jede Stunde am Tag mindestens eine Messung, Messzeitraum mindestens 20 Stunden.

3.3.4 Psychophysiologische Belastungsuntersuchung

Die Untersuchungen fanden von August 2000 bis Dezember 2001 im psychophysiologischen Labor des Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin statt. Sämtliche Untersuchungen wurden vom Autor der vorliegenden Arbeit durchgeführt.

Um den Einfluss zirkadianer Schwankung der Kreislaufregulation und der mentalen Leistungsfähigkeit zu kontrollieren, begannen die Untersuchungen immer vormittags zwischen 8.00 und 10.00 Uhr. Die Probanden wurden gebeten, vor der Untersuchung keinen Alkohol, keinen Kaffee und/oder Schwarzen Tee zu trinken, nicht zu rauchen und keine Medikamente einzunehmen, jedoch wie üblich zu frühstücken.

Das psychophysiologische Labor ist ein Zweiraumlabor, der Proband befand sich während der Belastungsaufgabe alleine im Untersuchungsraum. Der Untersucher befand sich im Nebenraum, bei den Geräten zur Aufzeichnung der physiologischen Parameter. Zur Aktivierung durch psychische Belastung wurde der Manometer-Test, integriert in ein standardisiertes Computerprogramm („stimulus program“, Johannes, 1994), verwendet. Vor Beginn erfolgte eine standardisierte Instruktion über die 4 Phasen des Testprogramms durch den Untersucher. Dem Probanden wurden der Bildschirmaufbau, die Funktionen der Maustasten erläutert und darauf

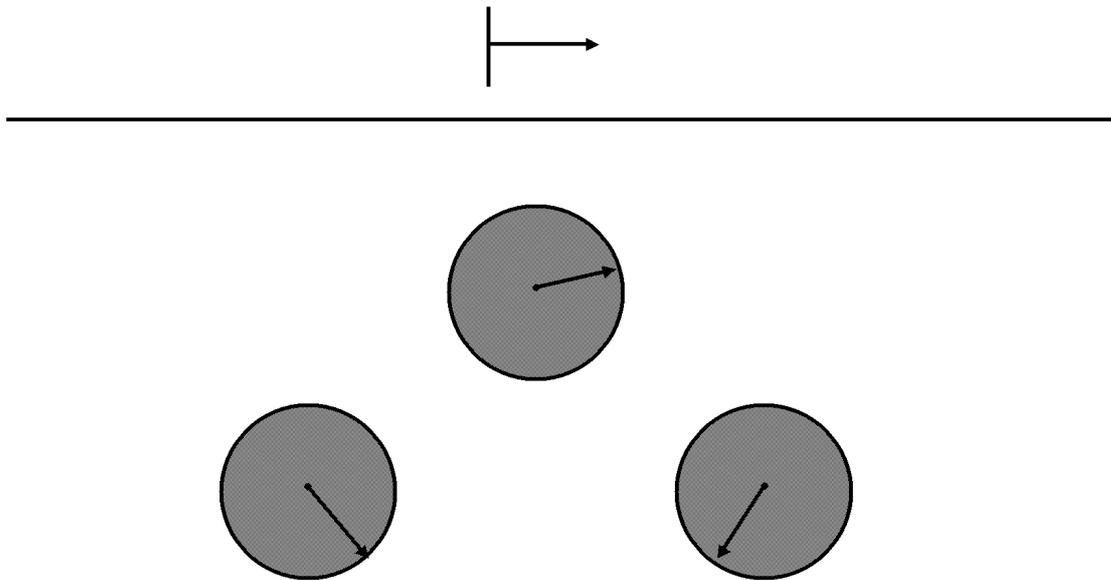


Abb.3-1: Ausschnitt aus dem Manometer-Test. Orientierend am Pfeil im oberen Bildrand musste der Proband entscheiden, ob die Manometeruhren in Zeigerstellung von 90° standen. Antwort hier: falsch.

aufmerksam gemacht, dass der Test unter Zeitdruck zu bearbeiten sei. Anschließend wurde zunächst das Tonband und die Atemphase abgespielt und dann das Computerprogramm gestartet. In aufsteigender Reihenfolge wurden dem Probanden bis zu 12 Manometeruhren zunehmend schneller am Bildschirm gezeigt, deren Zeigerstellung innerhalb von 90 Grad stehen musste (s. Abb.3-1). Dann sollte auf der Maustaste „richtig“ angeklickt werden. War die Antwort falsch, ertönte ein Signal. Bei zu häufiger Fehlermeldung verlangsamte sich die Darstellung der Manometeruhren, um die Aufmerksamkeit der Probanden zu gewährleisten. Neben der Belastungsuntersuchung enthielt der Test eine Vor- und eine Nachruhephase. Hinzu kam eine kontrollierte Atemphase zu Beginn des Tests. Der Test begann mit einer detaillierten Anleitung, gefolgt von einer Übungsphase.

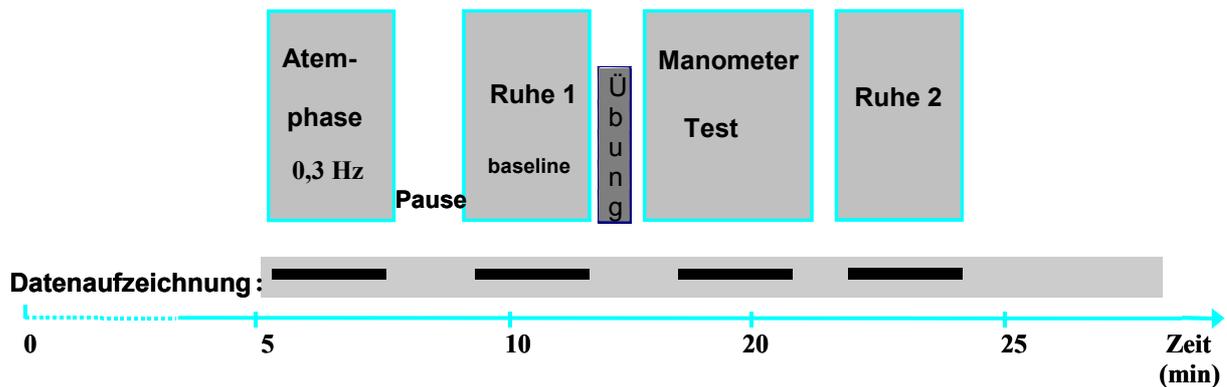


Abb.3-2: Ablauf der mentalen Belastungsuntersuchung

Abbildung 3-2 stellt den gesamten Untersuchungsablauf graphisch dar und wird im folgenden erläutert.

1. kontrollierte Atemphase (5 min)

Der Proband atmete mit einer von einer Tonbandstimme vorgegebenen Frequenz von 0.3 Hz (=18 Atemzüge/min). Die etwas übernormal hohe Atemfrequenz wurde eingesetzt um Verzerrungen durch niedrige Spontanatemfrequenzen zu vermeiden. Außerdem sollte die beruhigende Stimme die Nervosität senken und das Einpendeln der physiologischen Maße auf einen Ruhewert (Baseline) begünstigen. Nach der Atemphase folgte eine Pause von 3 min, in welcher der Proband in seinen eigenen Atemrhythmus zurückkehren konnte.

2. Ruhephase 1 (5 min)

Ruhephase zur Entspannung des Probanden.

3. Manometer-Test (10 min)

Der Proband sollte bei zunehmendem Zeitdruck per Maustaste entscheiden, ob die Richtung mindestens eines Zeigers auf einer bis zu elf am Bildschirm präsentierten Manometeruhren von einer vorgegebenen Zeigerrichtung um mehr als 90° abweicht („information-processing task“ nach Steptoe & Vogeles, 1991; „time-pressure task“). Der Schwierigkeitsgrad war anfangs vom Probanden selbst wählbar und steigerte sich dann automatisch. Nach jeder falschen Antwort hörte der Proband einen Signalton. Die Zeitspanne, während der die Uhren

sichtbar waren, wurde von Aufgabe zu Aufgabe um 30% verkürzt. Sobald der Proband eine bestimmte Fehlerquote erreichte, verlängerte sich die Präsentationszeit wieder. Die individuelle Anpassung dieses „intelligente Stressors“ sollte gewährleisten, bei jedem Probanden eine ähnlich starke und damit vergleichbare Belastung hervorzurufen.

4. **Ruhephase 2 (5 min)**

Ruhephase zur Entspannung des Probanden.

Während der Belastungsuntersuchung saß der Proband dabei in leicht nach hinten geneigter, bequemer Haltung in einem Untersuchungssessel mit Rückenlehne. Die linke Hand war durch die Messvorrichtungen an die nicht verstellbare Armlehne fixiert, der rechte Arm war frei zur ungestörten Aufgabenbearbeitung mit der Computer-Maus. Die Blutdruckveränderungen während des psychophysiologischen Belastungstests wurden sowohl durch ein kontinuierliches Messverfahren (arterieller Fingerblutdruck, Fin-A-Press Methode, Gerät: Fin-A-Press, Ohmeda 2300, Louisville, USA) als auch diskontinuierlich durch ein oszillometrisches Messverfahren (A.brachialis, DINAMAP-Methode, Automat: DINAMAP 1846SX Criticion, Tampa, USA) erfasst. Beide Methoden zeichneten gleichzeitig die Pulsfrequenz auf. Weiterhin wurde ein EKG abgeleitet.

Speicherung der Biosignale und Auswertung

Die Blutdruck- und Pulsfrequenzmessung des Fin-A-Press-Gerätes und des DINAMAP-Gerätes wurden als ASCII-Dateien gespeichert und im SPSS Programm ausgewertet. Gleichzeitig erfolgte über einen Verstärker die Aufzeichnung der elektrischen Signale vom EKG.

Als Maß für die Aktivierung wurde für alle Blutdruckparameter und individuell bei jedem Probanden die Differenz zwischen dem Mittelwert der Belastungsphase und dem Mittelwert der Baseline (Ruhephase 1) berechnet, z.B. für den systolischen Blutdruck (SBD):

$$\text{SBDManometer-Test} = \text{MittelwertSBD (Manometer-Test)} - \text{MittelwertSBD (Ruhephase 1)}$$

3.4 Gruppenvergleiche und Statistik

Die statistische Auswertung und graphische Aufbereitung der Daten erfolgte mit Hilfe des Softwarepakets SPSS (SPSS Inc., Illinois, USA).

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden in Tabellen arithmetische Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben. Wenn der Median deutlich vom Mittelwert abwich, wurde zusätzlich der Median und bei den Fragebögen FPI-R und STAXI Median, Minimum und Maximum der Rohwerte angegeben. Zur graphischen Veranschaulichung wurden die Hauptergebnisse als Box-Whiskers-Plots oder als Streudiagramme in Abbildungen dargestellt.

Bei der Beurteilung der Basisvariablen körperliche Aktivität und Alkoholkonsum erfolgte eine Unterteilung in drei Kategorien: *gar kein* - *gelegentlich* - *regelmäßig*. Als regelmäßiges Sporttreiben wurde häufigere sportliche Aktivität als zweimal pro Woche festgelegt. *Regelmäßiger* Alkoholkonsum bezog sich auf täglichen Alkoholkonsum, der einen Konsum von etwa 2 Flaschen Bier bzw. 3-4 Gläser Wein überschritt.

Für alle Gruppenvergleiche zwischen salzsensitiven und salzresistenten wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt (Mann & Whitney, 1947), da ein Großteil der Variablen nicht normalverteilt war. Die physiologischen Parameter, wie auch die Skalenwerte der psychologischen Fragebögen, wurden zweiseitig getestet. Ein $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant gewertet, ein $p < 0.10$ wurde als Tendenz zu einem signifikanten Ergebnis gewertet. Zur Beschreibung von Zusammenhängen zwischen anamnestischen, psychologischen und Blutdruckvariablen wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

