

Aus der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Über die Modulation der kardiovaskulären Reaktion auf Startlereize bei
Risikoprobanden für eine essentielle Hypertonie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Steffen Richter

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. H.-C. Deter
2. Prof. Dr. H. Schächinger
3. Prof. Dr. F. Lamprecht

Datum der Promotion: 30.05.2006

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Einleitung.....	5
1.1. Reflexsysteme.....	5
1.1.1. Reflexe als Antwort des Individuums auf Veränderungen der Umwelt.....	5
1.1.2. Orientierungsreflex und Defensivreflex.....	6
1.1.3. Der Startlerefex.....	7
1.1.3.1. Parameter zur Untersuchung des Startlerefexes.....	9
1.1.3.2. Kritische Bewertung der Hautleitfähigkeit als Parameter eines Startlerefexes.....	10
1.1.3.3. Zentrale Bahnen des Startlerefexes.....	12
1.1.3.4. Verschiedene Phasen im Verlauf einer Startlereaktion.....	12
1.1.3.5. Die Modulation des Startlerefexes durch Aufmerksamkeit und Affekt.....	13
1.1.3.6. Die Inhibierung des Startlerefexes als Schutz der Reizverarbeitung.....	15
1.1.3.7. Startlerefex und Blutdruck.....	16
1.2. Die Salzsensitivität.....	17
1.2.1. Die Prävalenz der Salzsensitivität.....	17
1.2.2. Mechanismen der Salzsensitivität.....	18
1.2.3. Der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die Regulation des Salzhaushaltes.....	21
1.2.4. Die Salzsensitivität und mentale Belastung.....	23
1.3. Hypertonus.....	24
1.3.1. Die Regulation des Blutdrucks.....	24
1.3.2. Das sympathische Nervensystem in der Ätiologie der essentiellen Hypertonie.....	25
1.3.3. Die Salzsensitivität in der Ätiologie der essentiellen Hypertonie.....	26
1.3.4. Der Startlerefex und die essentielle Hypertonie.....	27
Fragestellung und Hypothesen.....	28
Untersuchungsgut und Methoden.....	30
3.1. Probanden.....	30
3.1.1. Die Selektion des Probandenkollektivs.....	30
3.1.2. Die Zusammensetzung des Probandenkollektivs.....	31
3.2. Die Diätphase zur Bestimmung des Salzstatus.....	31
3.3. Die Untersuchung des Startlerefexes.....	32
3.4. Die Reaktionsparameter.....	34
3.4.1. Kritische Wertung der Blutdruckmessverfahren.....	35
3.4.2. Kritische Bewertung der Vordergrundstimuli.....	36
3.4.3. Kritische Bewertung der Aufzeichnungsdauer.....	36
3.5. Datenerfassung und Datenverarbeitung.....	37
3.6. Gruppenvergleiche und Statistik.....	39
Ergebnisse.....	40
4.1. Ergebnisse zum Probandenkollektiv.....	40
4.2. Ergebnisse zur physiologischen Reaktion auf einen Startlereiz (Zu Hypothese 1).....	44
4.3. Ergebnisse zur Modulation des Startlerefexes (Zu Hypothese 2).....	47
4.3.1. Ergebnisse zur Modulation durch Bilder positiver Valenz (Zu Hypothese 2.1.).....	50
4.3.2. Ergebnisse zur Modulation durch Bilder negativer Valenz (Zu Hypothese 2.2.).....	51
4.4. Ergebnisse zum Startlerefex unter Berücksichtigung der Salzsensitivität (Zu Hypothese 3).....	52

4.4.1. Die Stärke des Startlreflexes unter Berücksichtigung der Salzsensitivität (Zu Hypothese 3.1).....	53
4.4.2. Die Modulation des Startlreflexes unter Berücksichtigung der Salzsensitivität (Zu Hypothese 3.2).....	55
4.5. Ergebnisse zur Habituation des Startlreflexes.....	62
Diskussion.....	63
5.1. Zu Hypothese 1	63
5.1.1. Quantitative Eigenschaften der auslösenden Reize.....	65
5.1.2. Qualitative Eigenschaften der auslösenden Reize.....	66
5.1.3. Die Habituation des Startlreflexes	68
5.1.4. Die Reaktion auf neutrale Vordergrundstimuli.....	69
5.1.5. Die kardiovaskuläre Reaktion auf Vordergrundstimuli	71
5.2. Zu Hypothese 2	72
5.2.1. Die Modulation des Startlreflexes durch Affekt und Erregung	72
5.3. Zu Hypothese 3	79
5.3.1. Die Ursachen der Salzsensitivität im Licht der Ergebnisse	79
5.3.2. Diskussion der kardiovaskulären Reaktion salzsensitiver Probanden	81
5.3.3. Die Verteilung adrenerger Rezeptoren bei salzsensitiven Probanden	83
5.3.4. Aktives und passives Coping bei salzsensitiven Probanden	86
5.3.5. Das autonome Nervensystem und das Hypertonierisiko der Salzsensitivität	87
5.4. Die Zusammenhänge von Lidschlussmodulation und Salzsensitivität	90
Zusammenfassung.....	92
Literaturverzeichnis.....	95
Anhang.....	106
Erklärung.....	112
Danksagung.....	113

Zusammenfassung

Einleitung: Die Salzsensitivität gilt als Risikofaktor für eine spätere manifeste Hypertonie. Bei salzsensitiven Individuen wurden Anzeichen für eine verstärkte kardiovaskuläre Reaktion unter Stress sowie eine verstärkte affektive Modulation des Schreckreflexes gefunden. Wenig ist jedoch über die kardiovaskuläre Reaktion auf Schreckreize bei salzsensitiven Individuen oder die Modulation der kardiovaskulären Reaktion durch den psychoaffektiven Zustand der Person bekannt.

Fragestellung: In dieser Studie wurde die Modulation der kardiovaskulären Komponente des Startlereflexes durch psychoaffektive Stimuli untersucht. Ferner wurden die Unterschiede in den Reaktionen von Probanden mit einem Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Hypertonie und Probanden ohne diesen Risikofaktor untersucht.

Methode: Um diesen Fragen nachzugehen, wurden 80 gesunde männliche Probanden einem Startleversuch mit gleichzeitiger Präsentation affektiver Bilder zur Reflexmodulation unterzogen. Dabei wurden die Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, sowie die Hautleitfähigkeit kontinuierlich aufgezeichnet. 18 der Probanden wurden nach einer standardisierten Diät als salzsensitiv eingestuft.

Ergebnis: Bei allen Probanden konnte nach der Präsentation von Startlereizen eine signifikante Reaktion sowohl der Herzfrequenz ($p < 0,001$), als auch eine Reaktion des systolischen ($p < 0,001$) und diastolischen ($p = 0,01$) Blutdruckes, sowie eine Reaktion der Hautleitfähigkeit ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. Ebenso konnte für die Reaktion der Herzfrequenz ($p = 0,002$), des systolischen Blutdruckes ($p = 0,001$) und des diastolischen Blutdruckes ($p = 0,029$) eine Modulation durch die präsentierten Bilder nachgewiesen werden. Die Reaktion der Herzfrequenz wurde entsprechend der Valenz der Bilder moduliert. Dagegen fand sich für den Blutdruck eine Modulation nach dem Erregungswert der Bilder. Während die Reaktion der Herzfrequenz bei der Präsentation von angenehmen Bildern geringer ($p = 0,011$) und während der Präsentation von unangenehmen Bildern stärker ausfiel ($p = 0,352$) als bei der Präsentation von neutralen Bildern, fiel die Reaktion des Blutdruckes während der Präsentation von Bildern beider als stärker erregend eingeschätzten Valenzen, also bei angenehmen und unangenehmen Bildern, stärker aus ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,012$ systolisch und $p = 0,054$ bzw. $p = 0,012$ diastolisch) als während der Präsentation affektiv neutraler Bilder. In Bezug auf die Hautleitfähigkeit konnte bei erregenderen Bildern eine

abgeschwächte Reaktion auf den Startlereiz dargestellt werden ($p=0,002$ für den angenehmen bzw. $p=0,001$ für den unangenehmen Kontext).

Bei salzsensitiven Probanden fiel in neutralem Kontext die Reaktion der Herzfrequenz auf Startlereize stärker, die Reaktion des Blutdruckes sowie die Reaktion der Hautleitfähigkeit auf den Startlereiz jedoch geringer aus, als bei salzresistenten Probanden. Dabei erreichte keine Differenz signifikantes Niveau, lediglich für das frühe Intervall des systolischen Blutdruckes war eine Tendenz zu beobachten ($p=0,057$).

Die Modulation der Herzfrequenz war bei salzsensitiven Probanden gerade in negativem affektiven Kontext stärker ausgeprägt ($p=0,017$) als bei salzresistenten Probanden. Die Modulation der systolischen Blutdruckreaktion war bei salzsensitiven Probanden für beide affektiven Kontexte geringer als für salzresistente Probanden. Für die Sekunden 4 bis 7 ergab sich für den unangenehmen ($p= 0,038$) und angenehmen ($p= 0,065$) Kontext ein signifikanter bzw. tendenzieller Unterschied zum neutralen Kontext, für die Sekunden 1 und 2 lediglich für den unangenehmen Kontext ($p= 0,032$). Für den diastolischen Blutdruck ergab sich nur für die Sekunden 4 bis 7 in unangenehmem Kontext ein signifikanter Unterschied zwischen salzsensitiven und salzresistenten Probanden im Vergleich zum neutralen Kontext ($p= 0,031$). Für die Reaktion der Hautleitfähigkeit war in den Sekunden 1-3 der Unterschied in unangenehmem Kontext signifikant ($p=0,041$), salzsensitive Probanden zeigten dabei den geringeren Anstieg.

Diskussion: Es wurde gezeigt, dass der Startlereflex nicht nur durch den affektiven Kontext, sondern auch durch den Erregungszustand moduliert wird. Als vermittelnde Strukturen können der Ncl. amygdalae für Einflüsse des affektiven Kontextes und der Thalamus für Einflüsse des Erregungszustandes angenommen werden. Anders als eine Modulation der sensorischen Afferenzen, wie sie bei einer Modulation durch Aufmerksamkeitseinflüsse stattfindet, handelt es sich in beiden Fällen um eine Modulation der autonomen Efferenzen. Jedes dieser beiden Systeme scheint dabei ein anderes physiologisches Reaktionsschema zu verstärken. Während durch affektive Einflüsse vornehmlich die kardiale Reaktion beeinflusst wird, scheint der Erregungszustand wesentlich für die vaskuläre Reaktion zu sein.

Die Reaktionen salzsensitiver Probanden entsprechen einem stärkeren Einfluss der Amygdala auf die Reflexausprägung. Es scheint bei diesen Probanden nicht nur eine stärker negative affektive Grundeinstellung vorzuliegen, wie es sich in der kardiovaskulären Reaktion in neutralem Kontext andeutete, es gibt ebenso Hinweise auf eine höhere sympathische Reagibilität. Es wurde an anderer Stelle eine verstärkte Reaktion salzsensitiver Probanden auf aktiven Stress beobachtet, im vorliegenden Versuch konnte speziell für den unangenehmen affektiven Kontext eine

zunächst abgeschwächte, aber protrahierte Blutdruckreaktion gezeigt werden. Eine geringere Blutdruckreaktion entspricht eher einer Reaktion, wie sie auch bei aktivem Coping beobachtet wird. Die stärkere Reaktion der Herzfrequenz salzsensitiver Probanden kann in diesem Zusammenhang als ein geringerer Einfluss des Barorezeptorreflexes am Herzen aufgrund einer abgeschwächten (kardio-)vaskulären Reaktion betrachtet werden oder als Verschiebung hin zu einer stärker β -Rezeptor vermittelten, kardial betonten Reaktion. Als Ursache dafür kämen eine geringere Reflexauslösung durch diskrete Stimuli wie den Startlereiz in Frage, bzw. eine weniger modulationsfähige parasympathische, sowie bevorzugt sympathisch vermittelte Reaktion, z.B. als Folge einer Verschiebung der Rezeptorverhältnisse oder Aufgrund von Unterschieden in der Situationsbewertung.

Um diesen Sachverhalt zu klären, sind weitere Studien nötig, die neben dem peripheren Widerstand und dem Herzminutenvolumen auch Plasma-Katecholaminspiegel, den Barorezeptorreflex und die motorische Ganzkörperreaktion auf Startlereize zum Inhalt haben sollten.

Eine verstärkte sympathische Reagibilität, zusammen mit einer unflexiblen und protrahierten Blutdruckreaktion, speziell in negativem affektiven Kontext, sowie eine in Ruhe gesteigerte sympathische Grundaktivität bei vermindertem parasympathischen Tonus durch eine negative affektive Grundstimmung, könnte die salzsensitiven Probanden in ganz besonderer Weise zur Entwicklung einer Hypertonie prädisponieren.