Vergleichende Untersuchung zweier verschiedener Dosisanordnungen der Galvanisation auf das Modell des experimentell erzeugten ischämischen Muskelschmerzes am Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stephanie Fietz, geb. Rubusch
aus Kassel

Gießen 2000

Aus der Kerkhoff-Klinik GmbH
Professur für Rheumatologie, Physikalische Medizin und Balneologie
Leiter: Prof. Dr. med. K.-L. Schmidt
in Bad Nauheim

Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. G. Neeck
Gutachter: Prof. Dr. med. R. Matthias

Tag der Disputation: 6. August 2001

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsübersicht:

1 Einleitung 1

1.1 Schmerz und Entzündung 1
1.1.1 Schmerz - das lebenswichtige Frühwarnsystem 1
1.1.2 Das periphere nozizeptive System 1
1.1.3 Entzündungsschmerz 2
1.1.4 Antidrome Vasodilatation und neurogene Entzündung 4
1.1.5 Die Rolle der Tachykinine in der neurogenen Entzündung 6
1.1.6 Zentrale Kodierung und Verarbeitung nozizeptiver Informationen 11

1.2 Muskelschmerz 14
1.2.1 Nozizeptoren der Skelettmuskulatur 14
1.2.2 Muskelschmerz und Muskelarbeit 15
1.2.3 Der ischämische Muskelschmerz 16
1.2.4 Verspätet auftretender Muskelschmerz 18
1.2.5 Muskelkrämpfe 18
1.2.6 Schmerzen durch neuromuskuläre Fehlregulationen 19

1.3 Gleichstromtherapie 20
1.3.1 Physikalisch - chemische Grundlagen 20
1.3.2 Anwendungsformen der Gleichstromtherapie 21
1.3.3 Physiologische Wirkungen 23

1.4 Experimentelle Algesimetrie 26
1.4.1 Methoden 26
1.4.2 Experimentell induzierter ischämischer Muskelschmerz 27
1.4.3 Der Einfluß physikalisch - medizinischer Therapieverfahren auf den experimentell erzeugten ischämischen Muskelschmerz 28

1.5 Ziel und Fragestellung der Arbeit 30

2. Material und Methoden 31
2.1 Kriterien der Probandenauswahl 31
2.2 Versuchsdurchführung 31
2.2.1 Geräte und Zubehör 32
2.2.2 Gleichstrombehandlung - Das Zweizellenbad 32
2.2.3 Experimentell erzeugte Ischämie - Die Meßphase 34
2.3 Statistik 36

3. Ergebnisse 37
3.1. Vergleichende Untersuchung der maximalen Ischämietoleranzzeiten 37
3.2 Vergleichende Untersuchung der Kreislaufparameter..... 40
3.2.1 Herzfrequenz..... 41
3.2.2 Systolischer Blutdruck..... 43
3.2.3 Diastolischer Blutdruck..... 45
3.2.4 Mittlerer arterieller Blutdruck 47
3.3. Vergleichende Untersuchung der maximalen Ischämietoleranzzeiten hinsichtlich eines Geschlechtseffektes 52
3.4. Vergleichende Untersuchung der Kreislaufparameter hinsichtlich eines geschlechtsspezifischen Unterschiedes 54
3.5 Vergleichende Untersuchung der maximalen Ischämietoleranzzeiten auf einen Effekt durch Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums..... 62
3.6 Vergleichende Untersuchung der Kreislaufparameter auf einen Effekt durch Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums 64
3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse 72

4. Diskussion..... 73

5. Zusammenfassung..... 82

6. Literaturverzeichnis 83

7. Anhang..... 95

8. Lebenslauf 97

9. Danksagung 99

1. Einleitung

1.1 Schmerz und Entzündung

1.1.1 Schmerz - das lebenswichtige Frühwarnsystem

Schmerz ist eines der elementarsten Phänomene des Organismus. Obwohl in sinnesphysiologischer Hinsicht eine den anderen Sinnen vergleichbare Empfindung, ist er aufgrund vieler Besonderheiten von ihnen abzugrenzen. Schmerzhafte Wahrnehmungen tragen nur wenig zum Erkennen der Umwelt bei. Vielmehr wird der Körper durch eine Störung des Wohlbefindens im Sinne eines unangenehmen Gefühlserlebnisses über eine innere oder äußere Bedrohung bzw. Verletzung informiert.
In dieser Not- und Warnfunktion ist er für das (Über-)Leben unentbehrlich und stellt eine der vitalen Funktionen des Organismus dar.

Will man jedoch Schmerz erfassen, quantifizieren und beurteilen, bedeutet dies, dessen Multidimensionalität, Komplexität und vielfachen Einflußfaktoren zu berücksichtigen.
Hier stoßen nicht nur der Kliniker sondern auch die Forschung immer wieder auf Probleme, nicht zuletzt aufgrund der schwer vorzunehmenden Trennung von objektiven und subjektiven Wahrnehmungen.
Die Fragen nach der Entstehung pathophysiologischer Situationen, die zu Schmerzen führen, die Kodierung und Leitung von Schmerzinformationen bis hin zur zentralen Verarbeitung umfassen ein großes, faszinierendes Wissenschaftsgebiet. Als dessen Beginn ist nach Zimmermann und Seemann (1986) die mittlerweile fast 80 Jahre zurückliegende Arbeit des englischen Neurologen Head (1920) anzusehen, der sich mit dem Phänomen des übertragenen Schmerzes von erkrankten inneren Organen in bestimmte Hautregionen beschäftigte. Heute noch sind die Headschen Zonen bekannt.

Untersuchungen in den letzten Jahren führten zu einem besseren Verständnis und einer detaillierteren Vorstellung der komplexen, an der Aufnahme und Weiterleitung schmerzhafter Signale beteiligten Strukturen und Substanzen. Doch noch heute bleiben viele Fragen ungeklärt.

1.1.2 Das periphere nozizeptive System

Nahezu alle Gewebe werden von Nervenafferenzen innerviert. Sie reagieren auf noxische Reize, um somit drohende oder bestehende Gewebsschäden anzuzeigen (Zimmermann

1984). Diese afferenten Neurone dienen der Aufnahme und Weiterleitung schmerzhafter Signale, der Nozizeption.
Nozizeptoren sind freie, marklose Nervenendigungen ohne Nervenendorgane, d.h. ohne korpuskuläre Rezeptoren an den afferenten Nervenfaserendigungen. Sie kommen sowohl in der Haut als auch in fast allen anderen Geweben des Körpers vor. Bei bisher nur unzureichender Kenntnis ihrer ultrastrukturellen Lokalisation und strukturellen Beziehung zum umgebenden Gewebe scheinen sie vorzugsweise in der Adventitia der kleinen Blut- und Lymphgefäße in unmittelbarer Nachbarschaft zum Gefäßlumen zu enden, aber auch in den Bindegewebsräumen und im Endoneurium selbst (Andres et al. 1985).
Hiervon abzugrenzen sind die nichtkorpuskulären Nervenendigungen in Haut, Skelett- und Herzmuskeln, Sehnen, Gelenken und Eingeweiden, die nicht als Nozizeptoren dienen. Sie sind spezifisch für mechanische und thermische Reize geringer Intensität oder nichtnoxische chemische Reize. Sie lösen keine Schmerzen aus (Mense 1986).

Von der Körperoberfläche ausgehende Schmerzen werden durch Nozizeptoren der Haut vermittelt, die besonders auf schmerzhafte mechanische Reize und Hitzereize ansprechen. Viszerale Nozizeptoren werden u.a. durch Kontraktion von Hohlorganen erregt. Schmerzen im Bewegungssystem werden durch die spezifischen Nozizeptoren in Muskeln, Sehnen, Gelenken, Knochen und Periost übertragen. Die rezeptiven Endigungen sind nach den adäquaten Reizen spezialisiert, die sie kodieren. In der Haut und auch in Skelettmuskulatur, Sehnen und Gelenkgewebe kommen Nozizeptoren vor, die sowohl auf mechanische (z.B. Nadelstich, Quetschung), chemische (z.B. Bradykinin, Prostaglandin) als auch thermische (Hitze, Kälte) Reize antworten und damit polymodalen Charakter besitzen (Mense 1986).
Die periphere Weiterleitung noxischer Signale erfolgt über dünne markhaltige Gruppe III oder A-δ-Fasern und die marklosen Gruppe IV- oder C-Fasern. Die dicken markhaltigen Gruppe-II-Fasern führen nicht zu Schmerzempfindungen (Schmidt 1990).
Eine weitere qualitative Differenzierung zeigt, daß beim Oberflächenschmerz die Gruppe III-Fasern den hellen, gut lokalisierbaren 1. Schmerz, die Gruppe IV-Fasern den dumpfen, schlecht lokalisierbaren 2. Schmerz übertragen. Nozizeptoren sind in allen Organen sehr häufig, in einem Hautnerven sind etwa 50% der sensorischen Fasern nozizeptiv (Schmidt 1990).

1.1.3 Entzündungsschmerz

Im Gegensatz zur direkten Nozizeptorerregung durch potentiell schädigende physikalische Reize ist für viele Schmerzformen die Wirkung körpereigener Schmerzstoffe auf Nozizeptoren von großer Bedeutung. Diese werden von Gefäßendothelzellen,

Gewebsimmunzellen (einschließlich Mastzellen), zirkulierenden Leukozyten und Thrombozyten sowie Zellen des peripheren Nervensystems freigesetzt. Die Nozizeptorschwelle für noxische Reize ist weder für alle Schmerzrezeptoren einheitlich noch für einen konstant. In gesundem Gewebe finden sich Nozizeptoren mit unterschiedlichen Schwellen, die teilweise sehr hoch liegen können. Tritt jedoch eine pathophysiologische Veränderung im Gewebe auf, wie etwa durch eine Entzündung, werden alle Nozizeptoren sensibilisiert. Ihre Schwellen werden abgesenkt ,
und normalerweise nichtschmerzhafte Reize führen nun zu einer Erregung. Diese Sensibilisierung erfolgt durch komplexe Einwirkung verschiedener algetischer Substanzen und Zellen (Schmidt 1990).

Besonders das Bradykinin, ein von α_2-Globulinen durch Kallikrein abgespaltenes Nonapeptid, ist ein wichtiger Entzündungsmediator. Es zirkuliert im Plasma, wird an Orten von Gewebsverletzungen aktiviert und ist in großer Menge in Entzündungsexsudaten enthalten. Neben der Wirkung auf die glatte Muskulatur und Epithelzellen stimuliert es die nozizeptiven Neurone (Manning 1991).
In der Haut werden hauptsächlich die Nozizeptoren der C-Fasern erregt, in Gelenken und Muskulatur sind die Gruppe IV-Fasern und Gruppe III-Fasern gleichermaßen sensibel für Bradykinin. Zusätzlich zur direkten Nozizeptoraktivierung sensibilisiert es die nozizeptiven Nervenendigungen für andere, einschließlich physikalischer Stimuli (Manning 1991) wahrscheinlich über zwei verschiedene Rezeptoren: Akuter Schmerz wird durch direkten Bradykinineffekt über den B_1-Rezeptor, Entzündungsschmerz über den B_2-Rezeptor vermittelt (Rang et al. 1994). Über eine durch Bradykinin stimulierte rasche Freisetzung von Prostaglandinen, wird dessen algetische Wirksamkeit um ein Vielfaches verstärkt (Lembeck 1981).
Ebenso kann die Nozizeptorantwort auf Bradykinin durch Serotonin (5-HT) gesteigert und der induzierte Schmerz potenziert werden (Rang et al. 1994). Serotonin wird wie Histamin (siehe unten) als weiterer Entzündungsmediator von Thrombozyten bzw. Mastzellen während einer Gewebsschädigung freigesetzt.

Eine wichtige Rolle in der mit der Entzündung assoziierten Hyperalgesie, der Reizschwellenerniedrigung mit nachfolgend verstärkter Schmerzempfindung, spielt die große Familie der Arachnidonsäure-Metaboliten (Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene). Sie aktivieren den Nozizeptor direkt und sensibilisieren ihn vor allem für natürliche Reize und andere endogene chemische Stoffe (Rang et al. 1994). Die in entzündetem Gewebe zu messenden hohen Konzentrationen an Prostaglandinen (Trang et al. 1977) tragen zur Entwicklung von Hyperalgesie, Ödem und Erythem bei (Terano et al. 1986). Unter normalen

Bedingungen im gesunden Organismus aktivieren Prostaglandine selten die kutanen nozizeptiven Afferenzen auf direktem Wege (Chahl und Iggo 1977). Es konnte aber dargelegt werden, daß Prostaglandin E_2 (PGE_2) und Prostacyclin (PGI_2) neben einer Zunahme der Sensibilisierung für andere Stimuli auch einen direkten Aktivitätsanstieg in Gelenknerven von Ratten auslösen können (Schepelmann 1992).
Die Hemmung der Prostaglandinproduktion durch Gabe von Cyclooxygenase-Inhibitoren hat eine Minderung entzündungsgebundener Schmerzen zur Folge und wird heute als Basis der nonsteroidalen antiinflammatorischen medikamentösen Therapie angewandt.

Hinsichtlich der Beteiligung von Leukotrienen, den Metaboliten des Lipoxygenase-Weges, sei vor allem Leukotrien B4 (LTB_4) erwähnt, das nach intradermaler Injektion zu einer erniedrigten mechanischen und thermischen Schwelle für Nozizeptoren führt und hierbei wahrscheinlich an die Anwesenheit von Leukozyten gebunden ist (Levine 1985).

Zusätzlich hat der in entzündetem Gewebe vorhandene niedrige pH-Wert zu der Annahme geführt, daß eine lokale Azidose an der Entstehung von Schmerz und Hyperalgesie, einer Erniedrigung der Reizschwelle zur Erzeugung von Schmerzen und verstärkten Schmerzempfindung bei schmerzhaften Reizen, beteiligt ist. Durch kontinuierliche Gabe von Lösungen niedrigen pH-Wertes ließ sich der Nachweis für eine selektive Nozizeptoraktivierung und -sensibilisierung für mechanische Reize durch Protonen erbringen (Steen et al. 1992).

Das Hauptaugenmerk sei auf die nun folgenden Ausführungen gerichtet, die die theoretische Grundlage der neurophysiologischen Überlegungen entzündlich bedingter Schmerzperzeption für die vorliegende Arbeit bilden.

1.1.4 Antidrome Vasodilatation und neurogene Entzündung

Die Sensibilisierung der Nozizeptoren ist ein integraler Bestandteil der Entzündung und mit vaskulären Prozessen wie Plasmaextravasation und Vasodilatation verknüpft (Jänig 1995). Neurophysiologische Untersuchungen zur Entstehung von entzündlichen Prozessen führten zu dem Konzept der antidromen Vasodilatation und neurogenen Entzündung (Chahl et al. 1983).

Ein wichtiger Wirkstoff für das Verständnis der neurogenen Entzündung ist das Capsaicin, eine Homovanillinsäure, die als aktiver Inhaltsstoff im Cayennepfeffer und scharfen Paprika vorkommt. Das Aufbringen von Capsaicin auf die Haut führt zu einer deutlichen

Überwärmung und Hautrötung (Erythem), die mit einer brennenden Schmerzsensation einhergeht. Die Interaktionen des Capsaicins mit den peripheren Prozessen der primär sensorischen Neurone werden seit über 30 Jahren durch den Ungarn Jancsó untersucht. Er beobachtete nach topischer Hautapplikation von Capsaicin eine Vasodilatation und Plasmaextravasation, die auch durch Nervenstimulation in diesem Bereich ausgelöst werden konnten (Jancsó et al. 1967). Da nach sensibler Denervation eine entsprechende entzündliche Reaktion ausblieb, schloß man auf die Beteiligung eines Transmitters, der nach Reizung der peripheren sensiblen Nervenendigungen synthetisiert bzw. freigesetzt wird und zu den Effekten der neurogenen Entzündung führt. Als möglicher Überträger an den Primärafferenzen wurde von Lembeck u. Holzer (1979) das Neuropeptid Substanz P vorgestellt. Es ließ sich zeigen, daß die Interaktion des Capsaicin-Moleküls mit einem speziellen Rezeptorsystem der polymodalen, d.h. für chemische als auch physikalische Reize sensitiven Nozizeptoren zu einer Freisetzung von Substanz P führt. Wiederholte Anwendungen des Capsaicin hingegen führen zu einer Abnahme der Freisetzung und vorübergehenden Erschöpfung des Speichers von Substanz P aus den polymodalen, auch als Capsaicin-sensitiv bezeichneten Nozizeptoren. Konsekutiv zeigte sich eine Desensibilisierung sowie Abschwächung der neurogenen Entzündung. Im Tierversuch trat in Capsaicin-behandelten Tieren eine selektive Degeneration chemosensitiver primär sensorischer Nerven der C-Fasergruppe mit dem Verlust der neurogenen Entzündungsreaktion sowie einem gleichzeitigen Verlust der Substanz P und anderer Neuropeptide auf (Chahl et al. 1983).

Das Phänomen der antidromen - d.h. der natürlichen Leitungsrichtung entgegengesetzten Erregungsleitung in einem Nerven - Vasodilatation und neurogenen Entzündung subsumiert die Beteiligung primär sensorischer Nerven an einer entzündlichen Antwort, die mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität für Makromoleküle und einer lokalen Vasodilatation einhergeht.
An den polymodalen Nozizeptoren, die in enger Assoziation mit den Blutgefäßen in der Peripherie stehen (Furness et a. 1982), kommt es zur Neurosekretion der Substanz P. Substanz P initiiert wiederum die Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren. Diese vasoaktiven Substanzen rufen die Vasodilatation und Plasmaextravasation hervor. Die primär afferenten Neurone besitzen somit auch eine neurosekretorische Funktion.
Kenins (1983) fand anhand einer histologischen Studie mit kolloidalem Kohlenstoff als Markersubstanz des Plasmaaustrittes, daß der Anstieg der Gefäßpermeabilität durch Substanz P einer Leckbildung des Endothels vom sogenannten Mediatortyp entspricht. Das Endothel bleibt dabei unversehrt. Es werden lediglich Mediator-vermittelt zwischen den Endothelzellen der postkapillären Venolen Lücken gebildet, die es Makromolekülen ermöglicht, aus dem Gefäß und der Zirkulation auszutreten.

Grundlage des Verständnisses der antidromen Vasodilatation ist der von einem Neuron mit Zellkörper im Hinterwurzelganglion ausgehende Axonreflex. Von dort erstreckt sich ein zweigeteiltes Axon bis in die Haut. Es besteht aus einem sensorisch-afferenten Ast mit nozizeptiver Funktion und einem motorischen-efferenten Ast, der an den Hautgefäßen endet. Bei Erregung der sensorischen Einheit erfolgt an der Bifurkation eine zentrale Konduktion der Potentiale über eine sensible Bahn zwecks Wahrnehmung der Sensation. Gleichzeitig werden Erregungen über den motorischen Ast weitergeleitet, um periphere vasomotorische Effekte zu induzieren (Kenins 1983).
Das Ergebnis des Axonreflexes ist sowohl die erhöhte Gefäßpermeabilität als auch die Vasodilatation. Beide Effekte können durch elektrische Stimulation eines zentral geschnittenen peripheren Nerven oder der Hinterwurzel ausgelöst werden, wenn der Reiz stark genug für die Erregung der unmyelinisierten C-Fasern ist (Hinsey u. Gasser 1930). Nur schmerzhafte Stimuli sind in der Lage, diese Reaktionen hervorzurufen (Celander u. Folkow 1953). Der physiologische Nutzen des Axonreflexes, d.h. des nahen Verlaufs der efferenten und sensiblen Nervenastendigungen, liegt in der Sofortgewebsreaktion, um lokale Verletzungen rasch zu reparieren (Kenins 1983).

1.1.5 Die Rolle der Tachykinine in der neurogenen Entzündung

Die Tachykinine (Substanz P, Neurokinin A und B) bilden eine im zentralen und peripheren Nervensystem von Säugetieren weit verbreitete Familie von Neuropeptiden. Im peripheren Nervensystem werden Tachykinine von den peripheren Endigungen des sensorischen Nervs freigesetzt und sind zum Teil für das Phänomen der neurogenen Entzündung verantwortlich (Lembeck u. Holzer 1979). Im Rückenmark und zentralen Nervensystem spielen Tachykinine eine Rolle in der Schmerzübertragung und -perzeption sowie in einigen autonomen Reflexen und Verhaltensweisen. Ihre Wirkungen werden über drei verschiedene Rezeptoren NK_1, NK_2 und NK_3 übermittelt (Guard u. Watson 1991). In den letzten Jahren konnten potente und selektive Antagonisten, sowohl peptiderger als auch nicht-peptiderger Natur für die NK_1, NK_2 und NK_3-Rezeptoren entwickelt werden (Patacchini u. Maggi 1995). Untersuchungen und damit verbundene Erkenntnisse hinsichtlich der molekularen Determinanten einer Interaktion natürlicher Tachykinine und ihrer Rezeptoren sowie deren Beeinflussung durch Antagonisten sind möglich geworden.

Eine der bestuntersuchten Substanzen im Rahmen neurogener Entzündungsvorgänge ist das Neuropeptid Substanz P (SP), ein sich aus 11 Aminosäuren zusammensetzendes Protein, das sich in sensorischen Nervenfaserendigungen findet.

Die inflammatorischen Eigenschaften der SP scheinen in erster Linie über eine Interaktion mit dem NK_1-Rezeptor vermittelt zu werden (Guard u. Watson 1991), der auf den endothelialen Zellen der postkapillären Venolen lokalisiert ist. Innerhalb von Sekunden der NK_1-Rezeptor-Aktivierung durch SP kommt es zur passageren, nur Minuten nachweisbaren Ausbildung von endothelialen Gefäßlücken mit Plasmaaustritt (McDonald et al. 1996). Über einen spezifischen NK_1-Rezeptor-Antagonisten konnte die durch SP hervorgerufene Ödembildung gehemmt werden (Wilsoncroft et al. 1994).
In-vivo-Untersuchungen von Walsh et al. (1995) in der Haut von Meerschweinchen ergaben, daß die SP-induzierten Entzündungsreaktionen wahrscheinlich über zwei Mechanismen vermittelt werden: einen NK_1-Rezeptor abhängigen und unabhängigen Weg. Während die Ödembildung bereits durch SP in einer niedrigen Dosis über eine direkte Aktivierung des NK_1-Rezeptors hervorgerufen wird, kommt es bei höherer Dosierung zu einer gleichzeitigen Leukozyteninfiltration. Hier scheint eine Freisetzung sekundärer Mediatoren, wie etwa Histamin oder LTB_4 eine Rolle zu spielen (Iwamoto et al. 1993).

Wie SP ist Calcitonin gene-related peptide (CGRP) ein weiteres wichtiges proinflammatorisches Neuropeptid, das aus den freien Nervenendigungen freigesetzt wird. Es ist über den $CGRP_1$-Rezeptor als Transmitter an der neurogenen Entzündung beteiligt. Im Gegensatz zu SP und NKA, die die Permeabilität der Venolen erhöhen, führt CGRP zur neurogenen Dilatation der Arteriolen (Holzer 1998). Ergebnisse von Pedersen-Bjergaard et al. (1991) unterstreichen, daß CGRP zwar ein entzündliches Hauterythem, als alleiniger Transmitter jedoch keine Schmerzempfindung hervorrufen kann. Hier scheint SP von entscheidender Bedeutung zu sein.
Neben den Tachykininen SP und NKA sowie CGRP spielen auch VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) und Somatostatin eine Rolle in der Entstehung der neurogenen Entzündung in der Haut, vor allem in der Vermittlung von Immunzellfunktionen (Scholzen et al. 1998).

Das aus Mastzellen freigesetzte Histamin, das sowohl Juckreiz als auch Schmerzempfindungen hervorruft, führt zu einer Vielzahl von Gewebsreaktionen, einschließlich Vasodilatation und Ödembildung. Damit wird es besonders im Zusammenhang mit der neurogenen Entzündung und einer vermutlich durch SP induzierten Degranulation der Mastzelle mit nachfolgender Histaminfreisetzung bedeutsam (Foreman et al. 1983).
Die Möglichkeit eines direkten kutanen, ausschließlich durch das periphere Nervensystem vermittelten Histamineffekts wird im Rahmen der neurogenen Entzündung diskutiert. Histamin-immunoreaktive Nerven in der Haut von Ratten können, wie das durch klassische

Mastzelldegranulation liberierte Histamin, die Ausbildung eines lokalen Erythems, eine Ödementstehung sowie Schmerz bzw. Juckreiz hervorrufen (Johansson et al. 1995).
Gestützt wird die Hypothese einer Histaminregulation der SP-Freisetzung über präjunktionale, an den peripheren Endigungen der sensorischen Nerven lokalisierte Histamin-H_3-Rezeptoren durch Ergebnisse einer Untersuchung von Ohkubo et al. (1995), die den Einfluß der Histamin-H_3-Rezeptoren auf neurogene Entzündungsmechanismen an Rattenhaut darlegte. In einer von Schmelz et al. (1997) veröffentlichten Publikation hingegen fand sich nach Histamin-induzierter Entzündungsreaktion lediglich ein signifikanter Anstieg des CGRP, eine signifikante Zunahme an SP war nicht nachweisbar.
Auf zellulärer Ebene konnte im Tiermodell eine Leukozytenakkumulation ebenfalls über Interaktion von SP und eines spezifischen NK_1-Agonisten mit dem NK_1-Rezeptor beobachtet werden (Baluk et al. 1995). Die Induktion zur Migration neutrophiler Granulozyten durch die nach Interleukin (IL)-1 -stimulierter Freisetzung von SP konnte wiederum durch Gabe eines spezifischen NK_1-Rezeptorantagonisten unterbunden werden (Perretti et al. 1993). Eine hohe Bindungsaffinität der SP an Monozyten bzw. Makrophagen und deren Stimulation zur Produktion inflammatorischer Zytokine legt die Beteiligung an immunmodulatorischen Prozessen nahe (Lucey et al.1994). Ein spezifischer Rezeptor konnte bisher nicht identifiziert werden.

Einen weiteren Aspekt der neurogenen Entzündungsprozesse bieten die bereits oben erwähnten Prostaglandine. Besonders PGI_2 kann in höherer Dosierung eine direkte SP- und CGRP-Freisetzung aus den sensorischen Nervenendigungen in embryonalen Rattennerven auslösen (Hingtgen u. Vasko 1994).

Für das Überleben der sympathischen Nervenfasern und für phänotypische Eigenschaften der kleinen sensorischen Nervenfasern wie etwa die Expression der SP und der Capsaicin-Sensibilität ist der Nerve growth factor (NGF) ein essentieller neurotropher Faktor. Er ist im Rahmen inflammatorischer Prozesse in erhöhten Konzentrationen nachweisbar (Woolf 1996). Im Tiermodell führt NGF-Entzug zu einer reduzierten Expression von SP und CGRP und einer damit einhergehenden verminderten Funktion der Hautnozizeptoren. Im Gegensatz dazu kommt es unter Entzündungsbedingungen zu einem exzessiven NGF-Anstieg, der möglicherweise durch direkte Sensibilisierung der Nozizeptoren, Anstieg von SP und CGRP und lokale Effekte, wie die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen, eine Hyperalgesie hervorruft (Anand 1995).
Die Präsenz des NGF resultiert in einer vermehrten Synthese, einem Anstieg des axoplasmatischen Transportes und in einer Zunahme des neuronalen Gehalts an SP und

CGRP im Sinne einer regulatorischen Funktion während längerer inflammatorischer Prozesse (Donnerer 1992).
Die offensichtliche Beteiligung des NGF wird zusätzlich durch Untersuchungen an Patienten mit rheumatoider Arthritis gestützt, denen erhöhte Spiegel für SP (Menkes und Renoux 1994), aber auch eine erhöhte NGF-Konzentration in Synovialflüssigkeit nachgewiesen werden konnten (Aloe et al. 1992).

Nicht zuletzt scheinen auch die Aktivierung und Produktion des Tumor necrosis factor (TNF), eines potenten löslichen Mediators von Immunregulation und Entzündung, über SP induziert oder zumindest beeinflußt zu werden (Nair u. Schwartz 1995). SP induziert zusätzlich selektiv die Expression von mRNA für TNF-α in einer Mastzellinie (Ansel et al. 1993).

Die Beteiligung des sympathischen Nervensystems ist anscheinend an eine bereits vorbestehende Sensibilisierung des Nozizeptors gebunden, z.B. bei Vorliegen einer Gewebsverletzung oder einer Entzündung. Es soll vor allem über das Katecholamin Noradrenalin zu der Entstehung von Hyperalgesie beitragen (Rang et al. 1994). Eine Stimulierung des sympathischen postganglionären Neurons, möglicherweise durch Prostaglandine, kann Schmerz auslösen. Gleichzeitig wird durch Sympathektomie eine Noradrenalin-Hyperalgesie vermindert (Levine et al. 1986). Auf die Frage eines exzitatorischen Einflusses des sympathischen Nervensystems auf Nozizeptorentladungen erbrachten Untersuchungen anhand eines Kollektivs gesunder Probanden bestätigende Hinweise. In bereits durch entzündliche Prozesse vorgeschädigter Haut ist die im Tierversuch gefundene gesteigerte Stimulation von Nozizeptoren durch Noradrenalin auch am Menschen nachweisbar. So führte die Applikation von Noradrenalin zu einer Persistenz der durch Capsaicin hervorgerufenen Hitzehyperalgesie in der Haut. Eine sympathische neuronale Aktivität könnte somit in Verbindung mit einer Hautschädigung zu Schmerzverstärkung führen (Drummond 1995).

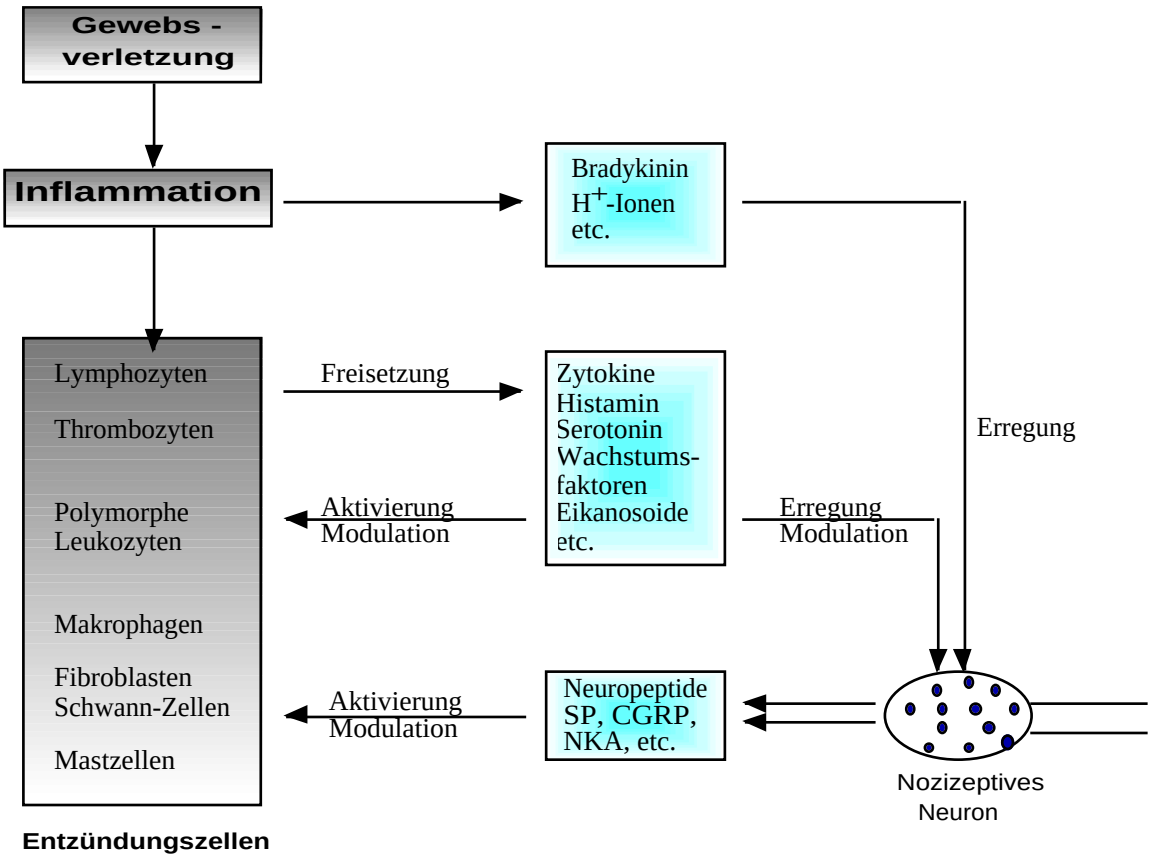

Abb. 1: Entzündungsschmerz (nach Rang et al. 1994)

1.1.6 Zentrale Kodierung und Verarbeitung nozizeptiver Informationen

Eine Vielzahl von Reaktionen nach einer Gewebsschädigung treten unter Beteiligung des Zentralnervensystems auf. Die Folgen schädigender, schmerzhafter Reize äußern sich in Änderungen des Wachzustandes und vegetativer Funktionen wie Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung, Schweißsekretion etc. (Jurna 1981).

Die nozizeptiven Afferenzen aus der Peripherie enden im Rückenmark an den Neuronen des Hinterhorns. Von dieser ersten Umschaltstelle werden die Informationen über drei Systeme weitergeleitet: Motorische Reflexbahnen, Sympathikusreflexbahnen und aufsteigende Bahnen, von denen der Tractus spinothalamicus die wichtigste bildet (Kraft 1994). Die eintreffenden Nervenimpulse führen an den Synapsen zur Ausschüttung chemischer Transmitter mit erregender Wirkung auf die Hinterhornneurone. SP, CGRP und andere Neuropeptide spielen auch hier eine wichtige Rolle in der Transmission schmerzbezogener Informationen (Wilcox 1991).

Die Kodierung der Reizstärke erfolgt im nozizeptiven System durch räumliche und zeitliche Bahnung des afferenten Einstroms an zentralen Synapsen. Stärkere Reize induzieren in Nozizeptoren höhere Impulsfrequenzen, die an den Synapsen zentraler schmerzvermittelnder Neurone zu einer zeitlichen Bahnung führen. Der intensivere Schmerz bei stärkerer Reizung ist aber durch die vermehrte Rekrutierung höherschwelliger Nozizeptoren bedingt. Ihr rezeptives Feld liegt an der Schmerzeinwirkungsstelle. Es kommt zur räumlichen Bahnung (Handwerker 1995).

An jedem Neuron enden mehrere tausend erregende Synapsen afferenter Fasern aus der Peripherie. Bei ausreichender Erregungssumme entstehen in den Rückenmarksneuronen ebenfalls Aktionspotentiale mit Weiterleitung zu den motorischen Vorderhornzellen (motorische Reflexe), den sympathischen Seitenhornneuronen (sympathische Reflexe) und über aufsteigende Bahnen in der weißen Rückenmarkssubstanz zum Gehirn. Sie bilden den Ausgangspunkt der wichtigsten zentralen Schmerzbahn, dem Tractus spinothalamicus. Sein Verlauf liegt kontralateral des Eintritts der Afferenzen ins Rückenmark, d.h. die afferenten Nervenfasern kreuzen auf Rückenmarksebene zur Gegenseite (Schmidt 1990). Zielgebiete sind neben dem Thalamus v.a. die Formatio reticularis (arousal reaction) und andere Hirnstammbereiche. Die Kerngebiete im Hirnstamm sind mit neuronalen Zentren verknüpft , die für die Steigerung der Atmung, die Erzeugung vegetativer Reaktionen (Fluchtreflex, Vasokonstriktion, Aktivierung der Schweißdrüsen) und die Erhöhung des Wachzustandes wichtig sind (Fields u. Besson 1988).

In den spezifischen Thalamuskernen erfolgt eine Umschaltung auf das limbische System (unangenehme Schmerzempfindung) und zum Kortex (Schmerzinterpretation). Die Projektion in kortikale Regionen ist verantwortlich für die kognitiv-evaluative

Schmerzdimension, d.h. für die Bewertung des Schmerzes als harmlos oder bedrohlich. Dabei spielen Lernprozesse eine große Rolle. Für die kognitiven Leistungen müssen verschiedene kortikale und subkortikale Hirnregionen zusammenwirken. Für die Bewertung einer Erfahrung kommt dem Frontallappen der Hirnrinde eine zentrale Bedeutung zu. Zur Auslösung von nozizeptiven Reflexen reicht die Erregung von peripheren, spinalen und eventuell Hirnstammneuronen aus. Schmerzwahrnehmung kommt nur zustande, wenn Erregungen des nozizeptiven Systems die Großhirnrinde erreichen und diese sich in aufnahmefähigem Zustand befindet (Handwerker 1995). Es ist jedoch bisher nicht bekannt, in welchen Hirngebieten nozizeptive Information in bewußte Schmerzwahrnehmung transformiert wird (Kraft 1994).

Das Schmerzsystem steht auf allen Ebenen vom Rückenmark bis zum Großhirn unter ständiger efferent-inhibitorischer Kontrolle. Besonders gut untersucht sind diese Vorgänge auf spinaler Ebene. Über segmentale Hemmung wird die eingehende Schmerzinformation über Transmitter mit inhibierendem Charakter - z.B. endogene Opioide, GABA (Gamma-Amino-Buttersäure), Glyzin - reguliert. Gleichzeitig greifen von supraspinal absteigende hemmende Einflüsse mit Opioiden, Serotonin, Noradrenalin als inhibitorische Transmitter ein (Willis 1982).
Über afferente Impulse aus der Peripherie können neben den erregenden auch hemmende Vorgänge unter Mitwirkung der o.g. Neurotransmitter ausgelöst werden. Durch Stimulation niedrig- bzw. hochschwelliger Afferenzen werden das segmentale und supraspinale Hemmsystem aktiviert (Willer et al. 1984).

Das wichtigste Scherzhemmsystem besteht aus Neuronen, die endogene Opioide bilden und die synaptische Übertragung von nozizeptiven Afferenzen auf Neurone der schmerzvermittelnden zentralen Bahnen hemmen. Heute sind über ein Dutzend dieser endogenen Opioide (Endorphine, Enkephaline, Dynorphine) bekannt (Handwerker 1995). Impulse, die über afferente C-Fasern das Rückenmark erreichen, können bei ihrer Neuropeptid-vermittelten Überleitung blockiert werden. Die an den Endigungen der C-Fasern befindlichen Opiatrezeptoren werden durch Freisetzung endogener Opioide aus synaptisch verbundenen Interneuronen besetzt (Jurna 1981). Für die Aktivierung des opioidvermittelten analgetischen Systems bedarf es allerdings einer längeren, mindestens zehnminütigen schmerzhaften peripheren Stimulation (Kraft 1994).

Eine besonders hohe Konzentration an SP findet sich im Hinterhorn dort, wo primäre Afferenzen enden (Cuello et al. 1976). Eine Suppression der neurogen-inflammatorischen

Prozesse ist infolge einer präjunktionalen Hemmung der Neuropeptidfreisetzung (z.B. SP) aus vasoaktiven Nervenafferenzen durch Opioidpeptide zu demonstrieren (Holzer 1998).
Schmerzinhibition durch endogene Opioide und andere inhibitorische Systeme kann auf spinaler Ebene gleichfalls durch psychischen und physischen Streß als sogenannte Streß-induzierte Hypalgesie ausgelöst werden. Sie tritt im Rahmen einer verminderten Schmerzempfindung nach körperlicher Anstrengung und anderen Zuständen mit Aktivierung des Corticotropin releasing Hormons (CRH) und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) auf (Handwerker 1995).

1.2 Muskelschmerz

1.2.1 Nozizeptoren der Skelettmuskulatur

Wie in der Haut sind die dünnen myelinisierten und unmyelinisierten Nervenfasern für die Transmission nozizeptiver Impulse in der Muskulatur verantwortlich. Die unverkapselten, freien Endäste dieser Afferenzen wurden in Skelettmuskeln mit teilweise dichter Projektion in Regionen der Sehnen, Faszien und Aponeurosen gefunden (Stacey 1969). Muskelnozizeptoren sind freie Nervenendigungen, die von den dünnen, markhaltigen Gruppe III-Fasern und den marklosen Gruppe IV-Fasern gebildet werden (Mense 1977).

Es lassen sich zwei Haupttypen an Muskelschmerzrezeptoren unterscheiden: Chemo- und Mechanonozizeptoren. Die rezeptiven Eigenschaften dieser Einheiten bilden eine heterogene Gruppe; einige sind empfindlich für eine einzige chemische Substanz während andere polymodale Eigenschaften besitzen und auf verschiedene, chemische, mechanische oder thermische Stimuli reagieren (Mense u. Schmidt 1977).

Eine Muskelläsion, wie Muskelzerrung oder -prellung, führt zu Entladungen in den Nozizeptoren und damit zum lokalen Muskelschmerz. Er wird typischerweise an der Stelle der Läsion empfunden. Die Aktivierung der Muskelnozizeptoren erfolgt nur durch objektiv schädliche, subjektiv schmerzhafte Reize. Während normaler Tätigkeit des Skelettmuskels unter physiologischen Bedingungen kommt es zu keiner Erregung (Mense u. Meyer 1985).

Gegenüber endogenen Reizsubstanzen wie etwa Bradykinin, Serotonin, Histamin oder Prostaglandin E zeigen die Muskelnozizeptoren eine chemische Empfindlichkeit, die nicht konstant, sondern leicht verstellbar ist. Die auch als vasoreaktiv bezeichneten Stoffe führen in hoher Konzentration zu einer direkten Aktivierung des Nozizeptors, während bei geringer Konzentration eine Sensibilisierung wahrscheinlich mechanosensitiver Nozizeptoren erzielt werden kann (Mense 1991).

Die Sensibilisierung von Nozizeptoren und der damit verbundenen Reizschwellensenkung durch körpereigene Substanzen ist die am besten etablierte Erklärung für die Druck- und Bewegungsschmerzhaftigkeit von pathologisch alterierten Muskeln.

So zeigt das Entladungsverhalten von Nozizeptoren in einem entzündeten Muskel vorwiegend zwei Veränderungen:

- Die Rezeptoren zeigen eine Schwellenabsenkung bei mechanischer Reizung
- Viele der Nozizeptoren entwickeln eine sogenannte Ruheaktivität (spontane Entladungen ohne Einwirkung äußerer Reize).

Diese erhöhte Ruheaktivität, die unter physiologischen Bedingungen nicht nachweisbar ist, kann Spontanschmerzen erklären, die z.B. ein Großteil von Myositispatienten angibt (Mense 1993).

Zusätzlich zur Übertragung nozizeptiver Informationen spielen die Muskelafferenzen in der kardiovaskulären und respiratorischen Regulation während geleisteter Muskelarbeit eine Rolle. Afferente Einheiten, die diese Funktion erfüllen, werden als Ergorezeptoren bezeichnet, bilden allerdings keine einheitliche Population. Viele Afferenzen besitzen sowohl nozizeptive als auch ergorezeptive Eigenschaften. Jeder Rezeptor scheint bevorzugt sensibel für einen Stimulus zu sein, wobei die Sensibilisierung durch verschiedene Faktoren - wie lokale Konzentration an Prostaglandinen oder Serotonin - modifiziert werden kann (Kniffki et al. 1981).

Die freien Nervenendigungen, die bevorzugt im lockeren Bindegewebe in der Nähe von Blutgefäßen liegen, enthalten elektronenmikroskopisch nachweisbare vesikelähnliche Strukturen, in denen neben anderen Substanzen auch Neuropeptide (z.B. SP, CGRP) und Leukotriene (z.B. LTB_4) enthalten sind. Wie schon für die kutane Nozizeption beschrieben, werden diese Substanzen bei Erregung der freien Nervenendigungen in das umgebende Gewebe freigesetzt. Es ist jedoch nicht eindeutig geklärt, in welchem Ausmaß SP und CGRP beteiligt sind. Mittels immunreaktiver Methoden bzw. elektronenmikroskopischer Untersuchungen lassen sich Neuropeptide in den Vesikeln der freien Nervenendigungen nachweisen (Andres et al. 1985). Der Gehalt an SP scheint in Muskelnerven im Vergleich zu Hautafferenzen geringer zu sein (McMahon et al. 1984).
Der durch SP hervorgerufene Plasmaaustritt und die Vasodilatation führen aufgrund der Faszienumhüllung von Muskeln zu einem hohen interstitiellen Druck. Bei einem Druckanstieg käme es folglich zu Muskelnekrosen. Hierin könnte der Grund für einen verminderten SP-Gehalt liegen (Mense 1993).

1.2.2 Muskelschmerz und Muskelarbeit

Bei Gesunden ist gewöhnlich eine klare Assoziation zwischen Muskelschmerz und muskulärer Arbeit zu erkennen, die aber in zwei unterschiedlichen Zeitvarianten auftreten kann. Zum einen tritt der Schmerz noch während der Muskelarbeit auf, nimmt schnell an Intensität zu, bis die Kontraktion endet und der Blutfluß wiederhergestellt ist. Der Schmerz nimmt ebenso rasch wieder innerhalb von Sekunden oder einigen Minuten ab. Alternativ kann Schmerz mit verspätetem Auftreten einige Stunden nach Muskelarbeit entstehen und für Tage persistieren.
In einer Arbeit von Miles u. Clarkson (1994) werden drei Schmerztypen unterschieden, die alle in Verbindung mit muskulärer Arbeit stehen:

1. während oder kurz nach Muskelarbeit wahrgenommener Schmerz
2. verspätet eintretende Muskelbeschwerden

3. Schmerzen durch Muskelkrämpfe

Zusätzlich zu diesen drei Schmerztypen sieht Zimmermann (1993) auch einen Zusammenhang zwischen neuromuskulärer Fehlregulation und der Entstehung muskulärer Schmerzen.

1.2.3 Der ischämische Muskelschmerz

Der ischämische Muskelschmerz ist ein während der Muskelarbeit auftretender Schmerztyp, dessen gut bekannte klinische Vertreter die Claudicatio intermittens und Angina pectoris sind. Er tritt auf, wenn bei einer relativen Minderdurchblutung der Sauerstoff- oder Nährstoffverbrauch eines Organs das Angebot überschreitet und anaerobe Kompensationsmechanismen nicht ausreichen. In gesundem Gewebe verschwindet der ischämische Muskelschmerz innerhalb von Sekunden, und die Zirkulation ist nach Kontraktionsende ohne nachweisbare Folgen wiederhergestellt.

Welchem Mechanismus diese Art von ischämischem Muskelschmerz unterliegt, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Ischämie allein stellt außer bei einer Fortdauer über einen langen Zeitraum keinen effektiven Reiz dar. Bessou u. Laporte (1958) konnten als erste zeigen, daß unter ischämischen Kontraktionen Muskelafferenzen der Gruppe IV aktiviert werden. Rezeptoren, die auf ischämische Muskelkontraktionen antworten, werden ohne Ischämie kaum oder überhaupt nicht erregt. Sie zeigen aber starke Aktivität unter ischämischen Bedingungen (Mense 1993). Beim Muskelschmerz werden die mit C-Fasern versorgten spezifischen Rezeptoren erregt, die beim nicht arbeitenden Muskel trotz Ischämie keine gesteigerte Aktivität aufweisen. Sie wird erst durch ischämische Muskelkontraktionen induziert. Die Nozizeptoren-Sensibilisierung erfolgt wahrscheinlich auf chemischem Wege durch bestimmte Mediatoren (Mense u. Stahnke 1983).

Als experimentell am besten gesicherte Mechanismen müssen die Sensibilisierung und Aktivierung der Muskelnozizeptoren durch chemische, aus dem Gewebe freigesetzte Reizstoffe, z.B. Neuropeptide angesehen werden (Mense 1995). Da die Gewebsischämie einen komplexen Reiz darstellt, kann von einer Vielzahl auslösender bzw. beteiligter Faktoren und Stoffe ausgegangen werden.

Rezeptoren, die auf Kontraktionen unter ischämischen Bedingungen reagieren, sind unter nicht-okklusiven Umständen nur wenig oder gar nicht aktiviert, zeigen hingegen bei gleicher Muskelarbeit unter Ischämie eine starke Aktivität. Der zeitliche Ablauf der Aktivierung entspricht dem induzierten Schmerz bei freiwilligen Probanden, die ischämische Kontraktionen durchführen (Lewis et al. 1931): Mit einer Verzögerung von beinahe einer

Minute nach Kontraktionsbeginn ist ein Aktivitätsanstieg in den Rezeptoren zu verzeichnen. Die Entladungsfrequenz verbleibt auf einem erhöhten Niveau auch nach Beendigung der Kontraktionen, aber Fortbestehen der Ischämie. In einem Überblick von Mense (1993) wird unterstrichen, daß die Unterbrechung der Blutzufuhr einer ruhenden Extremität über einen längeren Zeitraum (20 Minuten) nicht schmerzhaft ist und keine kardiovaskulären Reflexe hervorruft. Muß der Muskel jedoch unter ischämischen Bedingungen kontrahieren, entsteht Schmerz innerhalb von einer Minute. Wird die Kontraktion unter Beibehaltung der Ischämie beendet, persistieren ein basales Level an Rezeptorpotentialen und Schmerz - am ehesten aufgrund der hohen Konzentrationen an chemischen Substanzen im Gewebe.
Alle Rezeptoren, die starke Reaktionen auf die ischämische Muskelarbeit zeigen, gehören der Gruppe III und IV an. Gruppe II-Rezeptoren sind nicht oder nur in geringem Maße beteiligt (Kaufmann et al. 1984). Über ebendiese Muskelafferenzen kommt es zur kardiovaskulären und respiratorischen Regulation unter Muskelarbeit (McCloskey und Mitchell 1972).

Lange Zeit galt die Hypoxie als schmerzauslösend. Eine vorausgehende hypoxische Phase führt hingegen in den sich anschließenden ischämischen Muskelkontraktionen nicht zu einer reduzierten Zeit der Muskelarbeit (Park u. Rodbard 1962).
Auch die Vermutung, daß Laktat als eine primär algetische Substanz anzusehen ist, wurde in Experimenten nicht bestätigt. Nur sehr hohe Milchsäurekonzentrationen konnten muskuläre Nozizeptoren erregen (Kniffki 1978). Neuere, durch Magnetresonanzspektroskopie ermittelte Daten zeigen, daß die Clearance intramuskulären Laktats mit Ende der muskulären Arbeit oder der Gefäßokklusion langsamer vonstatten geht als das Abklingen der Schmerzen (Newham et al. 1994). Daß Patienten mit Myophosphorylase-Mangel (McArdles-Syndrom) starke ischämische Muskelschmerzen unter Muskelarbeit trotz der Unfähigkeit des Organismus, Milchsäure zu bilden, erfahren können (Schmidt u. Hammaker 1961), steht ebenfalls im Widerspruch zur Laktathypothese.

Als das möglicherweise wichtigste schmerzauslösende Agens muß Bradykinin genannt werden, das von Plasmaproteinen unter ischämischen Bedingungen durch enzymatische Vorgänge freigesetzt wird (siehe auch 1.1.3). Im Gegensatz zu anderen zur Diskussion stehenden möglichen algetischen Stoffen ist Bradykinin ein effektiver Stimulus für Muskelafferenzen der Gruppe IV, wahrscheinlich auch der Gruppe III. Der Effekt des Bradykinins auf die Muskelnozizeptoren wird durch Beteiligung von Prostaglandin E_2 und Serotonin noch gesteigert (Mense 1981).
Die Rolle der Neuropeptide wie SP und CGRP mit schmerzauslösender bzw. modifizierender Wirkung ist nicht gänzlich klar. Franco-Cereceda et al. (1989) fanden lediglich eine CGRP-Freisetzung von ischämischem Herzmuskel, die durch Bradykinin gesteigert werden konnte.

Als weitere, jedoch eher als schwach wirksam einzustufende Substanzen, die aus ischämischem Muskelgewebe freigesetzt und allein oder in Kombination einen potentiell erregenden Einfluß auf Nozizeptoren besitzen, seien vollständigkeitshalber noch Kalium (Lendinger u. Sjogaard 1991), Adenosin (Sylven 1988), Serotonin sowie Histamin zu nennen.

Unter ermüdender Muskelarbeit fällt der pH-Wert innerhalb des Muskels auf 6,0 bis 6,6. Gleichzeitig stellt ein niedriger pH-Wert einen starken Sensibilisierungsfaktor für kutane Nozizeptoren dar (Steen et al. 1992). Ein Ischämie-induzierter Anstieg der Protonenkonzentration kann somit ebenfalls zum ischämischen Schmerz beitragen.
Spekulative Interpretationen erklären die Sensibilisierung der Nozizeptoren infolge der Kontraktionskraft durch den Ischämie-induzierten Abfall des pO_2 und pH-Wertes, der wiederum zur Freisetzung von Bradykinin, Prostaglandin E_2 und Kaliumionen führt (Mense 1993).
Die Einflüsse von Kontraktionskraft und -frequenz als mechanische Determinanten des ischämischen Muskelschmerzes wurden verschiedentlich untersucht. Es fand sich, daß die Wiederholungsrate intermittierender Kontraktionen mit ansteigender Frequenz zu dem registrierbaren Effekt einer zunehmenden Schmerzintensität und vorzeitigem Schmerzbeginn führt (Mills et al. 1982).

1.2.4 Verspätet auftretender Muskelschmerz

Schwere oder ungewohnte Muskelarbeit ist mit Muskelschmerz assoziiert, der mit einer Latenz von Stunden auftritt, für Tage persistieren kann und mit einem prolongierten Kraftverlust sowie reduziertem Bewegungsspielraum einhergeht.
Dies ist zum Teil mit den ungewohnt exzentrischen Kontraktionen, in denen der aktive Muskel durch externe Kräfte verlängert wird, assoziiert (Asmussen 1956). Diese Beobachtung wurde u.a. von Newham (1988) bestätigt. Exzentrische Kontraktionen erzeugen eine höhere Kraft pro Faser (Katz 1939) und haben einen niedrigeren metabolischen Umsatz pro Einheit Kraft als andere Arten der Muskelaktivität (Menard et al. 1991). Somit wird der verspätete Muskelschmerz wahrscheinlich durch mechanische, weniger durch metabolische Faktoren hervorgerufen. Er unterscheidet sich damit sowohl im zeitlichen Auftreten als auch im zugrunde liegenden Mechanismus vom ischämischen Muskelschmerz.
Anhand struktureller und radioisotoper Veränderungen konnte eine Assoziation des verspätet auftretenden Muskelschmerzes mit Muskelschäden gezeigt werden. Der Schaden, der indirekt anhand einer erhöhten Kreatininkinase oder direkt durch Muskelbiopsie nachgewiesen werden kann, entsteht vermutlich durch die hohen in den aktiven Fasern erzeugten Kräfte

während der exzentrischen Kontraktionen. Aber keiner dieser Schadensmarker folgt demselben zeitlichen Ablauf des Schmerzgeschehens (Newham et al. 1986).

1.2.5 Muskelkrämpfe

Muskelkrämpfe sind starke unfreiwillige Kontraktionen mit plötzlichem Beginn und extremer Schmerzhaftigkeit.

Sie werden durch eine Übererregbarkeit der Motoneurone erklärt, die dann typischerweise zu den plötzlich auftretenden, heftigen, elektrisch aktiven Kontraktionen führt. Die Annahme eines ursächlichen Elektrolytungleichgewichtes findet sich nicht bestätigt (Miles u. Clarkson 1994).

1.2.6 Schmerzen durch neuromuskuläre Fehlregulationen

Fehlregulationen durch inadäquate neurale Steuerung der Motorik stehen oftmals im Zusammenhang mit lokalen metabolischen Störungen. Sie können zu einer dauernd oder zeitweilig unangemessenen erhöhten Muskelanspannung führen und die Erregung der Nozizeptoren in den Muskeln sowie in den verstärkt belasteten Gelenken erhöhen (Zimmermann 1993). Dabei können chemische Faktoren eine zusätzliche Sensibilisierung bewirken, etwa als Folge einer ischämischen Stoffwechsellage des Muskels oder des gestörten Abtransports von Abbauprodukten des Muskelstoffwechsels (Simons 1988).

Zwischen Muskeltonus und Schmerz kann es auch zu einer sich potenzierenden Wechselwirkung kommen, die sich im Sinne eines Circulus vitiosus bzw. einer positiven Rückkopplung hypothetisch erklären läßt (Zimmermann 1993): Die Erregung der Motoneurone aus verschiedenen Inputs führt zum erhöhten Muskeltonus, wodurch die Nozizeptoren des Muskels, der Sehnenansätze und der Gelenke verstärkt erregt werden. Die Beteiligung nozizeptiver Fasern an Fremdreflexen kann reflektorisch eine Verstärkung von Muskelkontraktionen auslösen. Die Erregung der Nozizeptoren und damit die Selbstunterhaltung des Muskelschmerzes wird verstärkt.

1.3 Gleichstromtherapie

1.3.1 Physikalisch-chemische Grundlagen

Die Gleichstromtherapie ist eines der ältesten Elektrotherapieverfahren und hat trotz der 150jährigen Geschichte wegen ihres komplexen Wirkungsspektrums nicht an Bedeutung verloren.
Die Behandlung mit konstantem Gleichstrom (entspricht 0 Hz) gehört in den Niederfrequenzbereich von 0 bis 1000 Hz, zu der auch die Reizstromtherapie zählt. Die Verfahren des niederfrequenten Strombereiches dienen der Therapie, Metaphylaxe und Rehabilitation von Krankheiten, Anomalien und Verletzungsfolgen.
Hier soll ausschließlich auf die in der vorliegenden Untersuchung angewandte Elektrotherapie mit Gleichstrom eingegangen werden.

Die Gleichstromtherapie ist mit einfachen und überall verfügbaren Geräten möglich. Die Stromstärken liegen zwischen 1 und 50 mA, die Spannung im Bereich von 10 bis 150 Volt, so daß die eingesetzten Stromintensitäten relativ niedrig sind .
Die Übertragung des Stroms auf den Patienten erfolgt mittels zwei oder mehr Plattenelektroden, die meist flächig auf der Haut oder in Form des galvanischen Teil- und Vollbades an den Wannenwänden befestigt werden.

Vereinbarungsgemäß gilt als technische Stromrichtung die Bewegungsrichtung positiver Ladungen (Kationen), welche vom Ort hohen Potentials (Pluspol der Spannungsquelle) zu dem niederen Potentials (Minuspol) wandern. In Metallen bewegen sich die Ladungsträger (Elektronen) entgegen der Stromrichtung.

Während die meisten Metalle als Stromleiter einen relativ geringen Widerstand darstellen und wegen des leicht möglichen Elektronentransportes als Leiter 1. Ordnung bezeichnet werden, ist der Organismus mit seinen Gewebsstrukturen ein stärkerer Widerstand. Der Leitungstransport erfolgt hier im wesentlichen durch dissoziierte geladene Moleküle (Ionen). Gewebe stellen im wesentlichen einen Leiter 2. Ordnung dar.
Die Dissoziation in Ionen ist ebenfalls Voraussetzung für den Stromfluß im Wasser, der in hydroelektrischen Bädern genutzt wird. Durch Anlegen einer Spannung kommt es zu einer Ionenwanderung in beide Richtungen. Die Ionen werden jeweils vom Pol gleicher Ladung abgestoßen und wandern zum entgegengesetzten Pol: Negativ geladene Ionen zur Anode und positiv geladene Ionen in Richtung Kathode. Die für diesen Ladungstransport erforderliche Energie stammt aus dem Stromnetz.

Die Ionenwanderung im Körper ist identisch mit dem Stromdurchfluß. Mit dem Anlegen einer elektrischen Spannung an den Körper erfolgt eine zunehmende Ionenwanderung je stärker die elektromotorische Kraft der Potentialdifferenz ist.
Die in Elektrolyten wandernden Ionen verlieren an den Polen ihre jeweilige Ladung und werden infolgedessen zu freien, ungeladenen Atomen (chemisch aggressive Radikale) mit oxidierender Wirkung an der Anode bzw. reduzierender Wirkung an der Kathode. Dies kann zu Gewebsschädigungen führen. Das Anreichern basischer Produkte kann eine Laugenverätzung zur Folge haben. Durch den das Gewebe verflüssigende Nekroseprozeß entsteht die sogenannte Kolliquationsnekrose. Saure Reaktionsprodukte hingegen erzeugen am Gewebe relativ feste Koagulationsnekrosen.
In der Praxis können die an den Behandlungselektroden entstehenden Säuren und Laugen zu Hautverätzungen führen können. Um dies zu verhindem, müssen die Metalle der Elektroden von der Haut durch gut durchfeuchtete Stoffläppchen/Viskoseschwämmchen als Zwischenlage getrennt werden, die diese Säuren und Laugen aufnehmen und durch das enthaltene Wasser auf unwirksame Konzentrationen verdünnen.

1.3.2 Anwendungsformen der Gleichstromtherapie

Der Gleichstrom kann als Lokaltherapie oder als Ganzkörperbehandlung (hydroelektrisches Vollbad) durchgeführt werden. Folgende Applikationsformen kommen zur Anwendung:

- Plattenelektroden
- hydroelektrische Bäder (Hydrogalvanisation)

a. hydroelektrisches Teilbad (Ein-, Zwei-, Vierzellenbad)
b. hydroelektrisches Vollbad (= Stangerbad)

- Kombination aus Plattenelektrode mit Ein-, Zweizellenbad
- Iontophorese
- therapeutische Elektrolyse

Die verwendeten Plattenelektroden sind aus Zinn-, Zink-, Bleiblech, Messing-, Kupferdraht u.a. dünnen Metallen gefertigt. Ihre Befestigung an den zu behandelnden Körperpartien erfolgt mittels Bändern oder Auflagen bzw. durch Verwendung von Saugelektroden.

Bei hydroelektrischen Bädern stellt das Badewasser, in das die Elektroden aus Kohlehalden oder säure- und korrosionsfestem Chrom-Nickel-Stahl in die Badewanne oder das Teilbad eingelassen sind, eine ideale, großflächige, gut anliegende Elektrode dar. Elektrolyseschäden

sind praktisch ausgeschlossen, und eine gleichmäßige Gleichstromeinwirkung auf die gebadete Extremität ist möglich.

Als Gefäße für Teilbäder kommen Wannenbehälter aus Steingut, Kunststoff u.a. Materialien zur Anwendung, die entweder als Unterarm- oder Unterschenkelbadewannen genutzt werden.
Für Vollbäder stehen Kunststoffwannen mit einem Fassungsvermögen von etwa 600 l aus Plexiglas®, mit stoß- und schlagfesten, gut säurebeständigen und isolierenden Eigenschaften zur Verfügung. Die eingeführten Elektroden sind gegen direkten Kontakt geschützt.

Um den gefährlichen direkten Haut-Metall-Kontakt mit der Gefahr von Hautverätzungen (Kolliquations- oder Koagulationsnekrosen) zu verhindern, sind Elektrodenunterpolsterungen ein sehr wichtiges Zubehör bei der Verwendung von Plattenelektroden. Verwendet werden mehrfach zusammengefaltete Frotteetuchunterpolsterungen und Viskoseschwammtücher, die die Metallelektroden um etwa 1-2 cm allseits überragen und eine genügende Dicke aufweisen sollen. Sie müssen gut mit warmem Leitungswasser oder schwacher Elektrolytlösung durchfeuchtet sein, um die durch Elektrolyse entstehenden gewebsschädigenden Produkte zu verdünnen.

Durch das Wasser als großflächig anliegende Elektrodenfläche kann bei Zellenbädern eine höhere Stromstärke eingebracht werden, ohne daß eine erhöhte Verätzungsgefahr besteht. Damit läßt sich oftmals eine größere Wirkung hinsichtlich Durchblutung und Schmerzlinderung erzielen. Beim Einzellenbad oder hydroelektrischen Vollbad liegt das Körperteil oder der gesamte Körper im elektrischen Nebenschluß. Dies bedeutet, daß nur ein Teil des Stroms tatsächlich den Körper passiert, während der andere Teil im Bademedium an ihm vorbeifließt. Hingegen beim Mehrzellenbad oder der Kombination aus Plattenelektrode und Ein- oder Mehrzellenbad ist der Körper als elektrischer Leiter im Hauptschluß und wird somit vom gesamten Strom durchflossen.
Im Zweizellenbad sind Hände und Unterarme oder Füße und Unterschenkel in je einer Teibadewanne, während sich beim Vierzellenbad alle vier Extremitäten in je einem Teilbad befinden.

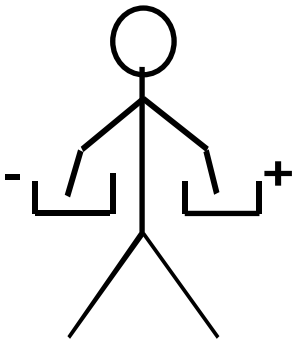

Abb.2: Das Zweizellenbad (nach Jantsch)

Zu beachten ist, daß der Patient unter der Behandlung Arme bzw. Beine nicht aus dem Wasser nehmen darf, da es sonst zu unangenehmen Sensationen kommt. Die Wassertemperaturen werden zwischen 36 und 37 Grad C gewählt.

Die richtige Dosierung der Stromstärke kann sich bei intaktem Empfindungsvermögen an den subjektiven Empfindungen des Patienten orientieren, wobei unterschieden wird zwischen (Edel und Freund 1987):

- sensibel-unterschwellig: Hochregeln der Stromstärke bis ein Prickeln unter der differenten Elektrode auftritt, dann Stromregler bis zum geraden Verschwinden dieses Gefühles zurückdrehen

- sensibel-schwellig : ein angenehmes Prickeln, Kribbeln unter den oder der aktiven Elektrode (Reizelektrode)

- sensibel-überschwellig: kein starkes Stromgefühl, u.U. bis zur Toleranzgrenze, aber noch Brennen oder Schmerz, starkes Wärmegefühl

1.3.3 Physiologische Wirkungen

Gleichstrom in entsprechender Dosierung führt zu Vasodilatation und Freisetzung vasoaktiver Substanzen. Nachfolgend läßt sich eine Mehrdurchblutung der Haut begleitet von einem Wärmegefühl beobachten. Diese wird unter den Elektroden in Form des galvanischen Erythems sichtbar. Das hervorgerufene Erythem hält unter Umständen noch mehrere Stunden nach Beendigung der Behandlung an.

Neben anderen Autoren hat auch Edel (1991) die Anode als erythemwirksamere Elektrode beschrieben. Dem widersprechen die Ergebnisse von Rusch et al. (1988), die zeigen, daß kathodenseitig ein stärkeres Erythem erzielt werden kann. In Untersuchungen von Zysno u. Rusch (1973) zeigt das Erythem unter der Kathode eine deutlich stärkere Ausprägung als unter der Anode, wenn die angewandte Stromdichte unter etwa 100µA/cm^2 gewählt wird.

Ausschlaggebend für die Erythemstärke ist die galvanische Dosis (Produkt aus Stromdichte und Behandlungsdauer).

Untersuchungen mit Wärmeleitsonden konnten zeigen, daß nicht nur eine Mehrdurchblutung der Haut entsteht, sondern daß diese gleichzeitig auch in der darunterliegenden Muskulatur zu messen ist (Hille 1975). So verzeichnete Hille an der Haut eine Durchblutungssteigerung von bis zu 500%, an der Muskulatur bis zu 300% der Ausgangswerte.
Auch eine Verbesserung der akralen Durchblutung bei Anwendung hydroelektrischer Unterschenkelbäder bei Gesunden ist belegt. Bei Patienten mit arteriellen peripheren Verschlußkrankheiten im Stadium II nach Fontaine konnte durch konstante Gleichstrombehandlung mit hydroelektrischen Teilbädern eine verbesserte akrale Durchblutung erzielt werden (Edel u. Füssel 1967).
In einer 1963 durchgeführten Untersuchung von Lissner ließ sich eine Volumenpulssteigerung von 141% am behandelten und von 82% am unbehandelten Bein (konsensuelle Reaktion) feststellen. Sie hielt bei mehr als der Hälfte der getesteten Personen über 40 min an.
Eine Zunahme der Gehstrecke um 41 % nach Serienbehandlung mit stabiler Galvanisation mit Plattenelektroden fanden Saller und Bühring (1982).
Arbeiten von Neeck et al. (1987) und Rusch et al. (1988) haben gezeigt, daß das galvanische Erythem wie auch das Hitzeerythem Ausdruck einer neurogenen Entzündung durch chemische Reizung Capsaicin-empfindlicher polymodaler Nozizeptoren ist (siehe auch 1.1.4).

Ein wesentlicher und therapeutisch nutzbarer Effekt der Gleichstromtherapie ist die Analgesie.
In Untersuchungen von Edel u. Lange 1979 mittels eines Algesietestes an Gesunden konnte eine Anhebung der Schmerzschwelle durch Gleichstromanwendungen mit Plattenelektroden nachgewiesen werden.
Bisher galt das Modell des physikalischen Elektrotonus (Edel 1991) als Erklärung für die analgetische Wirkung der Gleichstromtherapie. Nach diesem Modell führt der angelegte Gleichstrom innerhalb der Grenzflächen erregbarer Membranen zu Veränderungen des lokalen Ionenmilieus. Über diese Veränderungen soll es zu einer Depolarisation des bestehenden Ruhemembranpotentials im Bereich der Kathode und zu einer Hyperpolarisation unter der Anode kommen. Edel erklärt die schmerzlindernde Wirkung durch eine anodenseitige Hyperpolarisation auf sensorische Nervenfasern mit nachfolgender Anhebung der Reizschwelle. Dem widersprechen die Ergebnisse von Wagner (1995), die unter der Kathode die stärkere analgetische Wirkung belegen. Auch quantitative Überlegungen nur

geringer erzielbarer Potentialverschiebungen in der oberflächlichen Haut mittels Gleichstromtherapie (Pratzel 1987) lassen dieses Erklärungsmodell unwahrscheinlich erscheinen.
Die Parallelität von Erythembildung und Analgesie läßt auf einen chemischen Einwirkungsweg der Galvanisation schließen.

Auf Zellwachstum, Heilung, Regeneration und Trophik läßt sich ebenfalls eine verbessernde Wirkung nachweisen. So findet sich bei Langzeitanwendung von konstantem Gleichstrom mit niedrigen Stromstärken eine verbesserte Heilung chronischer Hautulzera und Wundheilungsstörungen (Edel u. Freund 1975).

Die Indikationen der Gleichstrombehandlung ergeben sich aus den speziellen physiologischen und komplexen Wirkungen der Gleichstromtherapie: durchblutungsfördernd, analgetisch, regenerations- und wachstumsfördernd. Hauptanwendungsgebiete sind daher vor allem Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Ischialgien, posttraumatische Schmerz- und Folgezustände, Erkrankungen der peripheren Nerven und des Zentralnervensystems (Edel 1991), aber auch pAVK und chronische Hautulzera (Wolcott et al. 1969).

1.4. Experimentelle Algesimetrie

1.4.1 Methoden

Die experimentelle Algesimetrie am Menschen dient dem experimentellen Studium der Zusammenhänge zwischen noxischem Reiz und daraus resultierendem Schmerz. Zur Schmerzauslösung werden mechanische, thermische, elektrische oder chemische Reize verwandt.

Trotz langjähriger Anstrengungen gibt es bis heute keine allgemein akzeptierte, befriedigende Methode zur Messung der Schmerzempfindung. Dies beruht vor allem auf der Schwierigkeit, Schmerz genau zu definieren, da es sich um eine persönliche, subjektive Erfahrung handelt. Das Zusammenwirken von sensorisch-diskriminativen, emotional-affektiven und kognitiven Verarbeitungsmechanismen ist für die wissenschaftliche Schmerzmessung nur unzureichend zu erfassen und tritt in unterschiedlichem Ausmaß in Erscheinung. So steht in der Laborsituation bei experimentell erzeugten Schmerzen meist die sensorisch-diskriminative Komponente im Vordergrund, während bei chronischen Schmerzen die affektive Komponente eine größere Rolle spielt.

Die Algesimetrie versucht nun, mittels wissenschaftlicher Messungen Schmerzäußerungen bzw. -reaktionen unter kontrollierten Untersuchungsbedingungen zu erfassen und daraus indirekt auf die Erfahrung Schmerz zu schließen.

Hierbei stellt sich immer wieder die Frage, die schon Beecher 1952 beschäftigte, ob experimentell erzeugte Schmerzen bzw. derart gewonnene Forschungsergebnisse auch auf klinische Schmerzen übertragbar sind.

Die experimentelle Algesimetrie umfaßt Methoden zur Erfassung von Schmerzen, die in der Laborsituation durch genau definierte Reize hervorgerufen werden.

Nutzt man Verfahren zur Messung von Schmerzen, die nach Verletzungen oder im Verlauf von Krankheiten auftreten, so spricht man von klinischer Algesimetrie.

Bei der subjektiven Algesimetrie werden vom Probanden mitgeteilte Beschreibungen der Schmerzempfindung registriert. Man ermittelt drei Parameter: 1. Schmerzschwelle = Reizstärke, die gerade eine Schmerzempfindung auslöst; 2. Schmerzintensität, die verbal oder mittels einer Anzeigemethode ausgedrückt wird. 3. Schmerztoleranzgrenze = Reizintensität, die zum Reizabbruch führt.

Zur Bewertung und Dokumentation von Schmerzempfindungen kommen Kategorieskalen, visuelle Analogskalen oder auch die Größeneinschätzung zur Anwendung.

Für eine Adaptation der Schmerzempfindung lassen sich sowohl aufgrund der subjektiven Erfahrungen als auch mittels experimenteller Messungen keine Anhaltspunkte finden. Im Hitzeversuch werden im Gegenteil eher eine Abnahme der Schwellenkurve im Sinne einer

Sensibilisierung registriert. Kommt es jedoch zu wiederholten, alltäglichen Schmerzreizen ist eine Habituation zu beobachten (Schmidt 1990).
Die klinische Algesimetrie bedient sich auf subjektiver Ebene der Verhältnisschätzmethoden (beispielsweise visuelle Analogskalen) oder Fragebögen wie dem vielfach eingesetzte McGill-Pain-Questionnaire.

Die objektive Algesimetrie versucht unwillkürliche Reaktionen zu erfassen, die durch Aktivierung des nozizeptiven Systems ausgelöst werden. Ziel ist die Gewinnung von biologischen Meßwerten, die möglichst gut mit der subjektiven Empfindungsintensität korrelieren. So mißt man beispielsweise motorische und vegetative Reaktionen des Menschen auf Schmerzreize und zeichnet evozierte Hirnrindenpotentiale auf. Gemessen werden nicht die verbalen Äußerungen des Probanden sondern von einem Beobachter zu registrierende Variablen. Oftmals kommt nicht nur eine der Methoden sondern eine Kombination (mehrdimensionale Algesimetrie) zur Anwendung (Schmidt 1990).

1.4.2 Experimentell induzierter ischämischer Muskelschmerz

Zur Erzeugung definierter Reize im Rahmen der experimentellen Algesimetrie steht ein großes Spektrum an elektrischen, mechanischen und chemischen Reizen zur Verfügung. Die in dieser Arbeit verwendeten ischämischen Stimulationsmethoden sind in die Kategorie der chemischen Reize einzuordnen. Sie sind entwickelt worden, um Schmerzempfindungen zu induzieren, die mit klinischen Schmerzen vergleichbar sind. Am bekanntesten ist die "submaximal-effort-tourniquet"-(SMT)-Methode, die starken, kontinuierlich ansteigenden, ischämisch-bedingten Muskelschmerz durch Unterbrechung der Blutzufuhr im Arm mittels einer Manschette erzeugt (Anton 1995).
Die Entwicklung der Meßmethode geht auf Lewis et al. (1931) zurück. Sie wurde neben vielen anderen Autoren auch von Engineer (1972) benutzt, um subjektive Schmerzangaben mit experimentell meßbaren Größen zu korrelieren. In seiner Untersuchung wurden verschiedene Meßgrößen, wie die maximale Ischämietoleranzzeit, das Verhalten des Blutdrucks, die Laktatkonzentration und die pH-Änderungen im Blut, erfaßt. Das Modell des ischämisch induzierten Muskelschmerzes gilt mittlerweile als etabliert in der Testung von Analgetika (Segerdahl et al. 1994).

1.4.3 Der Einfluß physikalisch-medizinischer Therapieverfahren auf den experimentell erzeugten ischämischen Muskelschmerz

Mucha u. Zysno (1982 und 1984) konnten anhand dieses Modells den analgetischen Effekt verschiedener physikalisch-medizinischer Verfahren objektivieren. Insbesondere die Anwendung lokaler Gleichstrombehandlung im Zweizellenbad führte zu einer 100%igen Steigerung der Ischämietoleranzzeit und gilt hinsichtlich der Anwendung bei Muskelschmerzen im Rahmen verschiedenster Erkrankungen des Bewegungsapparates als empirisch gut belegt: In den Untersuchungen sollten an freiwilligen gesunden Probanden mehrere physikalisch-medizinische Therapieformen (stabile Galvanisation, hydrogalvanisches Teilbad, Ultraschall sowie dessen Kombination mit diadynamischem DF-Strom und niederfrequenter Wechselstrom des Wymoton) in ihrer Wirkung auf den experimentell hervorgerufenen ischämischen Muskelschmerz geprüft und quantitativ verglichen werden.

Die Aufteilung erfolgte in sechs randomisierte Vergleichsgruppen. Außer in der Kontrollgruppe wurden die Probanden jeweils unmittelbar vor dem Ischämieversuch mit einer gruppenspezifischen Form behandelt. Die Probanden nahmen zunächst auf einer Untersuchungsliege eine bequeme Rückenlage ein. Neben EKG-Elektroden wurde am linken Arm eine Blutdruckmanschette angebracht, mittels derer in zweiminütlichen Abständen sowie kurz vor und nach Versuchsablauf Blutdruckmessungen erfolgten. Am rechten Arm wurde eine Blutleere nach Esmarch mit einem suprasystolischen Druck von 250 mmHg zur Erzeugung einer distalen Ischämie angelegt. Die Aufgabe der Probanden bestand in der Betätigung einer Handpresse, die unter minimalem Kraftaufwand alle fünf Sekunden mit der rechten Hand zusammengedrückt werden mußte. Die Zeit vom Beginn der Sperre bis zum Erreichen eines unerträglichen Schmerzes im Arm wurde gemessen und als maximale Ischämietoleranzzeit bestimmt. Sämtliche Untersuchungsdaten einschließlich der Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz wurden in entsprechenden Protokollen dokumentiert.

In allen Gruppen konnte eine signifikante Verlängerung der maximalen Ischämietoleranzzeit nachgewiesen werden. Am deutlichsten zeigte sich der Effekt nach kombinierter Behandlung mit Ultraschall und diadynamischem DF-Strom sowie nach Anwendung des hydrogalvanischen Teilbades. Hier wurde die Ischämietoleranzzeit im Vergleich zur Kontrollgruppe praktisch verdoppelt. In Bezug auf die gemessenen Kreislaufparameter zeigten sich vergleichbare Resultate: mit zunehmender Länge der Ischämietoleranzzeit stiegen die Werte für Herzfrequenz und Blutdruck im Laufe des Versuches langsamer an.

Auch Edel u. Lange (1979) konnten mittels elektrischer Schmerzmessung ein Anheben der Schmerzschwelle durch galvanischen Strom nachweisen. Kelly (1955) stellte fest, daß die nach dieser Behandlung resultierende Mehrdurchblutung den folgenden Ischämieschmerz und

die Kontraktionszeit nur unwesentlich beeinflußt. Ein primär neurogener Wirkungsmechanismus der Analgesie scheint naheliegend. Hiedl et al. (1979) vermuten einen polysegmental induzierten, zentralen Einfluß.

1.5 Ziel und Fragestellung der Arbeit:

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der analgetische Wirkung der Gleichstromtherapie. Der Begriff des Elektrotonus zur Erklärung der Gleichstromwirkung in der Tiefe erscheint unzureichend. Anhand des neurophysiologischen Konzeptes der neurogenen Entzündung und des engen Zusammenhanges zum galvanischen Erythem scheint ein neuer Erklärungsansatz des Wirkmechanismus vorzuliegen. Dies soll am Modell des ischämischen Muskelschmerzes an gesunden Probanden und Probandinnen überprüft werden. Insbesondere der Zusammenhang zwischen gewählter Stromstärke bzw. Applikationsdauer und der nachweisbaren analgetischen Wirksamkeit werden verglichen. Hieraus ergeben sich Rückschlüsse auf neurophysiologische Abläufe aber auch auf eine optimierte praktische Anwendung der Gleichstromtherapie.

2. Material und Methoden

2.1 Kriterien der Probandenauswahl

Die Untersuchungen wurden an 26 freiwilligen, gesunden Probanden im Alter von 20 bis 45 Jahren durchgeführt.

Die Gruppe setzte sich aus 15 weiblichen und 11 männlichen Personen zusammen. Acht der Probandinnen nahmen regelmäßig ein östrogenhaltiges Kontrazeptivum ein.

Ausschlußkriterien waren vorbekannte Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems wie arterielle Hypertonie, arterielle Verschlußkrankheit, koronare Herzkrankheit, desweiteren Erkrankungen der Gelenke, Diabetes mellitus oder akute Erkrankungen, die mit einer starken Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einhergingen (z.B. grippaler Infekt). Als weitere Kontraindikationen galten Hautentzündungen oder -infektionen, Wunden, Rhagaden, tiefe Einrisse, sofern sie nicht durch Vaseline wirksam abgedeckt werden konnten.

Die Probanden sollten mindestens fünf Tage vor Versuchsbeginn keine Medikamente, in erster Linie Analgetika (z.B. ASS), eingenommen haben, um ein Verfälschen der Testergebnisses durch Dämpfung der Nozizeptoren (Hunskaar et al. 1985, Zimmermann 1995) zu vermeiden. Ebenso sollte am Tag der Messungen auf Genußmittel wie Alkohol, Zigaretten und Kaffee verzichtet werden.

2.2 Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen wurden an der Klinik für Rheumatologie, Physikalische Medizin und Balneologie in Bad Nauheim durchgeführt (Leiter: Prof. Dr. med. K.L. Schmidt). Sie fanden in einem klimatisierten Raum mit konstant 23° Celsius und 50% relativer Luftfeuchte statt.

Der Versuchsaufbau sah zwei Messungen (1 und 2) pro Proband vor, die sich durch eine modifizierte Versuchsanordnung unterschieden. Die Versuchsabfolge war durch die äußeren Bedingungen zwingend vorgegeben und nicht veränderbar, da die Versuchsanordnung 2 aus der des ersten Versuchs hervorging. Durchgeführt wurden die Messungen jeweils an zwei unterschiedlichen Versuchstagen mit einem Intervall von mindestens 14 Tagen, um eine ausreichende Regeneration der beteiligten physiologischen Systeme zu gewährleisten. Die Untersuchungszeit bewegte sich zwischen 16.00 und 20.00 Uhr zum Ausschluß einer Beeinflussung durch die zirkadiane Rhythmik.

2.2.1 Geräte und Zubehör:

- Armbadewannen mit 18 l Fassungsvolumen
- handelsübliches Badethermometer
- 2 Plattenelektroden (Blei-Zinn-Legierung) der Firma Siemens von jeweils 100 cm^2 Größe
- Gleichstromtherapiegerät Siemens Neuroton 627
- Blutdruckmanschette zur Erzeugung der Blutsperre
- Critikon DINAMAP Vital-Daten-Monitor 184654 zur automatischen Messung von Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck, sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks
- Stoppuhr zur Messung der maximalen Ischämietoleranzzeit
- Handmanometer
- Kassettenrekorder zur Bandwiedergabe eines Tonsignals im 10 Sekundenabstand
- Vaseline, Puder, Handtücher

2.2.2 Gleichstrombehandlung - Das Zweizellenbad

Der konstante Gleichstrom gehört zu den Niederfrequenzströmen mit einem Frequenzbereich bis 1000 Hertz. Die angewandten Stromstärken liegen zwischen 1 bis 50 Milliampere bei angelegter Spannung von 10 bis 150 Volt. Entsprechend den physiologischen Grundlagen werden durchblutungsfördernde, analgetische, erregbarkeitssteigernde bzw. -senkende Effekte genutzt. Desweiteren können die Regeneration und Trophik von Gewebe beeinflußt werden. Zur Anwendung der Gleichstromtherapie werden Therapiegeräte, wie z.B. in dieser Versuchsanordnung das Siemens Neuroton 627, eingesetzt. Sie verfügen über verschiedene Regler zur Einstellung von Stromstärke, Spannung und Intensität.
Grundlage der vorliegenden experimentellen Untersuchung ist das Zweizellenbad als eine Behandlungsmethode mittels Gleichstrom. Es handelt sich um ein hydrogalvanisches Teilbad, bei dem sich Hände und Arme in je einer mit 37° C warmen Wasser gefüllten Teilbadewanne befinden. An deren Seiten sind die mit dem Therapiegerät konnektierten Bleielektroden angebracht.

Vor Beginn der eigentlichen Messungen durchliefen alle Probanden zunächst die elektrotherapeutische Vorbehandlung mittels stabiler Galvanisation, deren Modifikation die beiden Versuchsanordnungen definierte.

Die Probanden saßen auf der Untersuchungsliege. Zu ihren beiden Seiten wurden die Armbadewannen positioniert, die 37° Celsius warmes Wasser enthielten. Zunächst erfolgte eine gründliche Hautinspektion im Bereich der Arme, Abdecken eventuell vorhandener offener oder verletzter Hautstellen mit Vaseline zur Vermeidung von Verätzungen und das Ablegen von Schmuck und Uhr. Anschließend tauchten die Versuchspersonen beide Arme bis auf Höhe des Bizeps in das Wasser.

Versuch 1:
Nach Ablauf von 10 Minuten wurden die an den Wannenwänden befindlichen Blei-Zinn-Plattenlektroden an das Gleichstromtherapiegerät Neuroton angeschlossen und für weitere 10 Minuten im Sinne des Zweizellenbads eine stabile Galvanisation durchgeführt.
Hierzu wurde die Kathode an dem Arm positioniert, wo später die Blutsperre erzeugt werden sollte, d. h. bei Rechtshändern rechts, bei Linkshändern links (weitere Beschreibungen des Versuchsaufbaus orientieren sich an Rechtshändern, für Linkshänder analoge Anordung). Die einzustellende Stromstärke richtete sich nach dem individuellen Empfinden der Testpersonen, die ein deutliches, aber nicht schmerzhaftes Kribbeln an den im Wasser befindlichen Armen verspüren sollten (sensibel-schwellige Einstellung). Die Stromstärken wurden einschleichend eingestellt, um durch plötzliches Hochregeln provozierte unerwünschte motorische Sensationen sowie schmerzhaftes Mißempfinden zu vermeiden. Die Stromstärke lag im Bereich zwischen 6 und 8 mA.

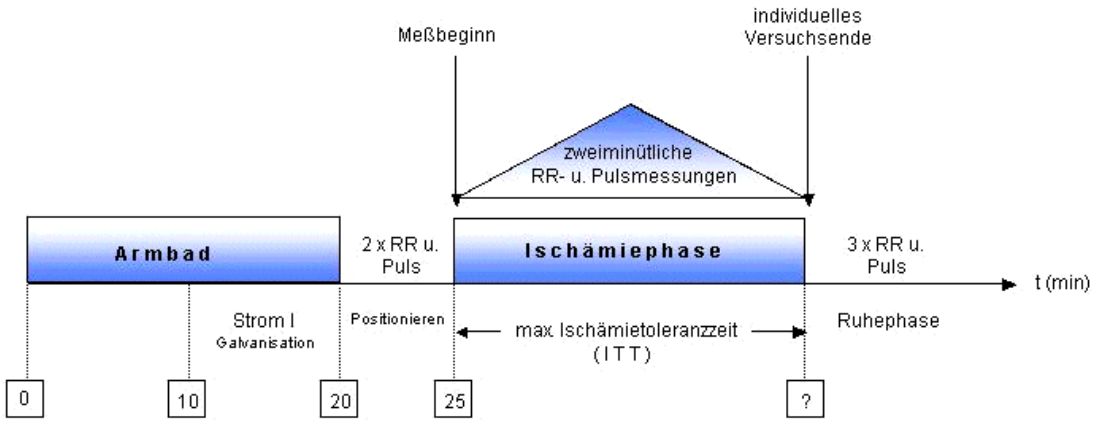

Abb. 3: Versuchsablauf in Versuch 1

Versuch 2:
Im Unterschied zur ersten Versuchsanordnung erfolgte bereits mit Beginn des Armbades die stabile Galvanisation über die Gesamtzeit von 20 Minuten. Es floß jedoch nur die Hälfte der ursprünglich in Versuch 1 gewählten Stromstärke.

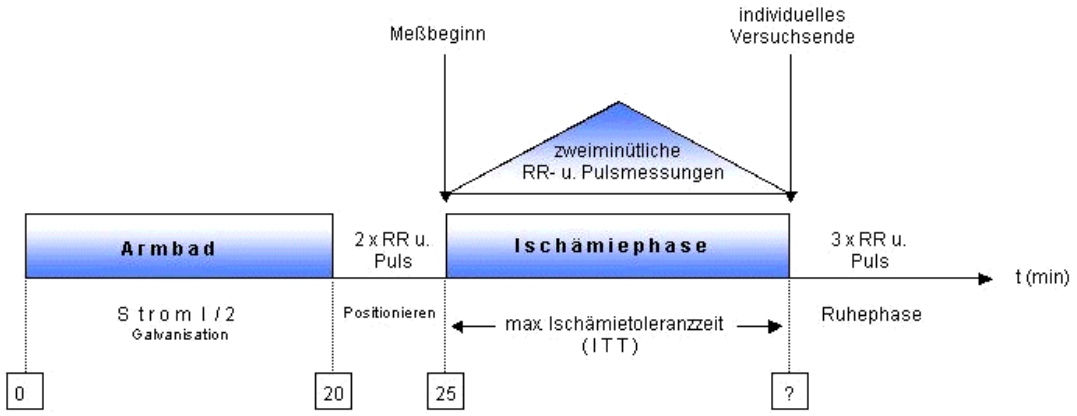

Abb. 4: Versuchsablauf in Versuch 2

2.2.3 Experimentell erzeugte Ischämie - Die Meßphase

Nach Beendigung des Zweizellenbades durch langsames Reduzieren der Stromstärke wurden Hände und Arme sorgfältig abgetrocknet und die Oberarme gepudert. Die Probanden nahmen eine bequeme Rückenlage auf der Untersuchungsliege ein. Je eine Blutdruckmanschette wurde am rechten sowie linken Oberarm positioniert. Hierbei diente die links angebrachte Manschette dem Messen und Aufzeichnen von Blutdruck und Herzfrequenz als objektive Parameter der Streßreaktion, die rechte zum Anlegen der Ischämie. Es schlossen sich die automatischen, nicht-invasiven Messungen der Herzfrequenz, des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes mit dem DINAMAP Vital-Daten-Monitor an. Die registrierten Meßwerte wurden auf vier leicht lesbaren Digitalanzeigen dargestellt. Die Meßintervalle, die sich aus den vier Teilabschnitten Aufpumpzeit, Druckablaßzeit, Auswertungszeit und Wartezeit zusammensetzten, konnten zwischen 1 - 90 Minuten gewählt werden. Zusätzliche Schnellmessungen waren jederzeit möglich, und wurden beispielsweise bei Versuchsabbruch direkt nach Freigabe der Zirkulation vorgenommen, auch wenn das Meßintervall noch nicht abgelaufen war.
In der Vorbereitungsphase, die immer einem Zeitraum von 5 Minuten entsprach, wurden Herzfrequenz und Blutdruck in Ruhe direkt nach Anlegen der Manschetten und durch zwei Vormessungen im Abstand von 2 Minuten registriert.

Die Manschette des rechten Oberarmes wurde analog zum Studiendesign von Mucha u. Zysno (1982 und 1984) auf einen suprasystolischen Druck von 200 mmHg aufgeblasen, um distal die geforderte Blutleere zu erzeugen. Eventuell mußte während des Versuchs der Druck erneut etwas hochgeregelt werden.

Die anschließende Aufgabe des Probanden bestand darin, unter ischämischen Bedingungen des rechten Unterarms in Abständen von 10 Sekunden (als akustisches Signal vom Tonband eingespielt), eine Handpresse mit möglichst minimalem Kraftaufwand bis zu dem vorgegebenen Wert von 0,2 bar einer gut sichtbaren Skala zu betätigen. Sobald der Schmerz für den Probanden hierbei unerträglich wurde, erfolgte die Beendigung des Versuches. Die Zeit von Beginn der Blutleere bis zum Erreichen eines unerträglichen Schmerzes wurde mit Hilfe einer Stoppuhr gemessen und als maximale Ischämietoleranzzeit registriert.

Nach Öffnen der Zirkulation wurden abschließend drei weitere Puls- und Blutdruckmessungen in weiteren zweiminütlichen Abständen durchgeführt.

Sämtliche gemessenen Daten des einzelnen Probanden wurden in einem entsprechenden Versuchsprotokoll dokumentiert. Sie sind dem Anhang zu entnehmen.

2.3 Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mit Stoppuhr, DINAMAP und Thermometer, die Speicherung und Analyse der Meßergebnisse in der Tabellenkalkulation Excel 5.0. Eine Übersicht ist dem Anhang zu entnehmen.

Die statistische Auswertung wurde federführend vom Institut für Informatik und biomedizinische Statistik in Gießen ausgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven statistischen Auswertung mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences) wurden folgende Kennwerte angegeben: Mittelwerte und Standardabweichungen.

Die Analyse der maximalen Ischämietoleranzzeiten erfolgte für alle 26 Probanden mittels t-Test für paarige Stichproben mit Meßwiederholung, der die Irrtumswahrscheinlichkeit von zwei verbundenen, normalverteilten Stichproben mit gleicher Varianz prüft. Die Voraussetzung des Vorliegens quantitativer Merkmale ist erfüllt (Zeit in Sekunden).

Die Kreislaufparameter wurden mittels der zweifaktoriellen Varianzanalyse (MANOVA) mit Meßwiederholung ausgewertet.

Die multifaktorielle Varianzanalyse kam beim Vergleich männlicher / weiblicher Probanden und Probandinnen mit / ohne hormonelles Kontrazeptivum sowohl für die maximalen Ischämietoleranzzeiten als auch die Kreislaufparameter zur Anwendung.

Die Graphiken und Diagramme wurden mit Microsoft Power Point und Cricket Graph III erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleichende Untersuchung der maximalen Ischämietoleranzzeiten

Zur statistischen Analyse der maximalen Ischämietoleranzzeiten aus den beiden Versuchen wird der t-Test für verbundene Stichproben angewendet.

Die Kriterien für die Beibehaltung bzw. Ablehnung der jeweils getesteten Nullhypothese ist die berechnete Wahrscheinlichkeit p für den Fehler 1. Art, der in diesem Fall mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$ gewählt wird.

H_0: Es besteht kein Unterschied zwischen den gemessenen Daten der beiden Versuche.

H_1: Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Daten der beiden Versuche.

Bei der vorliegenden Untersuchung ergibt sich

aus der Prüfgröße des t-Testes	**t = 2,14**
und den vorliegenden Freiheitsgraden	**df = 25**
eine Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art von	**p = 0,04**

Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung können Tabelle 1 entnommen werden. Zur Veranschaulichung findet sich in Abbildung 5 eine graphische Darstellung.

Tab. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der maximalen Ischämietoleranzzeiten

	Versuch 1		Versuch 2
ITT [s] ± SD	707 ± 145		772 ± 170
		p= 0,04	

ITT [s]	Mittelwerte der maximalen Ischämietoleranzzeiten in Sekunden
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit $I_{ges}/2$
p	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Vergleichs der Mittelwerte in Versuch 1 und Versuch 2
SD	Standardabweichung
Probandenzahl	26

Das Ergebnis der gemessenen maximalen Ischämietoleranzzeiten zeigt für den ersten Versuch einen Mittelwert von 707 Sekunden, für den zweiten Versuch liegt das Mittel bei 772 Sekunden. Es ergibt sich eine signifikant verlängerte Ischämietoleranzzeit in Versuch 2.

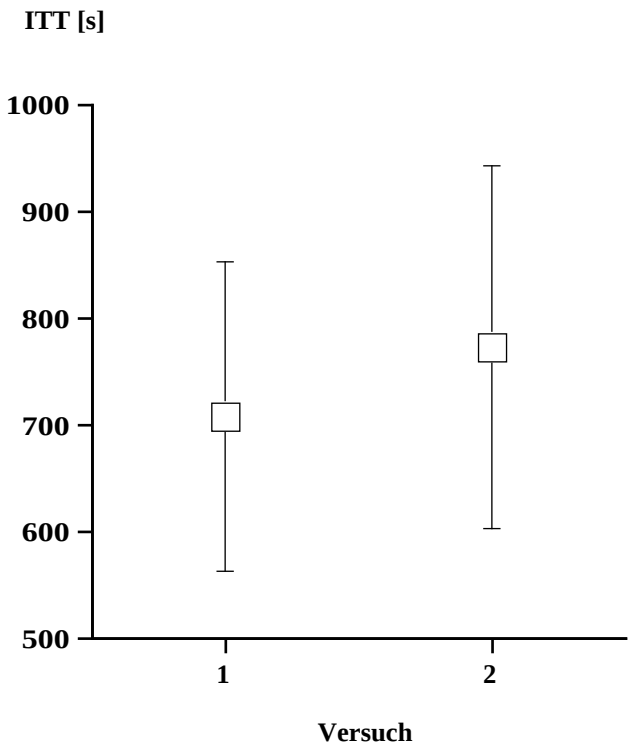

Abb. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der maximalen Ischämietoleranzzeiten von 26 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2
ITT[s]=maximale Ischämietoleranzzeit in Sekunden

Bildet man für jeden Probanden die Differenzen zwischen den beiden Ischämietoleranzzeiten, erfährt man die individuelle Veränderung. Der Mittelwert aus den ermittelten Differenzen und die mittlere Abweichung beschreiben den Unterschied, der sich im Mittel zwischen den beiden Versuchen ergeben hat. Zur Prüfung, ob sich die Differenz von Null unterscheidet, wird der t-Test angewendet:

Mittelwert der Differenzen	69 Sekunden
Standardabweichung der Differenzen	158 Sekunden
Probandenzahl n	26
Freiheitsgrade df	25
Prüfgröße t	**2,23** >t25;0,05= 2,06

Bei einem Mittelwert der Differenzen von 69 s, einer Standardabweichung der Differenzen von
158 s ergibt sich bei der Probandenzahl n = 26 für eine Irrtumswahrscheinlichkeit p > 0,05 die Prüfgröße t = 2,23.
Dieser Wert liegt über dem Tabellenwert von t = 2,06 der t-Verteilung für einen zweiseitigen Test entsprechend für 25 Freiheitsgrade.
Auch hier liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis auf dem 5%-Niveau vor.

In Abb. 6 kommen die Differenzen aus den gemessenen Ischämietoleranzzeiten aus Versuch 1 und Versuch 2 aller 26 Probanden als Häufigkeitsverteilung zur Darstellung. In diesem Vergleich haben 16 Probanden im zweiten Versuch mehr als zwei Minuten länger durchgehalten. Von den restlichen zehn Versuchsteilnehmern erreichen acht eine im Rahmen der Meßunsicherheit gleich lange, zwei Probanden eine kürzere Ischämietoleranzzeit.

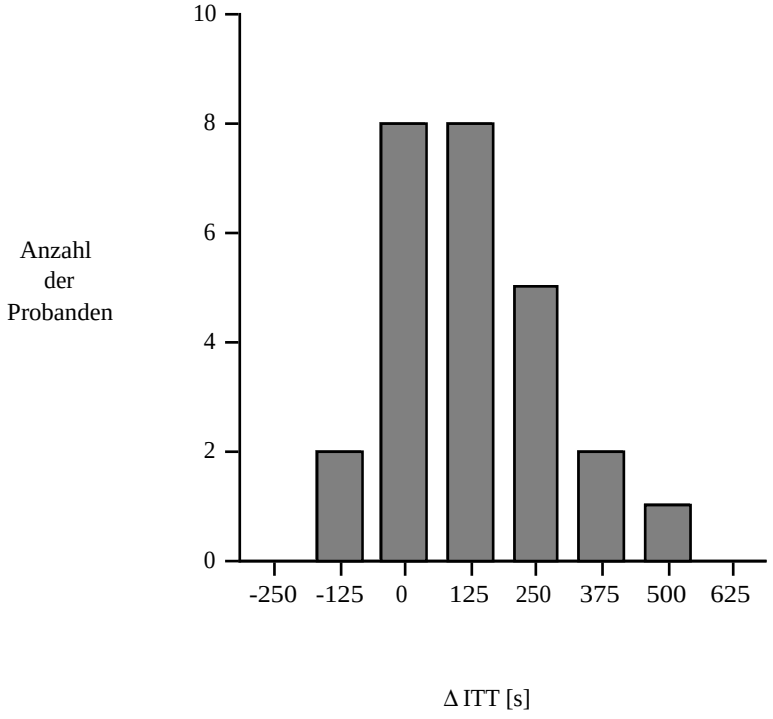

Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Differenzen aus den gemessenen Ischämietoleranzzeiten (Δ ITT) aus Versuch 1 und Versuch 2 (n=26)

3.2 Vergleichende Untersuchung der Kreislaufparameter

Zur statistischen Auswertung der Kreislaufparameter werden zweifaktorielle Varianzanalysen mit Meßwiederholung angewendet.
Für den Vergleich werden folgende Meßwerte berücksichtigt:

a. Werte unmittelbar vor Herstellen der Ischämie

und b. Werte unmittelbar vor Beenden der Ischämie

Für Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie arteriellen Mitteldruck sind nachfolgend die Mittelwerte und Standardabweichungen als deskriptive Parameter beider Versuche und beider Meßzeitpunkte aller 26 Probanden in tabellarischer Form angegeben.
Desweiteren sind den Tabellen die Wahrscheinlichkeiten p für den Fehler 1. Art zu entnehmen:

p_1 für den Vergleich der Mittelwerte vor Beginn der Ischämie und vor Ende der Ischämie aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2

p_2 für den Vergleich der Mittelwerte vor Beginn der Ischämie aus den Versuchen 1 und 2 mit den Mittelwerten vor Ende der Ischämie aus beiden Versuchen

p_3 für den Vergleich der Mittelwerte der Differenzen (Wert vor Ischämie minus Wert vor Ende der Ischämie) aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2

3.2.1 Herzfrequenz

Tabelle 2 enthält die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung der Meßwerte für die Herzfrequenz aller 26 Probanden. Die deskriptive Auswertung wird in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

Tab. 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten der Meßwerte für die Herzfrequenz

HF [min^{-1}]	Versuch 1		Versuch 2	
Messung A	69 ± 10		69 ± 12	p_2 <0,001
Messung B	79 ± 15		80 ± 16	
		p_1 = 0,95		p_3 = 0,43

HF [min^{-1}]	mittlere Herzfrequenzen in Schlägen pro Minute
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte vor Beginn und vor Ende der Ischämie aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1.Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte vor Beginn der Ischämie aus den Versuchen 1 und 2 mit den Mittelwerten vor Ende der Ischämie aus beiden Versuchen
p_3	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1.Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte der Differenzen (Wert vor Ischämie minus Wert vor Ende der Ischämie) aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2
Probandenzahl	26

In Versuch 1 beträgt die mittlere Herzfrequenz vor Beginn der Ischämie 69 Schläge pro Minute und steigt zum Ischämieende durchschnittlich auf 79 Schläge pro Minute an (14% Steigerung). Im zweiten Versuch liegen die Meßwerte im Mittel zunächst ebenfalls bei 69 Schlägen pro Minute mit einem Anstieg auf 80 Schläge pro Minute (15% Steigerung). Mit 95%iger Sicherheit sind die Steigerungen gleich. Nur 1,3 Probanden haben einen größeren Anstieg.

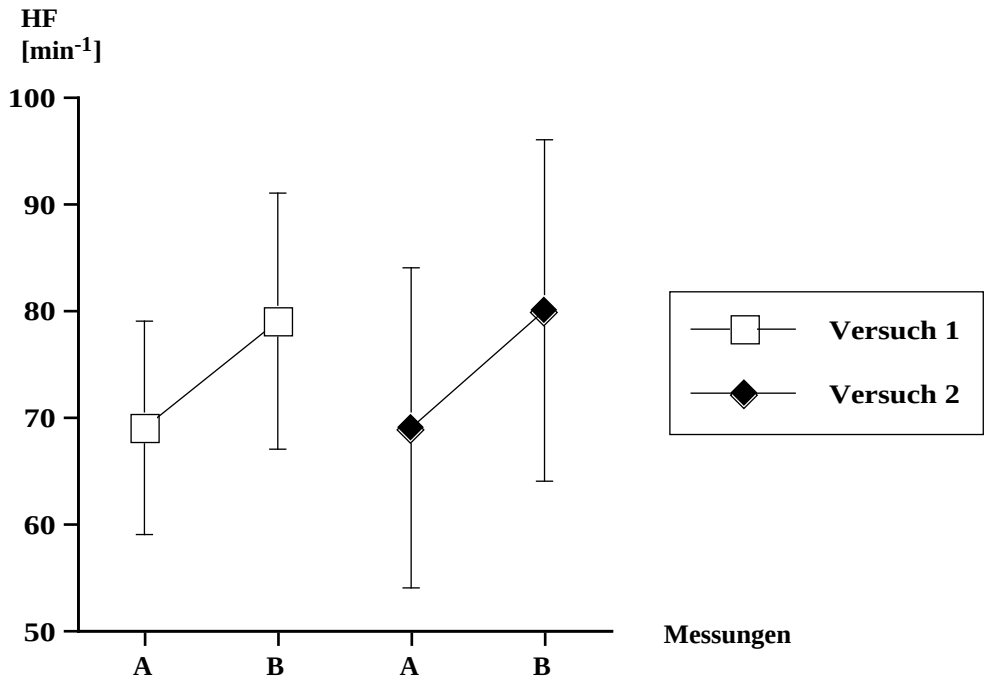

Abb. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenz (HF) in Schlägen pro Minute von 26 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.2.2 Systolischer Blutdruck

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung der Meßwerte für den systolischen Blutdruck aller 26 Probanden aufgeführt.

Im Anschluß folgt in Abbildung 8 die graphische Darstellung dieser Ergebnisse.

Tab. 3: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten der Meßwerte für den systolischen Blutdruck

RR_{sys} [mmHg]	Versuch 1		Versuch 2	
Messung A	124 ± 17		117 ± 15	$p_2 < 0{,}001$
Messung B	148 ± 17		146 ± 15	
		$p_1 = 0{,}01$		$p_3 = 0{,}07$

RR_{sys}[mmHg]	mittlerer systolischer Blutdruck in mmHg
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte vor Beginn und vor Ende der Ischämie aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1.Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte vor Beginn der Ischämie aus den Versuchen 1 und 2 mit den Mittelwerten vor Ende der Ischämie aus beiden Versuchen
p_3	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1.Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte der Differenzen (Wert vor Ischämie minus Wert vor Ende der Ischämie) aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2
Probandenzahl	26

In Versuch 1 liegt der mittlere systolische Blutdruck vor Beginn der Ischämie bei 124 mmHg, um vor Ende der Ischämie durchschnittlich auf 148 mmHg anzusteigen. Im zweiten Versuch beträgt der systolische Blutdruck im Mittel 117 mmHg, und es läßt sich ein Anstieg auf 146 mmHg verzeichnen. Damit zeigen sich insgesamt niedrigere Ausgangsblutdruckwerte im 2. Versuch, die Differenzen der jeweils vor Beginn und Ende der Ischämie gemessenen Werte nehmen zu. Der Blutdruckanstieg im 2. Versuch liegt im Mittel um 15% höher (Mittelwert der Differenzen in Versuch 1: 36; Mittelwert der Differenzen in Versuch 2: 41,5). Es läßt sich ein systematischer Unterschied zwischen beiden Versuchen erkennen: Der Blutdruckunterschied der Messungen A in Versuch 1 und 2 ist mit 7 mmHg signifikant (p = 0,01).

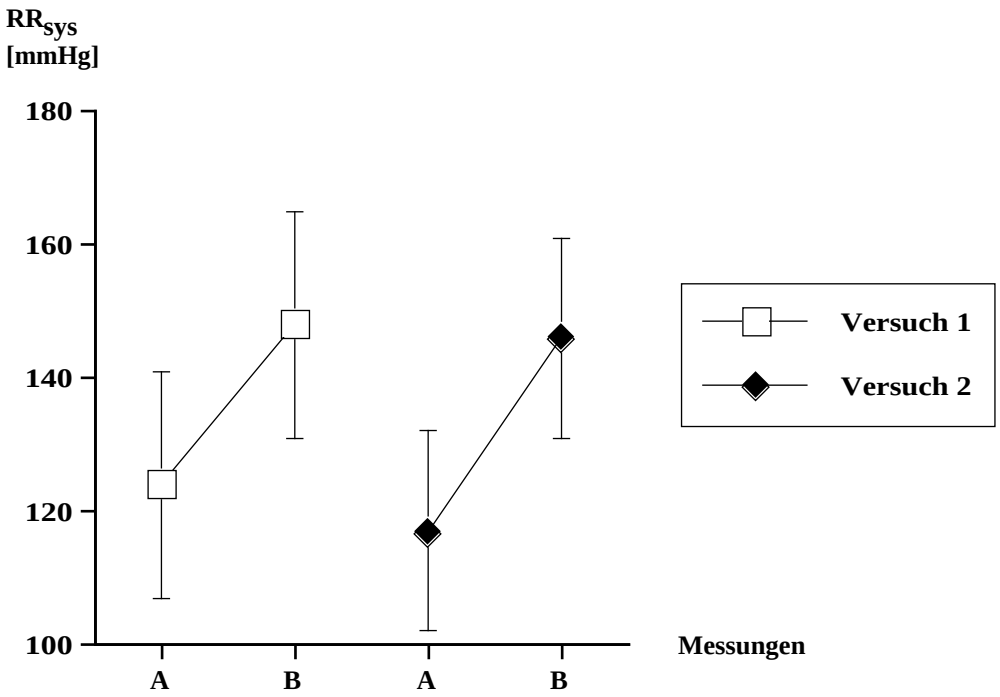

Abb. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen Blutdruckes (RR_{sys}) in mmHg von jeweils 26 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.2.3 Diastolischer Blutdruck

Tabelle 4 enthält die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung der Meßwerte für den diastolischen Blutdruck aller 26 Probanden.

Die deskriptive Auswertung wird zusätzlich in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

Tab. 4: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten für den diastolischen Blutdruck

RR_{dia} [mmHg]	Versuch 1		Versuch 2	
Messung A	74 ± 9		69 ± 9	p_2<0,001
Messung B	91 ± 10		91 ± 9	
		p_1 = 0,1		p_3 = 0,06

RR_{dia}[mmHg]	mittlerer diastolischer Blutdruck in mmHg
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte vor Beginn und vor Ende der Ischämie aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1.Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte vor Beginn der Ischämie aus den Versuchen 1 und 2 mit den Mittelwerten vor Ende der Ischämie aus beiden Versuchen
p_3	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1.Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte der Differenzen (Wert vor Ischämie minus Wert vor Ende der Ischämie) aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2
Probandenzahl	26

Die Messungen des mittleren diastolischen Blutdruckes ergeben im ersten Versuch 74 mmHg und im zweiten Versuch 69 mmHg. Sowohl in Versuch 1 als auch in Versuch 2 steigen die Meßwerte im Durchschnitt auf 91 mmHg an. Auch hier liegen die vor Ischämiebeginn registrierten diastolischen Werte des Versuchs 2 niedriger als in Versuch 1.

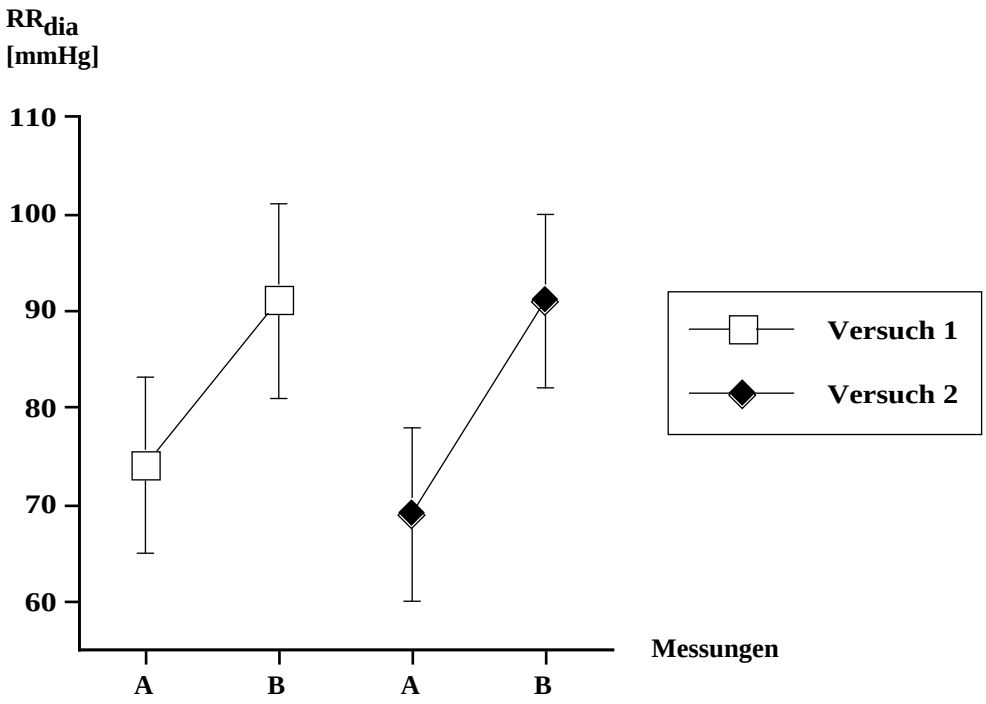

Abb. 9: Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen Blutdruckes (RR_{dia}) in mmHg von jeweils 26 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.2.4 Mittlerer arterieller Blutdruck

Aus Tabelle 5 können die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung der Meßwerte für den mittleren arteriellen Blutdruck aller 26 Probanden entnommen werden.
Die graphische Darstellung folgt in Abbildung 10.

Tab. 5: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten für den mittleren arteriellen Blutdruck

MAD [mmHg]	Versuch 1		Versuch 2	
Messung A	92 ± 11		88 ± 11	$p_2 < 0{,}001$
Messung B	113 ± 12		114 ± 12	
		$p_1 = 0{,}3$		$p_3 = 0{,}1$

MAD[mmHg]	Meßwerte für den mittleren arteriellen Blutdruck in mmHg
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte vor Beginn und vor Ende der Ischämie aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1.Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte vor Beginn der Ischämie aus den Versuchen 1 und 2 mit den Mittelwerten vor Ende der Ischämie aus beiden Versuchen
p_3	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1.Art bzgl. des Vergleiches der Mittelwerte der Differenzen (Wert vor Ischämie minus Wert vor Ende der Ischämie) aus Versuch 1 mit denen aus Versuch 2
Probandenzahl	26

Die Messungen des mittleren arteriellen Blutdruckes ergeben in Versuch 1 vor Anlegen der Blutsperre durchschnittlich 92 mmHg und kurz vor Ischämieende 113 mmHg. In Versuch 2 liegen die Werte im Mittel bei 88 mmHg vor Ischämie und 114 mmHg vor Beendigung der Blutleere. Im mittleren arteriellen Druck kommen ebenfalls die in Versuch 2 niedrigeren Meßwerte vor Beginn der Ischämie zum Ausdruck.

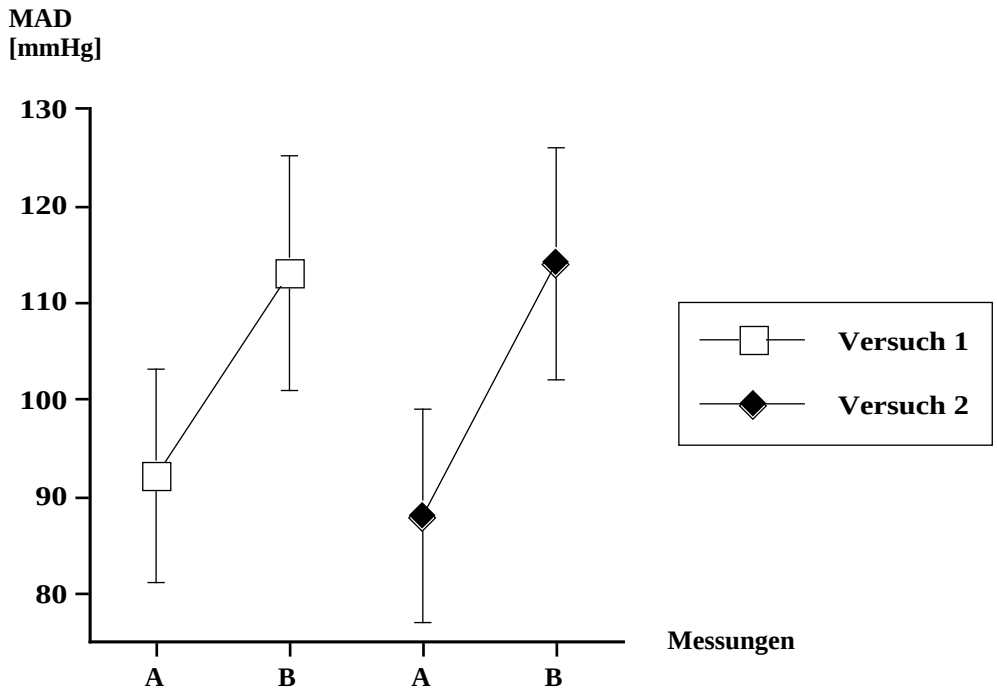

Abb. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAD) in mmHg von jeweils 26 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

Es werden desweiteren die Entwicklung der Kreislaufparameter aller Teilnehmer mit denjenigen Probanden, die eine vergleichsweise kurze Ischämietoleranzzeit (6 bis 10 min) bzw. eine deutlich längere ITT (>15 min) erreichten, verglichen.

Zur Betrachtung des relativen prozentualen Zuwachs der systolischen und diastolischen Blutdruckmittelwerte zwischen diesen beiden als Früh- bzw. Spätabbrecher bezeichneten Beobachtungsgruppen werden jeweils die Mittelwerte zu Anfang (Zeitpunkt 0) und nach zwei, sechs und zehn Minuten ausgewählt.

Es zeigt sich im Vergleich zum Gesamtkollektiv, daß gerade diejenigen Probanden mit nur kurzer Ischämietoleranzzeit relativ rasch mit Blutdruck und Pulsfrequenz ansteigen. Die sogenannten Spätabbrecher hingegen halten sich auf einem insgesamt niedrigeren Niveau der gemessenen Parameter und zeigen erst nach zehn Minuten einen stärkeren Anstieg. Dies läßt sich auch für den Verlauf der Herzfrequenz im ersten Versuch bestätigen. Im zweiten Experiment hingegen fällt ein früher und steiler Anstieg bei den Spätabbrechern auf, um jedoch im weiteren Verlauf das erreichte Niveau und damit insgesamt niedrige Werte aufzuweisen.

Die Abbildungen 11 bis 16 zeigen die graphische Gegenüberstellung der Ergebnisse.

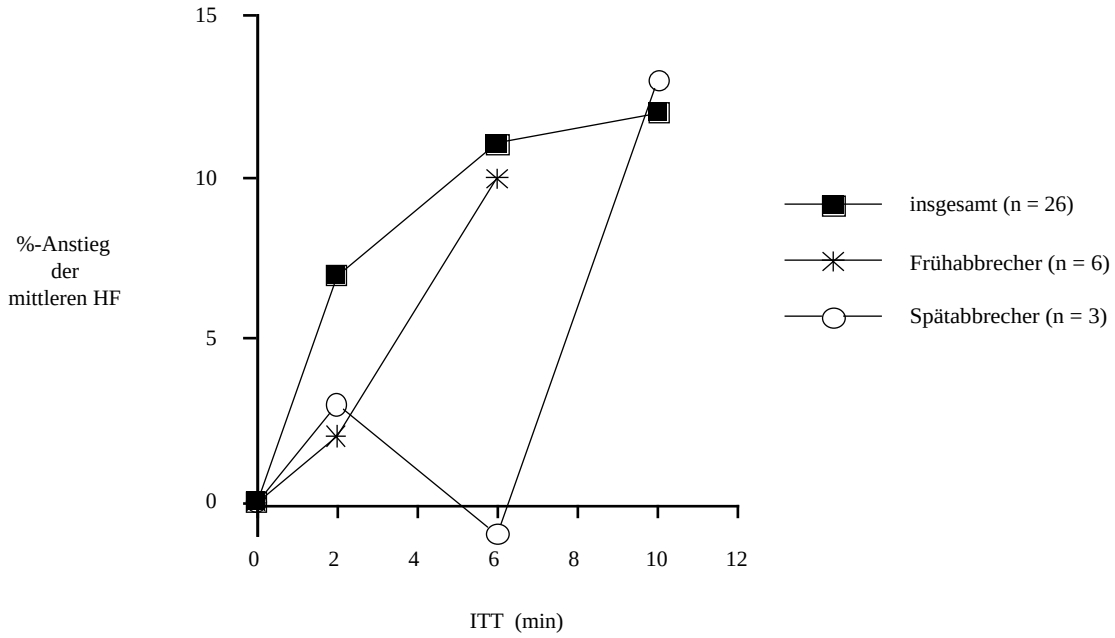

Abb. 11: Prozentualer Anstieg der mittleren Herzfrequenz in Versuch 1
HF Herzfrequenz, ITT Ischämietoleranzzeit, Frühabbrecher : ITT < 10 min), Spätabbrecher : ITT ≥ 10 und<15 min

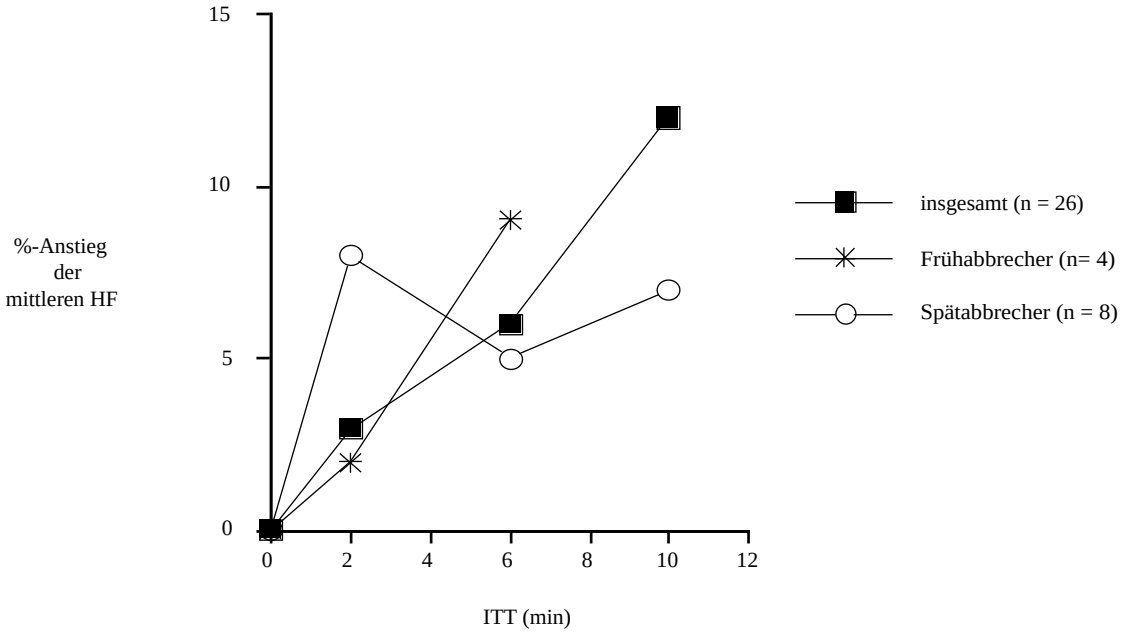

Abb. 12: Prozentualer Anstieg der mittleren Herzfrequenz in Versuch 2
HF Herzfrequenz, ITT Ischämietoleranzzeit, Frühabbrecher : ITT < 10 min), Spätabbrecher : ITT ≥ 10 und <15 min

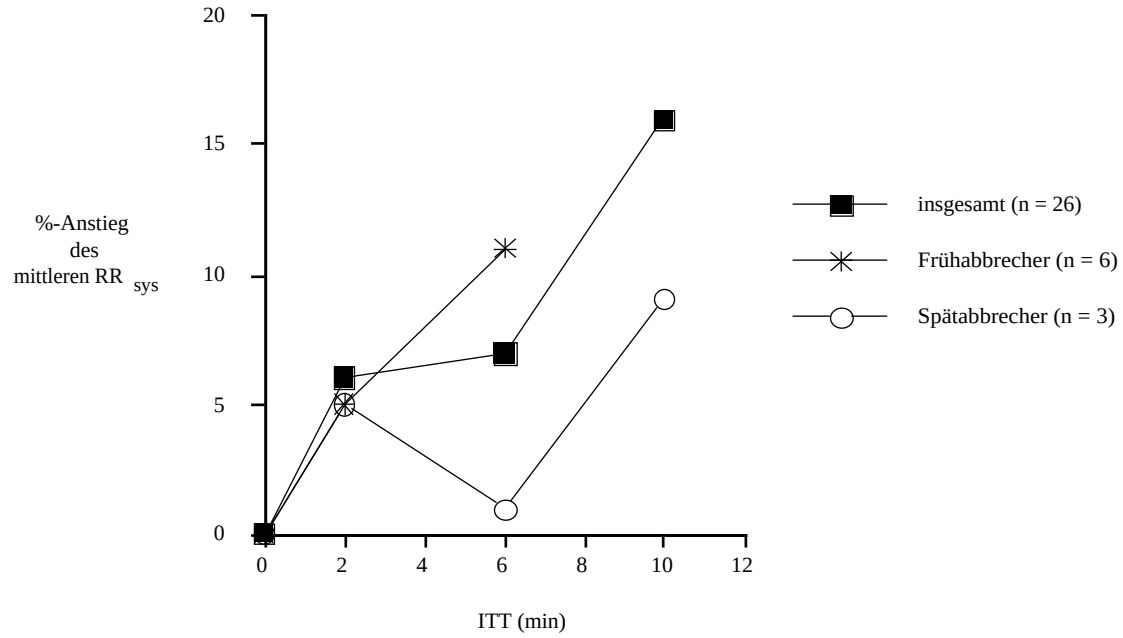

Abb. 13: Prozentualer Anstieg des mittleren systolischen Blutdruckes in Versuch 1
RR_{sys} systolischer Blutdruck, ITT Ischämietoleranzzeit, Frühabbrecher : ITT < 10 min), Spätabbrecher : ITT ≥ 10 und <15 min

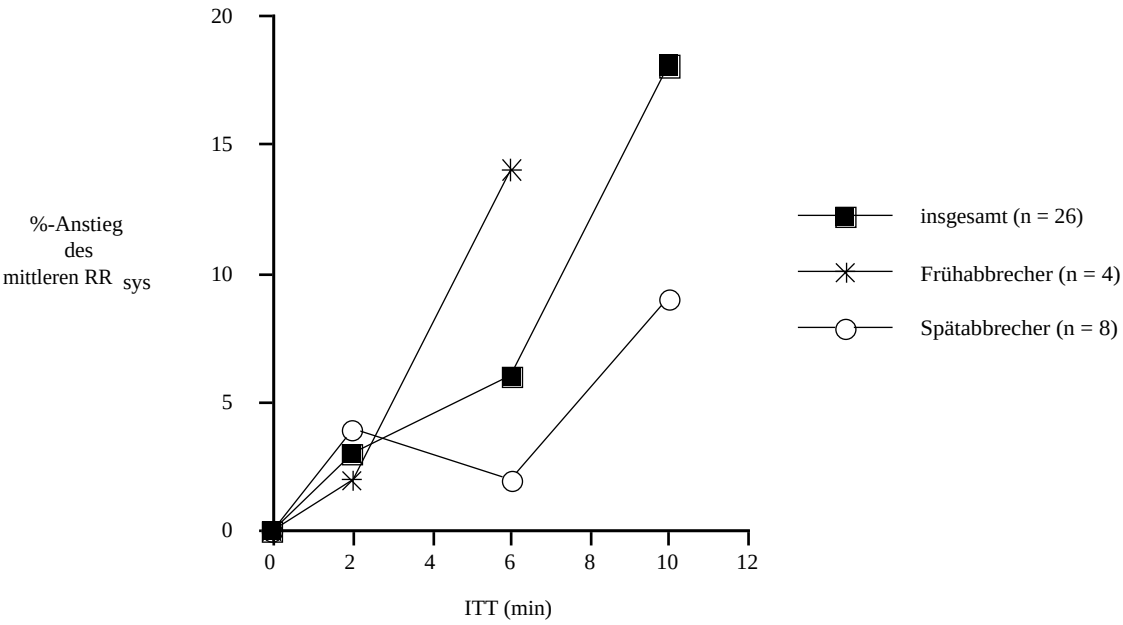

Abb. 14: Prozentualer Anstieg des mittleren systolischen Blutdruckes in Versuch 2
RR_{sys} systolischer Blutdruck, ITT Ischämietoleranzzeit, Frühabbrecher : ITT < 10 min), Spätabbrecher : ITT ≥ 10 und <15 min

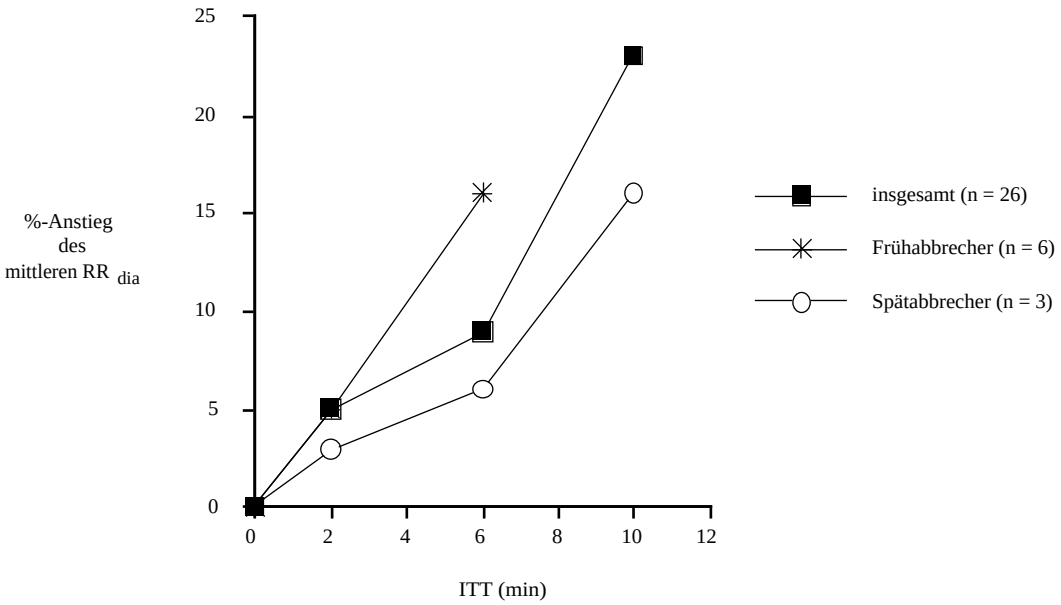

Abb. 15: Prozentualer Anstieg des mittleren diastolischen Blutdruckes in Versuch 1
RR_{dia} diastolischer Blutdruck, ITT Ischämietoleranzzeit, Frühabbrecher : ITT < 10 min), Spätabbrecher : ITT ≥ 10 und <15 min

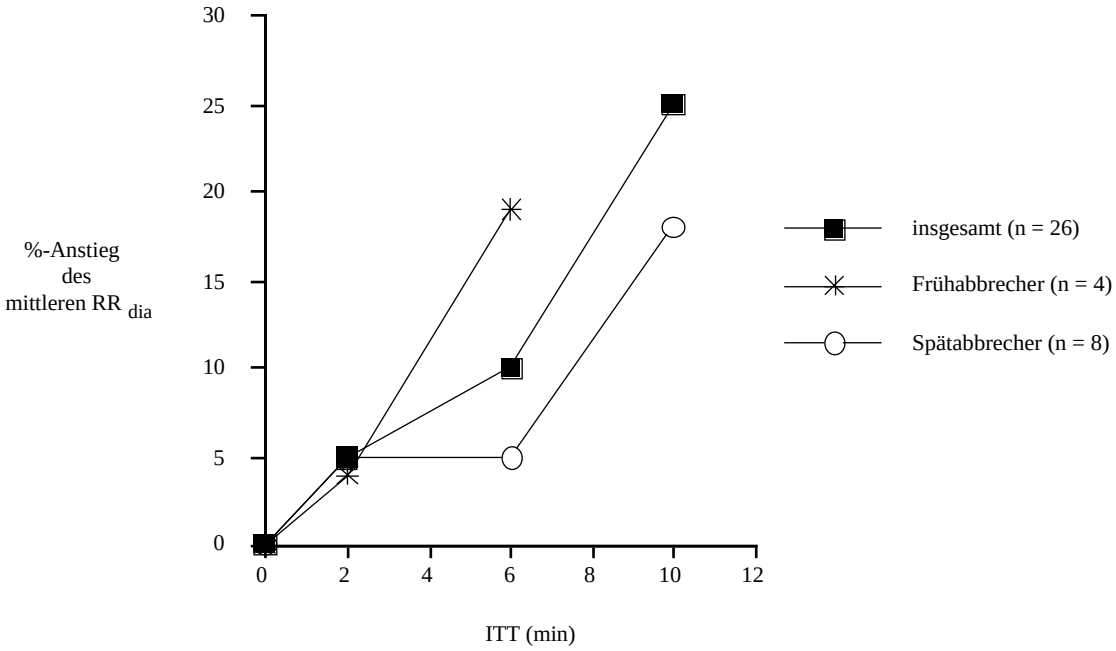

Abb. 16: Prozentualer Anstieg des mittleren diastolischen Blutdruckes in Versuch 2
RR_{dia} diastolischer Blutdruck, ITT Ischämietoleranzzeit, Frühabbrecher : ITT < 10 min), Spätabbrecher : ITT ≥ 10 und <15 min

3.3 Vergleichende Untersuchung der maximalen Ischämietoleranzzeiten hinsichtlich eines Geschlechtseffektes

Die Analyse der maximalen Ischämietoleranzzeiten aus den beiden Versuchen im Hinblick auf einen geschlechtsspezifischen Effekt erfolgt mittels der multifaktoriellen Varianzanalyse. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt und in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

Tab.6: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten für die erzielten max. Ischämietoleranzzeiten von weiblichen und männlichen Probanden

ITT [s]	Versuch 1	Versuch 2	
m (n=11)	778 ± 111	845 ± 135	
			$p_1 = 0{,}03$
w (n=15)	654 ± 147	718 ± 175	
			$p_2 = 0{,}71$

ITT [s]	Mittelwerte der maximalen Ischämietoleranzzeiten in Sekunden
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
m	männliche Versuchspersonen
w	weibliche Versuchspersonen
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Geschlechtseffektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Geschlecht und Behandlungsweise in Versuch 1 und 2
Probanden	26

Bei den männlichen Probanden läß sich im ersten Versuch eine maximale Ischämietoleranzzeit von im Mittel 778 Sekunden, im zweiten Versuch von 845 Sekunden ermitteln. Bei den weiblichen Versuchsteilnehmerinnen liegen die mittleren Werte in Versuch 1 bei 654 Sekunden und im Versuch 2 bei 718 Sekunden.

Die Berechnung der Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bezüglich des Geschlechtseffektes nimmt hier den signifikanten Wert von p = 0,03 an. Die männlichen Probanden leisten somit unter ischämischen Bedingungen sowohl in Versuch 1 als auch in Versuch 2 im Mittel länger Muskelarbeit als die weiblichen Probanden, so daß sich als Haupteffekt für die maximalen Ischämietoleranzzeiten ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Geschlechtes ergibt.

Es können keine Wechselwirkungen zwischen Geschlecht und Behandlungsweise festgestellt werden, d. h. die Behandlung hat keinen Einfluß auf das Ergebnis.

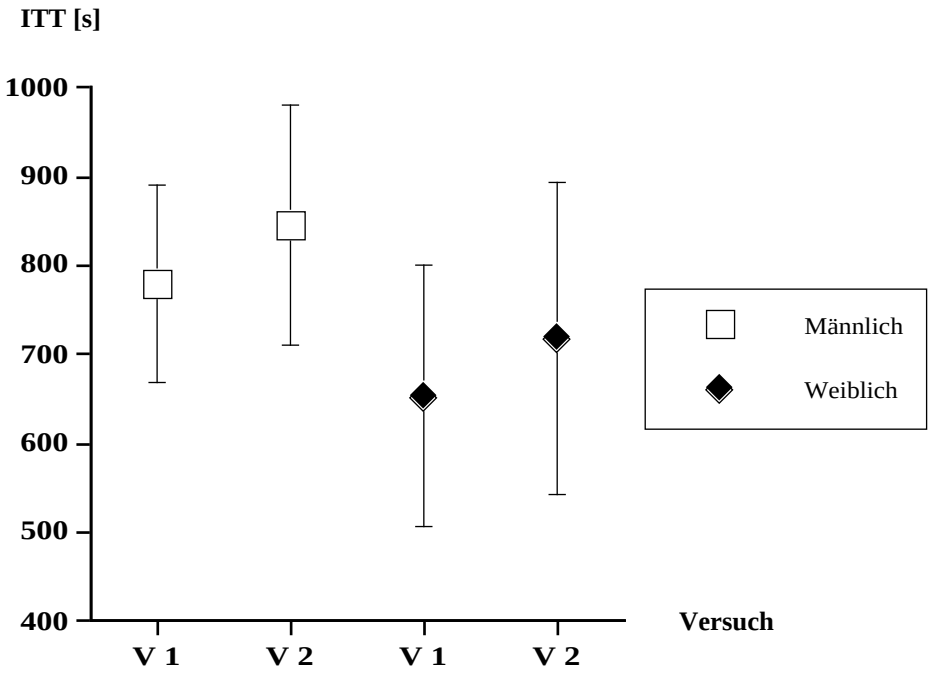

Abb. 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der max. Ischämietoleranzzeiten von 15 Probandinnen und 11 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2

3.4 Vergleichende Untersuchung der Kreislaufparameter hinsichtlich eines geschlechtsspezifischen Unterschiedes

Im Folgenden ist die mittels zweifaktorieller Varianzanalyse ermittelte Auswertung der Kreislaufparameter (Herzfrequenz, systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck) hinsichtlich eines geschlechtsspezifischen Effektes angeführt.

3.4.1 Herzfrequenz

Tabelle 7 enthält die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung eines geschlechtsgebundenen Effektes anhand der gemessenen Herzfrequenzen. Die Auswertung wird in Abbildung 18 graphisch dargestellt.

Tab. 7: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Herzfrequenzen von Probandinnen und Probanden

HF [min^{-1}]	Versuch 1		Versuch 2		
	A	B	A	B	
m (n = 11)	69 ± 10	78 ± 15	67 ± 12	77 ± 7	$p_1 = 0,55$
w (n = 15)	69 ± 11	78 ± 16	69 ± 13	81 ± 5	$p_2 = 0,38$

HF [min^{-1}]	mittlere Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
m	männliche Versuchspersonen
w	weibliche Versuchspersonen
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Geschlechtseffektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Geschlecht und Behandlungsweise in Versuch 1 und 2
Probanden	26

Bei den männlichen Versuchsteilnehmern steigt die mittlere Herzfrequenz in Versuch 1 von 69/min auf 78/min (13% Anstieg), in Versuch 2 von 67/min auf 77/min an (15% Anstieg). Bei den Probandinnen ist ein Anstieg der Herzfrequenz im Mittel von 69/min auf 78/min in Versuch 1 (13% Anstieg) bzw. von 69/min auf 81/min in Versuch 2 (17% Anstieg) zu verzeichnen. Bei vergleichbarem Behandlungseffekt für männliche und weibliche Versuchsteilnehmer läßt sich kein Einfluß des Geschlechtes auf die mittlere Herzfrequenz feststellen.

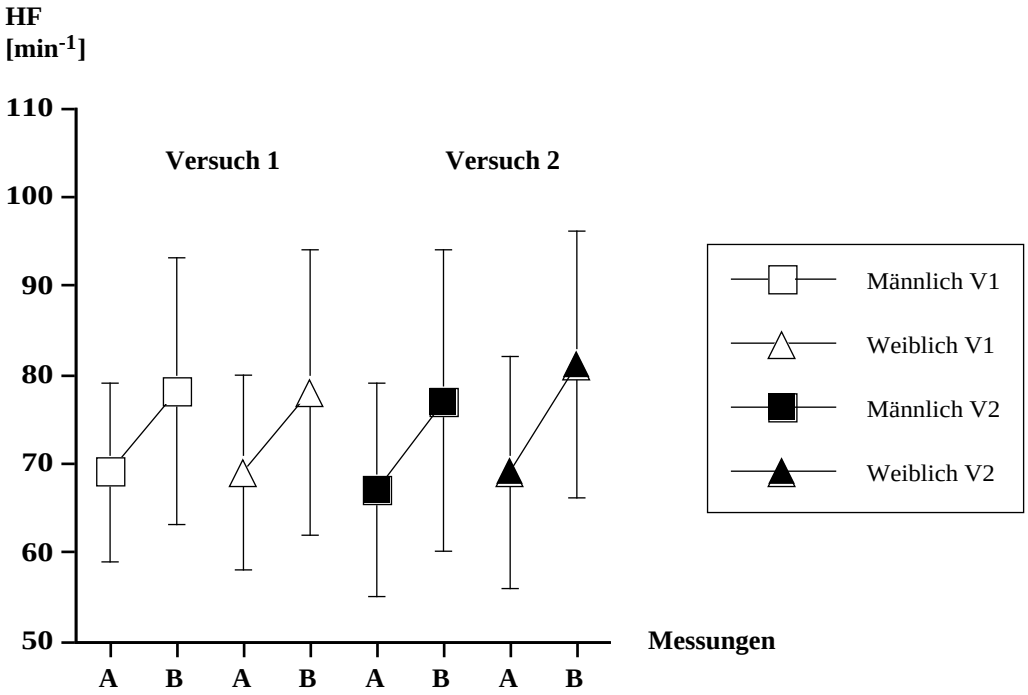

Abb. 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenzen von 15 Probandinnen und 11 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.4.2 Systolischer Blutdruck

Die Tabelle 8 zeigt die Auswertung der vergleichenden Untersuchung hinsichtlich eines geschlechtsspezifischen Effektes für männliche und weibliche Probanden. Die deskriptive Auswertung folgt als graphische Darstellung in Abbildung. 19.

Tab. 8: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten der Meßwerte für den systolischen Blutdruck von Probandinnen und Probanden

RR_{sys} [mmHg]	Versuch 1		Versuch 2		
	A	B	A	B	
m = 11	131 ± 12	156 ± 16	121 ± 11	154 ± 13	
					p_1 = 0,25
w = 15	119 ± 19	142 ± 16	115 ± 17	141 ± 4	
					p_2 = 0,7

RR_{sys}[mmHg]	mittlerer systolischer Blutdruck in mmHg
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
m	männliche Versuchspersonen
w	weibliche Versuchspersonen
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Geschlechtseffektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Geschlecht und Behandlungsweise in Versuch 1 und 2
Probanden	26

In Versuch 1 kommt es bei den männlichen Versuchsteilnehmern zu einem Anstieg der mittleren systolischen Blutdruckwerte von 131 mmHg auf 156 mmHg. Dies entspricht einem prozentualen Zuwachs von 19%. Von 121 mmHg auf 154 mmHg steigt der mittlere systolische Blutdruck im zweiten Versuch, eine Steigerung von 27% der Mittelwerte.
Insgesamt liegen beim systolischen Blutdruck sowohl die Ausgangs- als auch Versuchsendwerte der Probandinnen bei jedoch fehlendem Geschlechtsunterschied geringfügig niedriger.

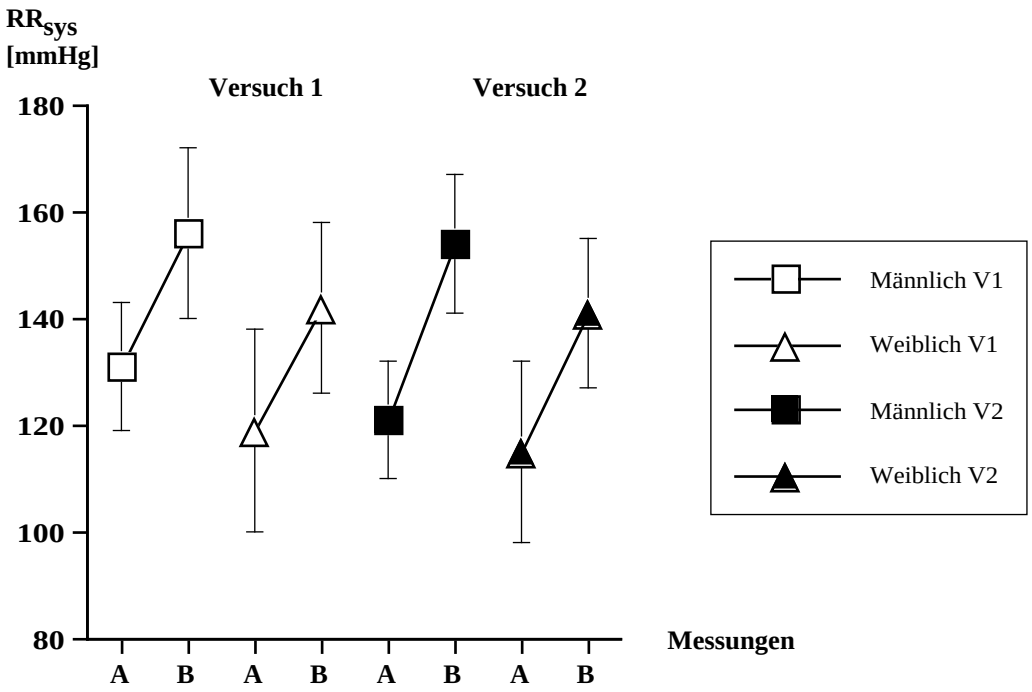

Abb. 19: Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen Blutdruckes von 15 Probandinnen und 11 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.4.3 Diastolischer Blutdruck

Die Tabelle 9 enthält die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung eines geschlechtsspezifischen Effektes für den diastolischen Blutdruck.
Eine graphische Darstellung der Datenauswertung schließt sich in Abbildung 20 an.

Tab.9: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten der Meßwerte für den diastolischen Blutdruck von Probandinnen und Probanden

RR_{dia} [mmHg]	Versuch 1		Versuch 2		
	A	B	A	B	
m = 11	74 ± 9	94 ± 9	70 ± 7	93 ± 7	
					$p_1 = 0,44$
w = 15	73 ± 9	89 ± 11	68 ± 10	90 ± 10	
					$p_2 = 0,84$

RR_{dia}[mmHg]	mittlerer diastolischer Blutdruck in mmHg
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
m	männliche Versuchspersonen
w	weibliche Versuchspersonen
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Geschlechtseffektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Geschlecht und Behandlungsweise in Versuch 1 und 2
Probanden	26

Die Probanden zeigen einen mittleren Anstieg von 27% (20 mmHg) im ersten und 32% (23 mmHg) im zweiten Versuch für den diastolischen Blutdruck. Bei den Probandinnen beträgt die mittlere Steigerung 21% (16 mmHg) in Versuch 1 und 32% (22 mmHg). Es liegt kein signifikanter Geschlechtseffekt vor.

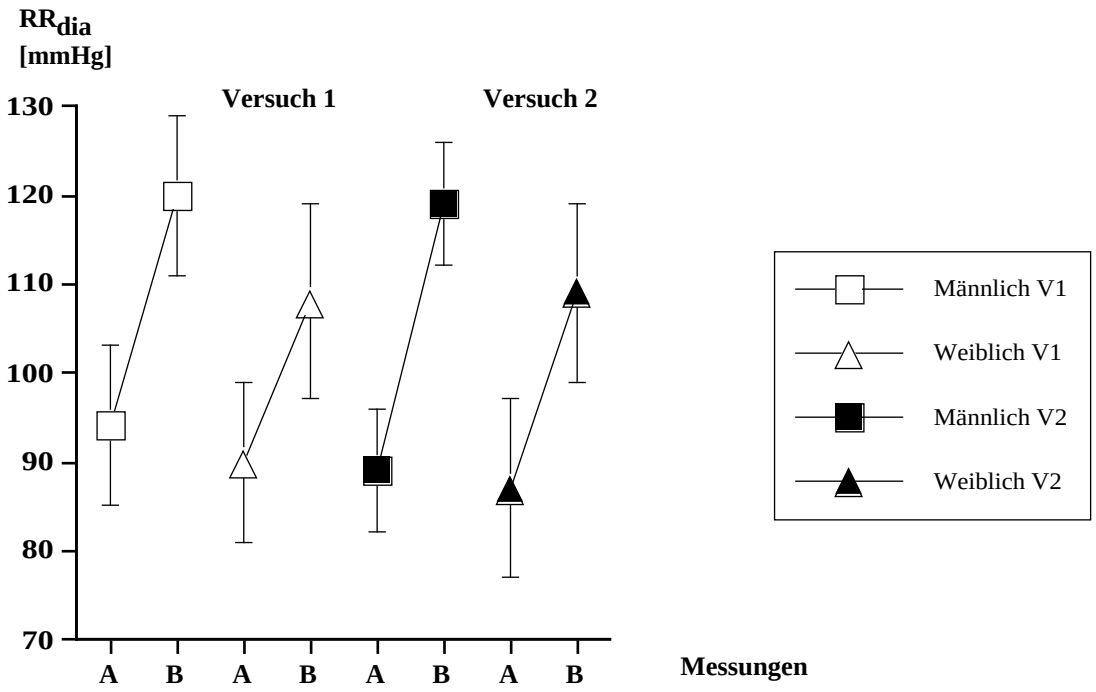

Abb. 20: Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen Blutdruckes von 15 Probandinnen und 11 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.4.4 Mittlerer arterieller Blutdruck

In Tabelle 10 werden die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung der Meßwerte für den mittleren arteriellen Druck hinsichtlich eines geschlechtsgebundenen Unterschiedes dargestellt.

Eine graphische Veranschaulichung folgt in Abbildung 21.

Tab. 10: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten der Meßwerte für den mittleren arteriellen Blutdruck von Probandinnen und Probanden

MAD [mmHg]	Versuch 1		Versuch 2		
	A	B	A	B	
m = 11	94 ± 9	120 ± 10	89 ± 9	119 ± 11	
					$p_1 = 0,09$
w = 15	90 ± 13	108 ± 10	87 ± 13	109 ± 11	
					$p_2 = 0,29$

MAD[mmHg]	Mittelwerte den mittleren arteriellen Blutdruck in mmHg
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
m	männliche Versuchspersonen
w	weibliche Versuchspersonen
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Geschlechtseffektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Geschlecht und Behandlungsweise in Versuch 1 und 2
Probanden	26

Der mittlere arterielle Blutdruck zeigt hinsichtlich der mittleren Abweichung ähnliche Resultate wie der systolische und diastolische Blutdruck im einzelnen. Bei den männlichen Teilnehmern liegt der Differenzmittelwert bei 26 mmHg (27%) in Versuch 1 bzw. bei 30 mmHg (33%) in Versuch 2. Bei den weiblichen Teilnehmerinnen ergibt sich im ersten Versuch eine mittlere Steigerung von 18 mmHg (19%), im zweiten Versuch von 22 mmHg (25%). Ein geschlechtsspezifischer Effekt läßt sich nicht nachweisen.

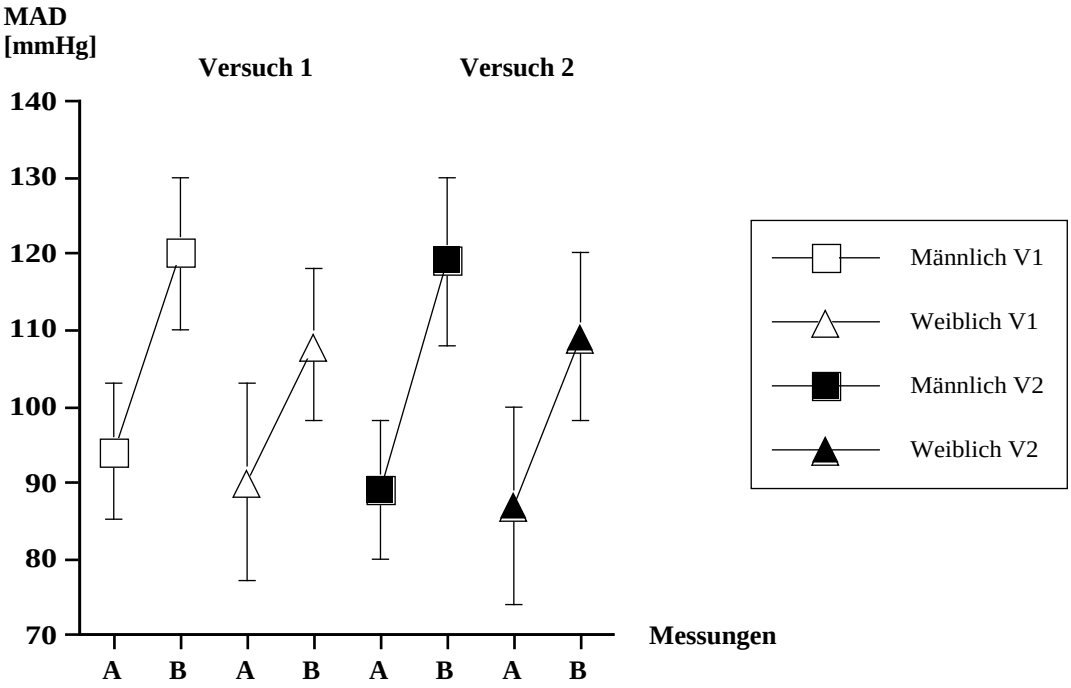

Abb. 21: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren arteriellen Blutdruckes von 15 Probandinnen und 11 Probanden in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.5 Vergleichende Untersuchung der maximalen Ischämietoleranzzeiten auf einen Effekt durch die Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums

Tabelle 11 enthält deskriptive Auswertung der gemessenen maximalen Ischämietoleranzzeiten der weiblichen Versuchsteilnehmer aus beiden Versuchen im Hinblick auf einen Einfluß der Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums, die in Abbildung 22 zur Darstellung kommt.

Tab. 11: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten für die erzielten maximalen Ischämietoleranzzeiten von Probandinnen mit und Probandinnen ohne hormonelles Kontrazeptivum

ITT [s]	Versuch 1	Versuch 2	
w (oP) = 7	710 ± 139	686 ± 146	
			$p_1 = 0,77$
w (P) = 8	604 ± 144	746 ± 203	
			$p_2 = 0,03$

ITT [s]	Mittelwerte der maximalen Ischämietoleranzzeiten in Sekunden
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
w (oP)	weibliche Versuchspersonen ohne hormonelles Kontrazeptivum
w (P)	weibliche Versuchspersonen mit hormonellem Kontrazeptivum
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Pille-Effektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Kontrazeptivum und Behandlungsweise
Probanden	15

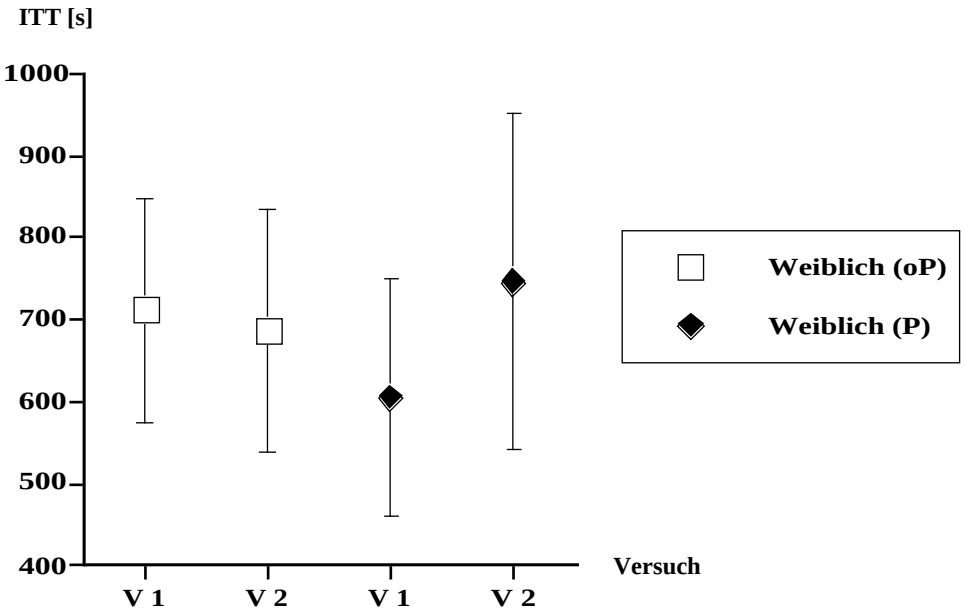

Abb.22: Mittelwerte und Standardabweichungen der max. Ischämietoleranzzeiten von 8 Probandinnen mit und 7 Probandinnen ohne hormonelles Kontrazeptivum in Versuch 1 und Versuch 2

Die getrennte Auswertung der maximalen Ischämietoleranzzeiten von Probandinnen mit und ohne hormonelles Kontrazeptivum ergibt bei einem Haupteffekt von p = 0,77 keinen signifikanten Unterschied. Die graphische Darstellung täuscht einen deutlichen Effekt hinsichtlich einer Zunahme der Ischämietoleranzzeit vor, da die Versuchsteilnehmerinnen mit Kontrazeptivum im Mittel niedrigere Zeiten im ersten Versuch erreichen und eine relativ große Streuungsbreite aufweisen.

Die Wechselwirkung von Behandlungsart und Einnahme eines Kontrazeptivums nimmt allerdings einen Wert p = 0,03 an, so daß der Behandlungseffekt nicht als rein zufällig interpretiert werden kann.

Alle weiteren Vergleiche (Kreislaufparameter) zeigen keine Unterschiede und sind der Vollständigkeit halber im Folgenden aufgeführt (Tabelle 12 bis 15 sowie Abbildung 23 bis 26).

3.5 Vergleichende Untersuchung der Kreislaufparameter auf einen Effekt durch Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums

3.5.1 Herzfrequenz

Tab. 12:**Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten der Meßwerte für die Herzfrequenz von Probandinnen mit und Probandinnen ohne hormonelles Kontrazeptivum**

HF [min^{-1}]	Versuch 1		Versuch 2		
	A	B	A	B	
w (oP) = 7	69 ± 11	79 ± 20	71 ± 13	79 ± 19	
					$p_1 = 0,83$
w (P) = 8	70 ± 11	78 ± 12	68 ± 13	83 ± 13	
					$p_2 = 0,75$

HF [min^{-1}]	mittlere Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
w (oP)	weibliche Versuchspersonen ohne hormonelles Kontrazeptivum
w (P)	weibliche Versuchspersonen mit hormonellem Kontrazeptivum
n	Anzahl der Probanden
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Pille-Effektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Kontrazeptivum und Behandlungsweise
Probanden	15

Für die Teilnehmerinnen ohne Einnahme eines Kontrazeptivum läßt sich ein prozentualer Anstieg der mittleren Herzfrequenz in Versuch 1 von 14% (10 Schläge/min), in Versuch 2 von 11% (8 Schläge/min) ermitteln. Die prozentuale Steigerung für Teilnehmerinnen mit Kontrazeptivum ergibt 11% im ersten Versuch (8 Schläge/min) und 22% (15 Schläge/min) im zweiten Versuch.

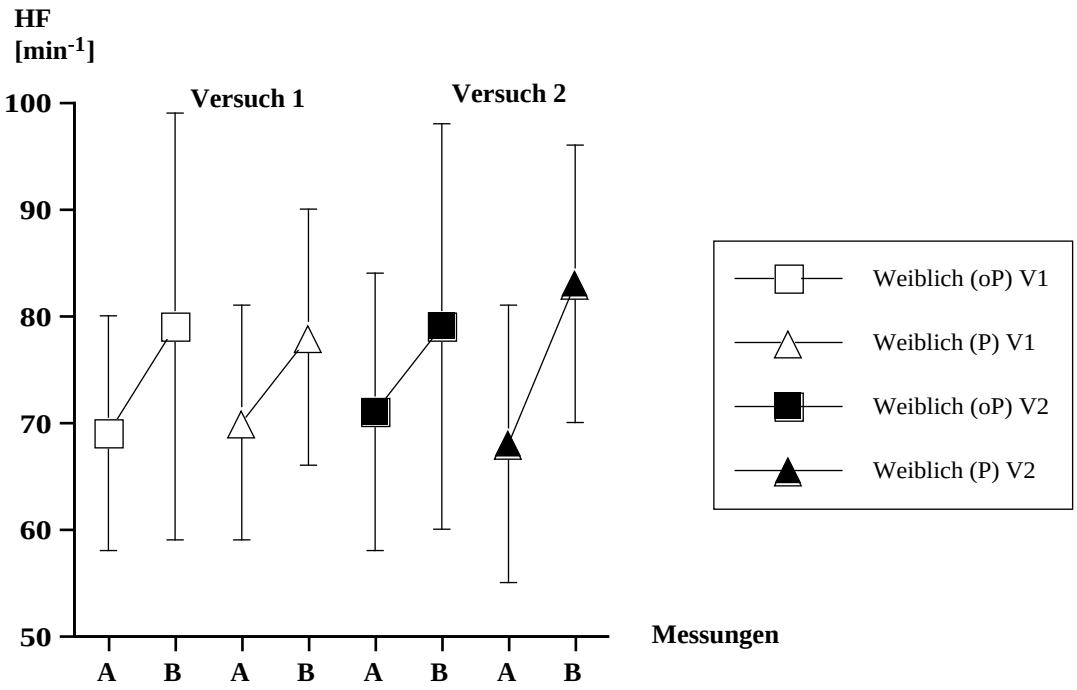

Abb. 23: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenzen von 8 Probandinnen mit und 7 Probandinnen ohne hormonelles Kontrazeptivum in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.5.2 Systolischer Blutdruck

Tab. 13: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten der Meßwerte für den syst. Blutdruck von Probandinnen mit und Probandinnen ohne hormonelles Kontrazeptivum

RR_{sys} [mmHg]	Versuch 1		Versuch 2		
	A	B	A	B	
w (oP) = 7	112 ± 15	138 ± 14	111 ± 21	140 ± 19	
					$p_1 = 0,36$
w (P) = 8	126 ± 20	146 ± 18	118 ± 14	141 ± 16	
					$p_2 = 0,65$

RR_{sys}[mmHg]	mittlerer systolischer Blutdruck in mmHg
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
w (oP)	weibliche Versuchspersonen ohne hormonelles Kontrazeptivum
w (P)	weibliche Versuchspersonen mit hormonellem Kontrazeptivum
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Pille-Effektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Kontrazeptivum und Behandlungsweise
Probanden	15

Beim systolischen Blutdruck ergibt sich für die Probandinnen ohne Kontrazeptivum ein Differenzmittelwert von 26 mmHg (23%) in Versuch 1. In Versuch 2 liegt dieser bei 29 mmHg (26%). Der mittlere Anstieg für die Probandinnen mit Kontrazeptivum beträgt 20 mmHg (15%) im ersten und 23 mmHg (19%) im zweiten Versuch.

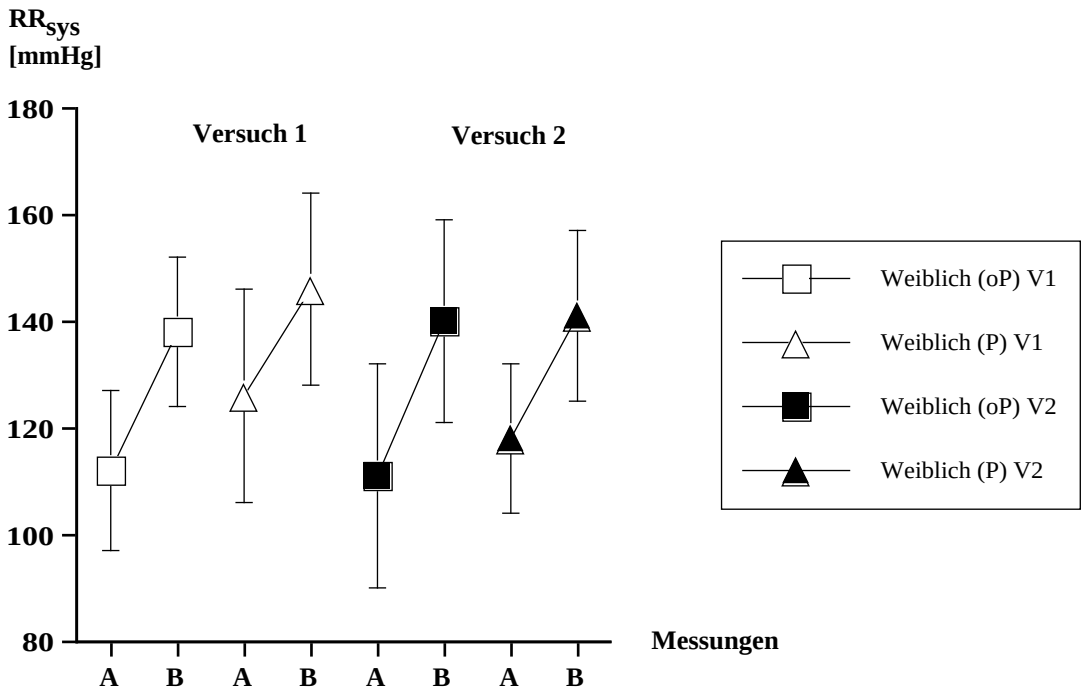

Abb. 24: Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen Blutdruckes von 8 Probandinnen mit und 7 Probandinnen ohne hormonelles Kontrazeptivum in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.5.3 Diastolischer Blutdruck

Tab. 14: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten für den diastolischen Blutdruck von Probandinnen mit und Probandinnen ohne hormonelle Kontrazeption

RR_{dia} [mmHg]	Versuch 1		Versuch 2		
	A	B	A	B	
w (oP) = 7	70 ± 9	87 ± 5	66 ± 14	90 ± 9	p_1 = 0,28
w (P) = 8	75 ± 9	91 ± 14	69 ± 5	90 ± 12	p_2 = 0,82

RR_{dia}[mmHg]	mittlerer diastolischer Blutdruck in mmHg
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
w (oP)	weibliche Versuchspersonen ohne Pille
w (P)	weibliche Versuchspersonen mit Pille
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Pille-Effektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Kontrazeptivum und Behandlungsweise
Probanden	15

Die Probandinnen ohne Einnahme eines Kontrazeptivum zeigen einen mittleren Anstieg von 24% (17 mmHg) im ersten und 36% (24 mmHg) im zweiten Versuch für den diastolischen Blutdruck. Bei den Probandinnen mit Kontrazeptivumeinnahme beträgt die mittlere Steigerung 21% (16 mmHg) in Versuch 1 und 30% (21 mmHg). Es liegt kein signifikanter Effekt vor.

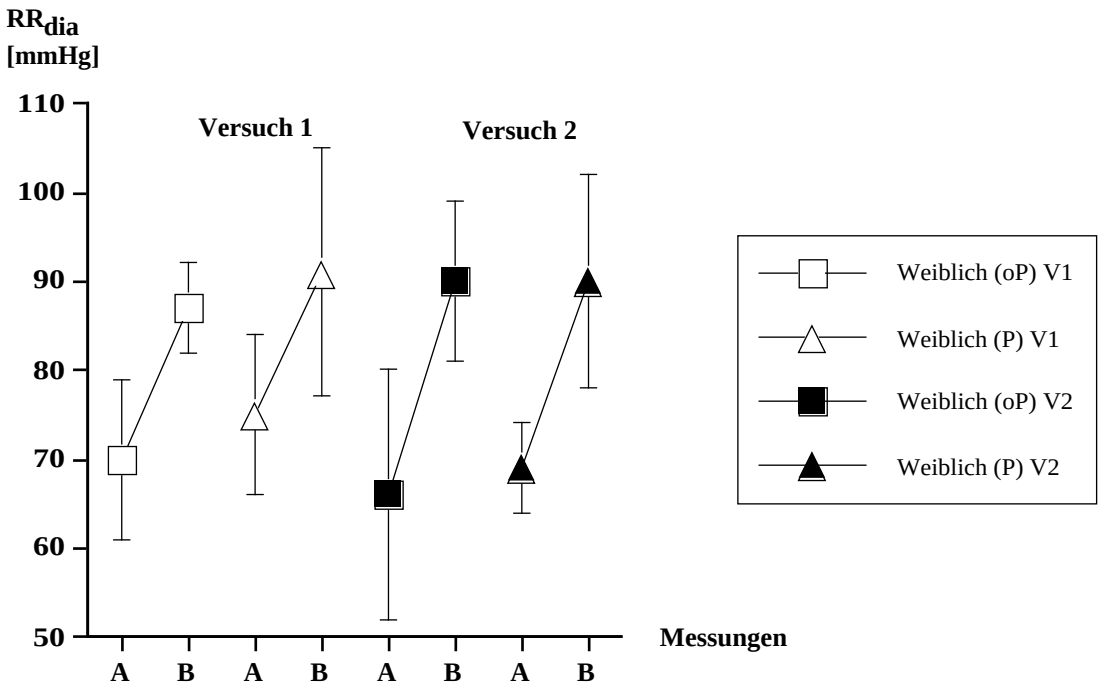

Abb. 25: Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen Blutdruckes von 8 Probandinnen mit und 7 Probandinnen ohne hormonelles Kontrazeptivum in Versuch 1 und Versuch 2

A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

3.5.4 Mittlerer arterieller Blutdruck

Tab.15: Mittelwerte, Standardabweichungen und zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten für den mittleren arteriellen Blutdruck von Probandinnen mit und Probandinnen ohne hormonelles Kontrazeptivum

MAD [mmHg]	Versuch 1		Versuch 2		
	A	B	A	B	
w (oP) = 7	85 ± 12	110 ± 13	84 ± 17	108 ± 11	
					$p_1 = 0,23$
w (P) = 8	95 ± 14	111 ± 13	89 ± 6	110 ± 13	
					$p_2 = 0,84$

MAD[mmHg]	Mittelwerte für den mittleren arteriellen Blutdruck in mmHg
Versuch 1	10 min Armbad und anschließende 10 minütige Galvanisation mit I_{ges}
Versuch 2	20 min Galvanisation mit I/2
Messung A	letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie
Messung B	letzter Meßwert vor Ende der Ischämie
w (oP)	weibliche Versuchspersonen ohne hormonelles Kontrazeptivum
w (P)	weibliche Versuchspersonen mit hormonellem Kontrazeptivum
p_1	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. des Pille-Effektes
p_2	Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art bzgl. der Wechselwirkung von Kontrazeptivum und Behandlungsweise
Probanden	15

Der mittlere arterielle Blutdruck steigt für Teilnehmerinnen ohne Kontrazeptivum im Mittel um 17 mmHg (24%) im ersten Versuch und 24 mmHg (36%) im zweiten Versuch. Die mittlere Steigerung der Probandinnen mit Kontrazeptivum liegt bei 17 mmHg (21%) im ersten Versuch und 21 mmHg (30%) im zweiten Versuch. Es zeigt sich kein Effekt hinsichtlich der Kontrazeptivumeinnahme.

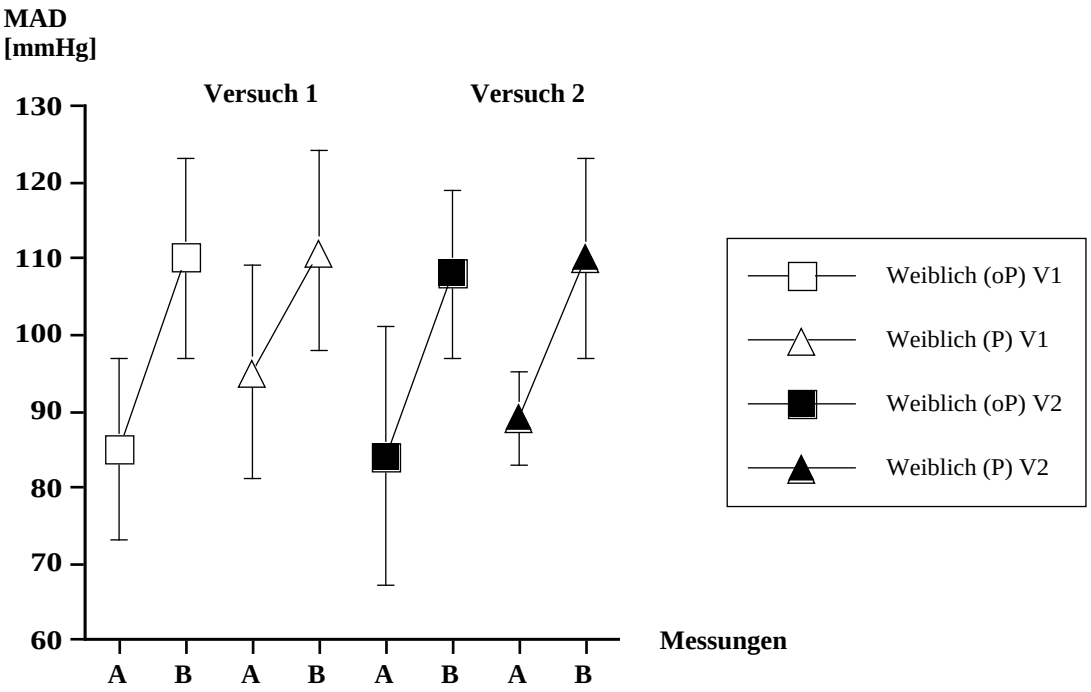

Abb. 26: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren arteriellen Blutdruckes von 8 Probandinnen mit und 7 Probandinnen ohne hormonelles Kontrazeptivum in Versuch 1 und Versuch 2
A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

Abschließend sei erwähnt, daß alle durchgeführten Messungen ohne Zwischenfälle, Dekompensationserscheinungen seitens des Herz-Kreislaufsystems oder extreme psychische Anspannung verliefen. Der zu Versuchsende auftretende unerträgliche Schmerz ließ innerhalb weniger Sekunden nach Öffnen der Blutsperre nach. Gleichzeitig trat für wenige Minuten eine reaktive Hyperämie auf. Die Versuchspersonen gaben ein Schweregefühl im Bereich des Unterarmes an und berichteten postexperimentelle über ein Muskelkater-ähnliches Gefühl, das spätestens nach 24 bis 36 Stunden abgeklungen war.

Bei allen Versuchsteilnehmern traten mit zunehmender Schmerzintensität vegetative Symptome in unterschiedlichem Ausprägungsgrad auf, die sich in Gesichtsrötung, Schweißausbruch oder motorischer Unruhe (Fuß-/Beinbewegungen) äußerten.

Trotz der Schmerzerfahrungen aus dem ersten Versuch nahmen sämtliche Probandinnen und Probanden auch an der zweiten Serie ohne Angst- oder Unlustgefühl teil.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

An 26 Probanden wird der Einfluß der stabilen Galvanisation mit dem Zweizellenbad in zwei modifizierten Versuchsanordnungen untersucht. Als Hauptkriterium für eine effektivere Gleichstrombehandlung und damit verlängerte analgetische Wirkung wird die maximale Ischämietoleranzzeit (ITT) gemessen und verglichen.
Im ersten Versuchsaufbau liegt die mittlere Ischämietoleranzzeit bei 707 Sekunden, im zweiten bei 772 Sekunden.
Hiermit ergibt sich für Versuch 2, in dem nur die Hälfte der Stromstärke aus Versuch 1 über den doppelten (20 min) Zeitraum mittels Zweizellenbad vor Meßbeginn appliziert wurde, eine mit $p = 0,04$ signifikant verlängerte ITT.

Die Betrachtung der Differenzen zwischen beiden ITT für jeden Probanden mittels t-Test zeigt ebenfalls mit $t = 2,23$ ($> t_{25}; 0,05=2,06$) einen signifikanten Unterschied.

Die Ausgangswerte des systolischen Blutdruckes sind im zweiten Versuch mit im Mittel 7 mmHg signifikant niedriger. Die weiteren Kreislaufparameter weisen keine signifikanten Meßergebnisse auf. Tendentiell liegen die Herzfrequenzwerte des zweiten Versuchs im Mittel niedriger als im ersten Versuch. Bei Probanden mit relativ kurzer Ischämietoleranzzeit stieg die Herzfrequenz ebenso wie die systolischen sowie diastolischen Blutdruckwerte stärker an als bei den sogenannten Spätabbrechern.

Die Untersuchung der Ergebnisse im Hinblick auf einen vorhandenen Einfluß des Geschlechtes ergibt bei den registrierten ITT der männlichen Probanden im Mittel 778 Sekunden im ersten und 845 Sekunden im zweiten Versuch. Die weiblichen Probanden erreichen in Versuch 1 eine mittlere ITT von 654 Sekunden und in Versuch 2 von 716 Sekunden. Mit $p = 0,03$ ergibt sich eine signifikant längere maximale Ischämietoleranzzeit der männlichen Teilnehmer und damit ein nachweisbarer Geschlechtseffekt. Der Behandlungseffekt ist für männliche und weibliche Probanden vergleichbar.
Für alle gemessenen und analysierten Kreislaufparameter lassen sich weder ein Haupteffekt hinsichtlich des Geschlechtes noch Wechselwirkungen mit der Behandlung zeigen.

Die Analyse der Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt eines Einflusses der Kontrazeptivumeinnahme auf die Ischämietoleranzzeiten bzw. Kreislaufparameter weist keinen Zusammenhang auf.

4. Diskussion

Zur Objektivierung des analgetischen Effektes verschiedener Methoden der physikalischen Medizin nutzten Mucha u. Zysno (1982 u. 1984) das Modell des experimentell erzeugten ischämischen Muskelschmerzes zum Nachweis einer erhöhten Ischämietoleranzzeit nach Anwendung lokaler Gleichstrombehandlung (stabile Galvanisation). Die Untersuchungen zeigten im Vergleich zu anderen elektrotherapeutischen Verfahren, daß im hydrogalvanischen Teilbad die längste Ischämietoleranzzeit zu erreichen waren, die nach Engineer (1972) als Maß des stärkeren analgetischen Effektes gilt.

In der vorliegenden Untersuchung kann anhand dieser gut reproduzierbaren Methode an gesunden Probanden der Zusammenhang zwischen gewählter Stromstärke bzw. Zeitdauer und einer nachweisbaren analgetischen Wirksamkeit durch Anwendung des hydrogalvanischen Zweizellenbades verdeutlicht werden.
Um ein längeres Durchhalte- und damit Beobachtungintervall zu erreichen, wurde im Gegensatz zur Arbeit von Mucha und Zysno die Blutleere mittels Oberarmmanschettendruck nicht auf 250 mmHg sondern lediglich auf 200 mmHg festgelegt. Zur exakteren Dokumentation der Streßreaktion bei teilweise relativ kurzer Gesamtmeßdauer einzelner Probanden erfolgten engmaschigere (zweiminütliche) Messungen der Kreislaufparameter. Die Festlegung einer geringeren Kontraktionsfrequenz mit einem Intervall von zehn Sekunden trug zusätzlich zu den insgesamt längeren Kontraktionszeiten im Vergleich zu anderen Untersuchern (Mucha u. Zysno 1984; Engineer 1972) bei.

Bei Halbierung der sensibel-schwellig gewählten Stromstärke in der lokalen Gleichstromvorbehandlung und gleichzeitiger Verdopplung der Applikationsdauer tritt eine signifikante Verlängerung der maximalen Ischämietoleranzzeiten auf. Als Ausdruck der signifikanten Verstärkung der Analgesie wurden die zunehmend schmerzhaften Muskelkontraktionen länger toleriert. Bei gleich gewählter galvanischer Dosis in beiden Versuchsansätzen ist der Zeitfaktor entscheidend für die analgetische Wirkung.

Den durch Gleichstrombehandlung hervorgerufenen analgetischen Effekt in der Tiefe interpretiert die Theorie von Edel (1991) als Folge des physikalischen Elektrotonus mit der Anode als der analgetisch effektiveren Elektrode. Dem widersprechen nicht nur die Beobachtungen dieser Arbeit, sondern auch die Ergebnisse von Pratzel (1987), wonach in den oberflächlichen Hautarealen nur geringe Potentialverschiebungen mittels Gleichstromtherapie erzielbar sind. Bereits 90% der angelegten Spannung fällt am Stratum

corneum der Haut ab, womit nur 1 bis 2 Volt das Gewebe erreichen. Bei einigen Tausend Nervenendigungen im Behandlungsareal errechnet sich eine jeweilige Spannungsdifferenz von 1 bis 2 mV pro Nervenzelle, so daß sich bei einem Ruhepotential von durchschnittlich -70mV eine Wirksamkeit auf Nerven in tieferliegenden Geweben quasi ausschließen läßt.
Entsprechend der Beobachtungen einer stärkeren Erythementwicklung unter der Kathode (Zysno u. Rusch 1973) und der kathodenseitig stärkeren analgetischen Wirksamkeit (Rusch et al. 1988 und Wagner 1995) liegt es nahe, einen Zusammenhang zwischen Erythemstärke in der Haut und analgetischer Wirkung in der Tiefe zu vermuten. Eine Muskelmehrdurchblutung nach Galvanisation konnte nicht nachgewiesen werden (Schnizer et al. 1981), so daß primär ein neurogener Wirkmechanismus angenommen werden muß. Hierfür spricht auch die Hemmbarkeit des Capsaicin-Erythems durch vorherige Galvanisation (Rusch et al. 1988).
Der Ausprägungsgrad des Erythems hängt nicht von der Stromintensität sondern von der Dosis ab (Senn u. Rusch 1990), d.h. die Erythemstärke wird durch die Gesamtmenge der im Gewebe verschobenen Ladungen beeinflußt. Selbst kleine, ohne Empfindung am Probanden auslösende Strommengen bewirken bei ausreichend langer Flußdauer eine starke Erythembildung, wie sich in dieser experimentellen Studie ebenfalls belegen läßt. Die in Versuch 1 gewählten Stromstärken orientierten sich an einer sensibel-schwelligen Einstellung und damit am subjektiven Empfinden der Probanden. Die im zweiten Versuch fließende Stromstärke entsprach genau der Hälfte des Wertes in Versuch 1 und löste keine spürbaren Hautsensationen mehr aus. Trotzdem breitete sich im Behandlungsareal, im besonderen am Oberarm, eine deutlich sichtbares Hauterythem aus.

Entsprechend der oben angeführten Ergebnisse muß die Elektrotonus-Theorie mit der Anode als analgetisch wirksamere Elektrode stark angezweifelt werden.
Statt eines elektrischen Effektes im Sinne eines Elektrotonus sind chemische Prozesse über Rezeptor-vermittelte Freisetzung vasoaktiver Substanzen an der Erythementstehung und Analgesie zu diskutieren.

Unter der Vorstellung desselben zugrundeliegenden Entstehungsmechanismus des Hauterythems durch entzündliche Prozesse bzw. durch Gleichstrombehandlung dient das neurophysiologische Konzept der neurogenen Entzündung und antidromen Vasodilatation (Chahl et al. 1983) als Ansatz, um die Beziehung zwischen Gleichstrombehandlung, Erythem und schmerzstillender Wirkung zu erklären.
In der auf diesem Konzept basierenden Untersuchung von Neeck et al. (1987) erfolgte die lokale Applikation der Substanz Capsaicin mit nachfolgender Entwicklung eines

Hauterythems, während wiederholtes Applizieren im gleichen Hautareal zu einer Erythemhemmung führte.
Da auch eine Hemmbarkeit des durch physikalisch-medizinische Maßnahmen hervorgerufenen Hauterythems durch Capsaicin demonstriert wurde, läßt dies eine enge Verknüpfung der beteiligten Strukturen und Wirkungsmechanismen vermuten.

Nach dem Erklärungsmodell der neurogenen Entzündung wird die Capsaicin-Wirkung über Neuropeptidsekretion, in erster Linie Substanz P (SP), aus Nozizeptoren polymodalen Charakters vermittelt, was einen gleichen oder ähnlichen Mechanismus in der Erythementstehung nahelegt. Vereinfacht ausgedrückt wäre die Erythemhemmung infolge repetitiver Capsaicin-Anwendung auf eine mögliche Depletion der Neuropeptidfreisetzung zurückzuführen.
So scheint die ausreichend lange Gleichstromapplikation hinsichtlich der induzierten Entleerung der entsprechenden Neuropeptidspeicher von größerer Bedeutung zu sein als eine höher gewählte Stromstärke. Hier wäre zu diskutieren, ob aus den komplexen Vorgängen bis zur Neuropeptidfreisetzung unter Beteiligung vasoaktiver Substanzen (SP, CGRP, Histamin, Bradykinin u.a.) aber auch des NGF und z.B. der Prostaglandine eine relative Latenz resultiert, d.h. bis zur Initiierung und schließlichen Entleerung der Speicher eine entsprechend lange Zeitspanne zur Verfügung stehen muß. Ebenfalls zu erwägen ist die Möglichkeit, daß trotz hoher Stromstärke nicht entsprechend mehr nozizeptive Strukturen rekrutiert und neurogen-inflammatorische Prozesse in Gang gesetzt werden können, was in einer Wirklimitierung mündet.
Es bleibt festzuhalten, daß unter der Vorstellung einer zunehmenden Neuropeptidfreisetzung schmerzhafte Reize weniger Transmitterpotential vorfinden und dies sich im Falle des ischämisch induzierten Muskelschmerzes in einer längeren Ischämietoleranzzeit demonstrieren läßt.

Die Wirkung in tieferliegenden Gewebsschichten folgt ebenfalls der neurogenen Entzündung und antidromen Vasodilatation und ist durch eine gleichzeitige Neuropeptidliberation am peripheren als auch am zentralen Axon der peripheren polymodalen Nozizeptoren erklärbar (Chahl et al. 1984). Während die periphere Freisetzung zu einem vasodilatatorischen Effekt in der Haut führt, übernimmt die Substanzfreisetzung auf Rückenmarksebene als wichtiger Integrationsstelle eine mögliche Transmitterfunktion für den Effekt in der Tiefe und die zentrale Weiterleitung. Eine gleichzeitige Aktivierung der endogenen Opioide und nachfolgende Hemmung der Neuropeptidfreisetzung vermag an dieser Stelle modulierend einzugreifen. Callies (1991) favorisiert vor allem die Beteiligung inhibitorischer

Mechanismen als deszendierendes Hemmsystem, die bei der physikalischen Schmerztherapie analgetisch wirksam werden.

Die Hemmbarkeit des Erythems nach wiederholter Capsaicin-Applikation läßt möglicherweise auch auf einen besseren Effekt der Gleichstrombehandlung schließen, wenn diese mit entsprechend kurz gewähltem Intervall wiederholt angewendet wird. Die hierdurch erzielte dauerhafte Depletion der Neuropeptidspeicher mit Aktivierung anderer analgetisch wirksamer endogener Systeme könnte somit zu einer Langzeitwirkung beitragen.

Im Verhalten des systolischen Blutdruckes im Zeitverlauf des zweiten Experiments mit doppelter Applikationsdauer des Gleichstroms sind signifikant niedrigere Ausgangswerte für den systolischen Blutdruck als Ausdruck einer weniger stark ausgeprägten psychischen Streßreaktion ersichtlich. Die im ersten Versuch noch unbekannten Abläufe sowie fehlende Versuchserfahrung mögen für die höher gemessenen Blutdruckwerte verantwortlich sein. Tendentiell sind sowohl vor Ischämiebeginn als auch kurz vor Ende niedrigere Blutdruck- und Herzfrequenzwerte meßbar. Mit zunehmender Ischämietoleranzzeit steigt die Differenz zum Ausgangswert der Kreislaufparameter hingegen an.

Die Beeinflussung der vegetativen Komponenten des Schmerzes sind über eine zunehmende Inhibition zentraler Impulsweiterleitung bzw. über eine Anhebung der Schmerzschwelle erklärbar. Da sich die Schmerzempfindung aus objektiven und subjektiven Komponenten zusammensetzt, wären diese Kreislaufeffekte zum Teil auch als Folge einer entspannteren Grundeinstellung der Probanden, die beim zweiten Mal mit dem Ablaufprinzip vertrauter waren, aufzufassen. Hier liegt eine Schwäche des Versuchsaufbaus, die durch Randomisierung hätte ausgeschlossen werden müssen. Hinsichtlich des Versuchsdesigns ist jedoch die Durchführung der beiden Versuche in chronologischer, d.h. nicht randomisierter Reihenfolge unvermeidbar gewesen, da im ersten Experiment die Stromstärke sensibel-schwellig einzustellen war, um diese im zweiten Ansatz um die Hälfte reduzieren zu können. Ein gewisser Gewöhnungseffekt bzw. verbesserte Motivation der Probanden läßt sich demnach nicht ausschließen, obwohl ein mindestens zweiwöchiges Intervall zwischen den beiden Untersuchungen eingehalten wurde.

Auffällige Unterschiede im Verhalten der Kreislaufparameter lassen sich in Abhängigkeit zur gemessenen maximalen Ischämietoleranzzeit aufzeigen. Wie den Graphiken im Ergebnisteil zu entnehmen, liegen die Blutdruckmittelwertkurven derjenigen Probanden mit langen Kontraktionszeiten (sog. Spätabbrecher) unter der Mittelwertkurve aller Teilnehmer, um erst in der jeweiligen maximalen Ischämietoleranzzeit nach einem zunächst protrahierten mit einem

steileren Anstieg auf das Schmerzereignis zu reagieren. Im Gegensatz hierzu steigen die Frühabbrecher bereits von Beginn an beschleunigt mit ihren jeweiligen Kreislaufparametern an. Dies spricht für ein früheres Empfinden unerträglichen Schmerzes mit vorzeitiger Katecholaminausschüttung. Dieser Effekt läßt sich jedoch nur für systolischen und diastolischen Blutdruck in dieser Weise erkennen, für die Herzfrequenz lassen sich keine eindeutigen Korrelationen formulieren.
Betrachtet man lediglich die Mittelwertkurven aller Teilnehmer, so zeigt sich, daß unter den Bedingungen des zweiten Versuches sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz als Zeichen der effizienteren Analgesie verzögert ansteigen.
Wer Schmerzen gut bzw. weniger gut toleriert und auf welcher Grundlage diese offensichtlichen Unterschiede zu interpretieren sind, muß offenbleiben. Insgesamt belegen die Ergebnisse, daß die Messungen der Kreislaufparameter (vor allem des Blutdruckes) sich sehr gut als objektive Kriterien der Streßgröße und damit der Schmerzintensitäten eignen.
In einer 1991 veröffentlichten Publikation von Maurset et al., die ebenfalls die Ischämie-Tourniquet-Methode zur Schmerzerzeugung anwendeten, ist eine unterschiedliche Schmerzwahrnehmung bei männlichen und weiblichen Teilnehmern mit einer signifikant erhöhten Schmerzintensität bei weiblichen Probanden belegt.
Um einen geschlechtsspezifischen Effekt zu beleuchten, sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusätzlich unter diesem Aspekt gegenübergestellt worden und im Folgenden skizziert.
Wie aus den gewonnen Analysen ersichtlich, erreichen die männlichen Probanden eine signifikant längere Ischämietoleranzzeit im Vergleich zu ihren weiblichen Kollegen. Diese Phänomen einer vom Geschlecht abhängigen Schmerztoleranz bestätigt demnach Maurset et al., die jedoch lediglich subjektive Schmerzangaben und nicht wie im vorliegenden Fall Schmerz anhand objektiver Zeichen wie Ischämietoleranzzeit und Kreislaufreaktionen beurteilt haben.
Lautenbacher u. Rollmann (1993) konnten für männlichen Probanden eine signifikant erhöhte Schmerzschwelle demonstrieren, während das Ansprechen auf nichtschmerzhafte Reize ohne Unterschied war. Auf ähnliche Ergebnisse kommen auch Maixner u. Humphrey (1993), die ihre Testungen auch mittels der ”submaximal effort tourniquet”-Methode vornahmen.

Bei den männlichen Versuchsteilnehmern korrelieren die längeren Ischämietoleranzzeiten mit einem entsprechend höheren Blutdruck vor Ende der Ischämiephase bei vergleichsweise geringem Pulsanstieg. Hier steigt der Blutdruck der Probandinnen trotz kürzerer Ischämietoleranzzeiten stärker an.

Zu den Ursachen eines vorhandenen geschlechtsspezifischen Unterschiedes in der Schmerzperzeption finden sich nur wenige Literaturstellen. Deshalb können nur spekulativ

und mit großer Vorsicht Vermutungen geäußert werden. Eine Schlüsselrolle scheint das Hippocampus innezuhaben (Aloisi 1997). Komplexe anatomische und funktionelle Interaktionen zwischen verschiedenen Neurotransmittern in diesem Teil des limbischen Systems scheinen die unterschiedliche Schmerzerfahrung zu modifizieren.
Naheliegend scheint es zudem, einen hormonellen Einfluß zu postulieren. Anhaltspunkte hierfür finden sich im Tierversuch, wo eine Androgengabe bei weiblichen, neugeborenen Tieren zu ähnlichen Reaktionen auf Schmerzreize wie bei männlichen Tieren führt (Molina et al. 1994). In einer Publikation von Cerinic et al. 1998 wird darauf hingewiesen, daß gonadale Steroide eine zentrale Rolle als prädisponierende Faktoren für viele Arthritisformen darstellen. Demnach scheinen Östrogene eine immunsteigernde, Androgene eine immunsuppressive Wirkung zu besitzen.
Prinzipiell könnte ein Androgeneinfluß für das längere Durchhalten der männlichen Teilnehmer geltend gemacht werden, der im Rahmen immunsupprimierender Effekte in nozizeptive Abläufe eingreift. Zur Klärung dieser Fragestellung müssen jedoch andere experimentelle Ansätze ggf. mit Hormonbestimmungen konzipiert werden. Für einen geschlechtsspezifischen Einfluß von Neuropeptiden und deren Konstellation bzw. Beteiligung an neuronaler Konduktion im Rahmen der Nozizeption lassen sich keine entsprechenden Literaturstellen finden.
Ob sich auch die Ergebnisse dieser Studie auf der Grundlage dieser Aussage interpretieren lassen, bleibt offen. Festzuhalten gilt eine niedrigere Schmerzschwelle bei Frauen bezüglich des ischämischen Muskelschmerzes.

Es fällt auf, daß weibliche Versuchsteilnehmer (vor allem mit niedrigem Ausgangsblutdruck) empfindlicher und schneller auf den Schmerzreiz zu reagieren scheinen. Der Einfluß einer Gleichstromvorbehandlung mit niedrigerer Stromstärke für Probandinnen kann ausgeschlossen werden, da diese im Mittel annähernd gleich lagen (für männliche Teilnehmer bei 7, 51 mA, für weibliche bei 7, 45 mA) und diese sich bei Halbierung weiter annäherten.
Ein rascher Blutdruck- und Pulsanstieg geht mit kurzem Durchhaltevermögen mit rascher Progredienz bis zum unerträglichen Schmerz einher. Dies läßt sich jedoch nicht gänzlich auf alle Teilnehmerinnen verallgemeinern, da auch hier einzelne sehr lange durchgehalten haben. Daher stellt sich die Frage nach einer anderen Einflußgröße innerhalb der weiblichen Untersuchungsgruppe.

Um einen möglichen Östrogeneinfluß zu untersuchen, wurden die weiblichen Versuchsteilnehmer nochmals unterteilt in Probandinnen mit und ohne Einnahme eines Kontrazeptivums. Zwischen Teilnehmerinnen mit Kontrazeptivumeinnahme und Behandlungsart ist ein nicht ganz zufälliger Effekt ersichtlich, da diese Gruppe im ersten

Versuch im Mittel deutlich geringere Ischämietoleranzzeiten aufwies, die schließlich im zweiten Versuchsansatz gesteigert werden konnten. Insgesamt betrachtet, ergibt sich jedoch kein signifikanter Unterschied infolge einer starken Streuung der gemessenen Werte.
Es ist belegt, daß einem Schwangerschaftsprofil entsprechende Hormonspiegel zu einer erhöhten Schmerzschwelle führen können (Dawson-Basoa u. Gintzler 1993). Östrogene und Progesteron sind in der Lage, spinale Opioidrezeptoren und deren antinozizeptive Aktivität zu modulieren (Dawson-Basoa u. Gintzler 1997). Die Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums scheint diese Wirkung jedoch nicht zu besitzen. Betrachtet man das Kollektiv aller Versuchsteilnehmerinnen, so ist der Menstruationszyklus ein weiterer, nicht zu vernachlässigender Faktor. Die jeweiligen Menstruationsphase spielt wie auch das Nichtvorhandensein bzw. Vorliegen einer Dysmenorrhoe in das Anheben bzw. Absenken der Schmerzschwelle hinein (Giamberardino et al. 1997). Da dies in der Studiendokumentation nicht vorgesehen war, lassen sich somit keine Rückschlüsse ziehen. Mit dem Wissen, daß der Menstruationszyklus einen entscheidenden Einfluß im Hinblick auf Schmerzwahrnehmung und -bewertung hat, scheinen die gefundenen Ergebnisse nur schwer einzuordnen und möglicherweise nur zufällig. Die große Variationsbreite der Messungen könnte möglicherweise damit erklärt werden.
Im Hinblick auf die Anwendbarkeit der experimentell gefundenen Ergebnisse an gesunden Probanden und theoretischen Überlegungen stellt sich die Frage nach der praktischen Umsetzung in der analgetischen Therapie.

Die Wahl der einzustellenden Stromstärke in der Gleichstromtherapie sollte neu überdacht werden. Eine Einstellung unterhalb der bisher üblichen sensibel-schwellige Grenze ist sinnvoll, wenn eine entsprechende Verlängerung der Applikationsdauer festgelegt wird. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, daß diese Modifizierung mit einer verstärkten Schmerzminderung verbunden ist. Da sich das Einregeln der sensibel-schwelligen Stromstärke bisher am subjektiven Empfinden des Patienten orientierte, mag sich die individuelle Dosisfindung in der Praxis problematisch gestalten. Denkbar wäre jedoch eine exakte Festlegung der einzustellenden Stromstärke und Zeitdauer.

Wie bereits beschrieben gelten neben der gut untersuchten Substanz P multiple Neuropeptide (CGRP, Neurokinine) und chemische Substanzen wie z.B. Bradykinin, Histamin, Serotonin sowie Zytokine und der Nerve growth factor, um nur einige zu nennen, als an der komplexen Entzündungs- und Schmerzreaktion beteiligt. Aus dem Ansatz dieser Untersuchung lassen sich jedoch keine Rückschlüsse auf die beteiligten Substanzen und Strukturen ziehen. In einer Arbeit von Petersen et al. (1997) z.B. wird nach Capsaicin-induzierter neurogener Entzündungsreaktion in menschlicher Haut keine Beteiligung von Histamin oder einer SP-

Freisetzung aus den sensorischen Nervenendigungen beobachtet, was konträr zu multiplen gefundenen Ergebnissen steht.
Es gilt jedoch nicht zu vergessen, daß viele Untersuchungen an Tieren vorgenommen und damit Resultate nur bedingt auf den Menschen und sein nozizeptives System zu beziehen sind. Lediglich die dargelegten Parallelen zwischen Erythementwicklung im Rahmen der neurogenen Entzündung und durch die physikalisch-therapeutische Maßnahme des Zweizellenbades unterstreichen die Möglichkeit desselben zugrundeliegenden Konzeptes der neurogenen Entzündung. In weiterführenden Untersuchungen wäre die tatsächliche Beteiligung von Neuropeptiden an den mit der Gleichstrombehandlung korrelierenden Effekten in der Haut und tieferen Gewebsabschnitten durch ultrastrukturelle Untersuchungen zu bestätigen. Hier limitiert sich aufgrund der notwendigen invasiven Techniken die Wahl eines menschlichen Untersuchungsmodells.

Am ehesten vergleichbar mit dem experimentell erzeugten ischämischen Muskelschmerz ist der Claudicatio-intermittens-Schmerz, dessen Wahrnehmung über die speziellen Muskelnozizeptoren stattfindet. Nachweislich kommt es vor allem im Rahmen traumatischer oder entzündlicher Prozesse zu einer verstärkten lokalen Freisetzung zahlreicher chemischer Substanzen, die vasoaktiven Charakter besitzen. Neben der Erregung oder Sensibilisierung von Nozizeptoren wird die Mikroumgebung des Nozizeptors durch Veränderung der Mikrozirkulation (Vasodilatation/-konstriktion) und Gefäßpermeabilität beeinflußt (Rang et al. 1994). Auch der (chronische) ischämische Muskel bietet das histologische Bild einer Entzündung (Sjöström et al. 1980), die mit Freisetzung entzündlicher, auf die Muskelnozizeptoren erregend einwirkende Substanzen einhergeht. Hier läge ein möglicher analgetischer Ansatzpunkt der Gleichstromtherapie.
Denkbare Indikationsgebiete wären beispielsweise auch muskulär bedingte Schmerzsyndrome, wenn man von der Tiefenwirksamkeit elektrotherapeutischer Verfahren ausgeht. Dennoch lassen sich aus den Erfahrungen dieser experimentellen Untersuchung nicht zwangsläufig therapeutische Konsequenzen und Empfehlungen für pathologische Situationen aussprechen.
Inwieweit die gefundenen Ergebnisse zur optimalen Anwendbarkeit auf krankhaft verändertes Gewebe eines Organismus beitragen, können letztlich nur klinische Vergleichsstudien zeigen. Hier wäre für eine bessere Vergleichbarkeit eine standardisierte Applikation wünschenswert.

Die Effekte der Gleichstromtherapie sind zeitlich begrenzt und können alleine keine Analgesie auf Dauer hervorrufen. Viel wichtiger ist es deshalb die zielgerichtete Konditionierung durch Elektrotherapie in den Vordergrund zu stellen. Nach Vorbehandlung mit Gleichstromtherapie

kann die resultierende analgetische Wirkung in der sich anschließenden krankengymnastischen Behandlung zu therapeutischen Zwecken genutzt werden.

Mit dem bisher gewonnenem Wissen und der weiteren Forschung auf dem Gebiet der Nozizeption könnten sich zukünftig multiple Ansatzpunkte bieten, die schmerz- und entzündungsrelevanten Mechanismen spezifisch durch Einsatz spezieller Antagonisten, z.B. für SP oder Zytokine, möglicherweise nach Vorbehandlung oder in Kombination physikalischer Therapieformen zu beeinflussen.

5. Zusammenfassung

Der schmerzlindernde Effekt des Gleichstroms ist seit langem bekannt und wird therapeutisch genutzt. Eine Klärung des zugrundeliegenden Mechanismus ist noch nicht befriedigend gelungen.

Während der Gleichstromapplikation kommt es zur Ausbildung eines Hauterythems als Ausdruck einer neurogenen Entzündung durch chemische Reizung der Capsaicin-sensitiven polymodalen Nozizeptoren.

Die Parallelität zwischen Ausbildung des galvanischen Erythems und analgetischer Wirkung in der Tiefe infolge Gleichstrombehandlung weisen auf einen ähnlichen Entstehungsmechanismus hin, als dessen Erklärungsmodell das Konzept der neurogenen Entzündung und antidromen Vasodilatation dient.

Anhand des experimentell erzeugten ischämischen Muskelschmerzes läßt sich die analgetische Wirkung der Gleichstromtherapie objektivieren und eine Optimierung für die praktische Anwendung ableiten: Bei Halbierung der sensibel-schwelligen Stromstärke und gleichzeitiger Verdoppelung der Applikationsdauer tritt eine signifikante Verstärkung der Analgesie auf.
Bei gleich gewählter galvanischer Dosis ist somit der Zeitfaktor für die Erythembildung und nachfolgende Analgesie von vorrangiger Bedeutung.

Hieraus lassen sich wertvolle Erkenntnisse für die rheumatologische Schmerzbehandlung ableiten. Die Galvanisationstherapie alleine oder in Kombination mit anderen physikalisch-medizinischen Therapieverfahren erfährt in dieser modifizierten Anwendung – Verlängerung der Applikationszeit bei gleichzeitiger Reduktion der Stromstärke unter die sensible Schwelle - eine Verbesserung der schmerzlindernden Wirkung.

Bei den Versuchsteilnehmern ist ein geschlechtsspezifischer Effekt mit einer signifikant erhöhten Schmerzschwelle für Männer zu erkennen. Nicht belegt werden kann hingegen ein Einfluß durch Östrogeneinnahme bei den weiblichen Probanden. Darüberhinaus findet sich kein überadditiver Effekt durch die Galvanisationsbehandlung.

6. Literaturverzeichnis:

Aloe L, Tuveri MA, Carcassi U, Levi-Montalcini R: Nerv growth factor in the synovial fluid of patients with chronic arthritis. Arthrits and Rheum 1992, 35: 351-355

Aloisi AM: Sex differences in pain-induced effects on the septo-hippocampal system. Brain Res Brain Res Rev 1997, 25: 397-406

Anand P: Nerve growth factor regulates nociception in human health and disease. Br. J. Anaesth 1995, 75: 201-208

Andres KH, von Düring M, Schmidt RF: Sensory innervation of the Achilles tendon by group III and IV afferent fibers. Anat Embryol (Berl) 1985, 172: 145-156

Ansel JC, Brown JR, Payan DG, Brown MA: Substance P selectively activates TNF-α gene expression in murine mast cells. J Immunol 1993, 150: 4478-4485

Anton F: Schmerzmessung. In: Zenz M, Jurna I (Hrgs.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1993: 35-44

Asmussen E: Observations on experimental muscular soreness. Acta Rheumat Scand 1956, 2: 109-116

Baluk P, Bertrand C, Geppetti P, McDonald DM, Nadel JA: NK1 receptors mediate leucocyte adhesion in neurogenic inflammation in the rat trachea. Am J Physiol 1995, 268: L263-269

Beecher HK: Experimental pharmacology and measurement of the subject response. Science 1952, 116: 157-162

Bessou P, Laporte Y: Some observations on receptors of the soleus muscle innervated by group III afferent fibers. J Physiol 1961, 155: 19-20

Callies R: Fortschritte in der Physikalischen Therapie des Schmerzes in der Rheumatologie.In: Zimmermann M, Zeidler H, Ehlers H: Rheuma und Schmerz. Der Schmerz 1991, 5, Suppl. 1: 72-79

Celander O, Folkow B: The nature and the distribution of affertent fibres provided with the axon reflex arrangement. Acta Physiol Scand 1953, 29: 359-370

Chahl LA, Iggo A: The effects of bradykinin and prostaglandin E1 on rat cutanous nerve activity. Br J Pharmacol 1977, 59: 343-347

Chahl LA, Szolcsányi, Lembeck F (Hrsg.): Antidromic vasodilatation and neurogenic inflammation. Akadémiai Kiadó, Budapest 1983

Cerinic MM, Konttinen Y, Generini S, Cutolo M: Neuropeptides and steroid hormones in arthritis. Curr Opin Rheumatol 1998, 10: 220-235

Cuello A, Polak JM, Pearse AGE: Substance P: a naturally occurring transmitter in human spinal cord. Lancet 1976, 2: 1054-61

Dawson-Basoa M, Gintzler AR: Involvment of spinal cord delta opiate receptors in the antinociception of gestation and ist hormonal stimulation. Brain Res 1997, 757: 37-42

Donnerer J, Schuligoi R, Stein C: Increased content and transport of substance P and calcitonin gene.related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. Neuroscience 1992, 49: 693-698

Drummond PD: Noradrenaline increases hyperalgesia to heat in skin sensitized by capsaicin. Pain 1995; 60 (3): 311-5

Edel H.: Fibel der Elektrodiagnostik und Elektrotherapie. 6.Aufl., Verlag Gesundheit GmbH Berlin 1991

Edel H, Füssel H: Überprüfung der Wirkung ansteigender Teilbäder nach Hauffe bei arteriellen peripheren Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten mit dem Infrarotoszillographen. In: Grundprobleme der neuen Hämodynamik und therapeutische Konsequenzen. Leipzig 1967: 257-260

Edel H, Freund R: Gleichstrombehandlung chronischer Hautulzera und sekundär heilender Wunden. Z Physiother 1975, 27: 457-464

Edel H, Lange A: Schmerzmodulation durch elektrische Reize (nieder- und mittelfrequenter Impulsfolgen) und Ultraschall. Z Physiother 1979, 4: 241-247

Engineer S: Untersuchungen über die Möglichkeit zur Quantifizierung von ischämischem Schmerz. In: Janzen R, Keidel W D, Herz A, Streichele C (Hrsg.): Schmerz. Thieme, Stuttgart 1972: 36-41

Fields HL, Besson J-M (Hrsg.): Pain modulation. Progress in Brain Research 77. Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1988

Foreman J, Jordan CC, Oehme P, Renner H: Structure-activity relationships for some substance P-related peptides that cause wheal and flare reactions in human skin. J Physiol (Lond) 1983, 335: 449-465

Franco-Cereceda A, Saria A, Lundberg JM: Differential release of calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y from the isolated heart by capsaicin, ischaemia, nicotine, bradykinin and ouabain. Acta Physiol Scand, 1989, 135: 173-187

Furness JB, Papka RE, Della NG, Costa M, Eskay RL: Substance P-like immunoreactivity in nerves associated with the vascular system of guinea-pigs. Neuroscience 1982, 7: 447-459

Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, De Bigontina P, Vecchiet L: Pain threshold variations in somatic wall tissues as function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dymenorrheic women and men. Pain 1997, 71: 187-197

Guard S, Watson SP: Tachykinin receptor types: classification and membrane signalling mechanism. Neurochem Int 1991, 18: 149-165

Handwerker HO: Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt RF: Neuro- und Sinnesphysiologie. 2. Aufl., Springer Berlin 1995: 249-261

Head H: Studies of Neurology. London, Oxford University Press 1920

Hiedl P, Struppler A, Gessler M: Local analgesia by percutaneous electrical stimulation of sensory nerves. Pain 1979, 7: 129-133

Hille H: Das elektrische Bad. Therapiewoche 1965, 4: 171-178

Hingtgen CM, Vasko MR: Prostacyclin enhances the evoked-release of substance P and calcitonin gene-related peptide from rat sensory neurons. Brain Res 1994, 655 (1-2): 51-60

Hinsey JC, Gasser HS: The component of the dorsal root mediating vasodilatation and Sherrington contracture. Am J Physiol 1930, 92: 679-689

Holzer P: Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. Gen Pharmacol 1998, 30: 5-11

Hunskaar S, Fasmer OB, Hole K: Acetylsalicylic acid, paracetamol and morphine inhibit behavioral responses to intrathecally administered substance P or capsaicin.Life Sci 1985, 37: 1835-1841

Iwamoto I, Tomoe S, Tomioka H, Yoshida S: Leukotrien B4 mediates substance P-induced granulocyte infiltration in mouse skin. J Immunol 1993, 87: 203-207

Jänig W: Biologie und Pathobiologie der Schmerzmechanismen. In: Zenz M, Jurna I (Hrgs.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1993: 15-33

Jancsó N, Jancsó-Gabór A, Szolcsányi J: Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. Br J Pharmacol 1967, 31: 138-151

Jantsch H: Niederfrequenzströme in Diagnostik und Therapie. In: Schmidt KL, Drexel H, Jochheim KA (Hrsg.): Lehrbuch der Physikalischen Medizin und Rehabilitation. 6. Aufl., Gustav Fischer Stuttgart, Jena, New York 1995: 136-157

Johansson D, Virtanen M, Hilliges M: Histaminergic nerves demonstrated in the skin. A new direct mode of neurogenic inflammation. Exp Dermatol 1995, 4 (2): 93-6

Jurna I.: Beeinflussung nozizeptiver Mechanismen auf spinaler Ebene. In: Struppler A, Gessler M (Hrgs.): Schmerzforschung, Schmerzmessung, Brustschmerz. Springer Berlin, Heidelberg, New York 1981: 57-67

Kaufmann MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, Ordway GA: Effect of ischemia on response of group III and IV afferent contraction. J Appl Physiol 57, 1984b: 644-650

Katz B: The relation between force and speed in muscular contraction. J Physiol 1939, 96: 16-24

Kelly M: Constriction pain in muscle. Ischemic or neural? Neurology 1955, 5: 178-181

Kenins P: Electrophysiological and histological studies of vascular permeability after antidromic sensory nerve stimulation.In: Chahl LA, Szolcsany , Lembeck F (Hrsg.) Antidromic vasodilatation and neurogenic inflammation. Akadémiai Kiadó, Budapest 1983: 175-188

Kniffki KD, Mense S, Schmidt RF: Response of group IV afferent units from skeletal muscle to stretch, contraction and chemical stimulation. Exp Brain Res 1978, 31:511-522

Kniffki KD, Mense S, Schmidt RF: Muscle receptors with fine afferent fibers which may evoke circulatory reflexes. Circ Res 1981, 48 : 125-131

Kraft K: Schmerz. In: Krück F (Hrsg.): Pathophysiologie, Pathobiochemie: Physiologische und pathophysiologische Grundlagen Innerer Erkrankungen und der Erkrankungen des Nervensystems. 2. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1994: 749-761

Lautenbacher S, Rollmann GB: Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. Pain 1993, 53: 255-264

Lembeck F.: Pharmakologie dünner Schmerzfasern. In: Struppler A, Gessler M: Schmerzforschung, Schmerzmessung, Brustschmerz. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981: 39-45

Lembeck F, Holzer P: Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilatation and neurogenic plasma extravasation. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1979, 310: 175-183

Lendinger MI, Sjogaard G: Potassium regulation during exercise and recovery. Sports Med 1991, 11: 382-401

Levine JD, Taiwo YO, Collins SD, Tam JK: Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympethetic postganglionic neuron terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. Nature 1986, 323:158-160+

Levine JD, Gooding J, Donatoni P, Borden L, Goetzl EJ: The role of polymorphonuclear leukocytes in hyperalgesia.J Neurosc 1985 , 5: 3025-3029

Lewis T., Pickering G W, Rothschild P: Observations upon muscular pain in intermittant claudication. Heart 1931, 119: 359-389

Lissner S: Pulsoszillographische Messungen mit dem Infrarot-System von Brecht und Boucke nach stabiler Galvanisation. Inauguraldissertation. Medizinische Akademie ”Carl Gustav Carus”, Dresden 1963

Lucey DR, Novak JM, Polonis VR, Liu Y, Gartner S: Characterization of substance P binding to human monocytes/macrophages. Clin Diagn Lab Immunol. 1994; 1: 330-5

Maier C., Gleim M.: Ischämieschmerz. In: Zenz M, Jurna I (Hrgs.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1993: 459-472

Maixner W, Humphrey C: Gender difference in pain and cardiovascular responses to forearm ischemia. Clin J Pain 1993:, 9: 16-25

Manning DC, Raja SN, Meyer RA, Campell JN: Pain and hyperalgesia after intradermal injection of bradykinin in humans. Clin Pharmacol Ther 1991, 50: 721-729

Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Klepstad P, Oye I: A new version of ischemic pain test. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1991, 13: 643-647

McDonald DM, Bowden JJ, Baluk P, Bunnett NW: Neruogenic inflammation. A model for studying efferent actions of sensory nerves. Adv Exp Med Biol 1996, 410: 453-562

McCloskey D I, Mitchell J H: Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. J Physiol 1972, 224: 173-186

Mc Mahon SB, Sykova E, Wall PD, Woolf CJ, Gibson SJ: Neurogenic extravasation and substance P levels are low in muscle as compared to skin in the rat hindlimb. Neurosci Lett 1984, 52: 235-240

Melzack R, Wall PD: Pain mechanism: a new theory. Science 1965, 150: 971-979

Menard MR, Penn AM, Lee JE, Dusik LA, Hall LD: Relative metabolic efficiency of concentric and eccentric exercise determined by 31 P magnetic resonance spectroscopy. Arch Phys Med Rehabil 1991, 72: 976-983
Menkes CJ, Renoux M: Substance P and rheumatic diseases. Rev Prat 1994, 44 (12): 1569-71

Mense S: Nociception from skeletal muscle in relation to clincal muscle pain. Pain 1993, 54: 241-89

Mense S: Elektrophysiologie der muskulären Nozizeptoren bei Ischämie und Sauerstoffmangel. Vasa Suppl 1991, 32 : 553-561

Mense S: Slowly conducting afferent fibers from deep tissue: Neurobiological properties and central nervous actions. Progr Sensory Physiol 1986, 6: 139-143

Mense S: Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamin and prostaglandin E2. Brain Res 1981, 225: 95-105

Mense S: Muscular nociceptors. J Physiol (Paris) 1977; 73: 233-40

Mense S, Meyer H: Different types of slowly conductiong afferent units in cat skeletal muscle and tendon. J. Physiol.363, 1985: 403-417

Mense S, Schmidt RF: Muscle pain: which receptors are responsible for the transmission of noxious stimuli? In: Clifford Rose F (Hrsg): Physiological aspects of clinical neurology. Blackwell, Oxford 1977: 265-278

Mense S, Stahnke M: Responses in muscle afferent fibres of slow conducting velocity to contractions and ischaemia in the cat. J Physiol (Lond) 1983, 342: 383-97

Miles M.P., Clarkson P.M.: Exercise-induced muscle pain, soreness and cramps: J Sports Med Phys Fitness 1994, 34: 203-16

Mills KR, Newham DJ, Edwards RHT: Force, contraction frequency and energy metabolism as interactive determinant s of ischaemic muscle pain. Pain 1982, 14: 149-154

Molina N, Bedran-de-Castro MT, Bedran-de-Castro JC: Sex-related differences in analgesic response to rat tail immersion test. Braz J Med Biol Res 1994, 27: 1669-1672

Mucha C, Zysno EA: Vergleichende Untersuchungen zur analgetischen Wirkung medizinisch-physikalischer Therapieverfahren auf experimentelle ischämische Muskelschmerzen-1.Teil. Z Phys Med Baln Med Klim 1982, 11: 544-577

Mucha C, Zysno EA: Vergleichende Untersuchungen zur analgetischen Wirkung medizinisch-physikalischer Therapieverfahren auf experimentelle ischämische Muskelschmerzen-II.Teil. Z Phys Med Baln Med Klim 1984, 13: 253-259

Nair MP, Schwartz SA: Substance P induces tumor necrosis factor in an ex vivo model system. Cell Immunol 1995, 166: 286-290

Neeck G, Rusch D, Schmidt KL: Über die Hemmung von Erythemen durch Capsaicin. 1. Ein Beitrag zum Entstehungsmechanismus von Hautrötungen durch physikalisch-medizinische Maßnahmen am Beispiel des Hitzeerythems. Z Phys Med Baln Med Klim 1987, 16, 383-388

Newham DJ: The consequence of eccentric contractions and their relationship to delayed onset muscle pain. Eur J Appl Physiol 1988, 57: 707-716

Newham DJ, Jones DA, Tolfree SEJ, Edwards RHT: Skeletal muscle damage: a study of isotope uptake enzyme efflux and pain after stepping exercise. Eur J Appl Physiol 1986, 55: 106-112

Newham DJ, Edwards RHT, Mills KR: Skeletal muscle pain. In: Wall PD, Melzack R: Textbook of pain, 3.Aufl., Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid 1994: 423-440

Ohkubo T, Shibata M, Inoue M, Kaya H, Takahashi H: Regulation of Substance P release mediated via prejunctional histamine H3 receptors. Eur J Pharmacol 1995, 273: 83-88

Park SR, Rodbard S: Effects of load and duration of tension on pain induced by muscular tension. Am J Physiol 1962, 203: 735-738

Patacchini R, Maggi CA: Tachykinin receptors and receptor subtypes. Arch Int Pharmocodyn Ther 1995, 329: 161-84

Pedersen-Bjergaard U, Nielsen LB, Jensen K, Edvinsson L, Jansen I, Olesen J: Calcitonin gene-related peptide, neurokinin A and substance P: effects on nociception and neurogenic inflammation in human skin and temporal muscle. Peptides 1991 12: 333-337

Perretti M, Ahluwalia A, Fluwer RJ, Manzini S: Endogenous tachykinins play a role in IL-1 induced neutrophil accumulation: involvement of NK-1 receptors. Immunology 1993, 80: 7-77

Petersen LJ, Winge K, Brodin E, Skov PS: No release of substance P in capsaicin-induced neurogenic inflammation in intact human skin in vivo: a microdialysis study. Clin Exp Allergy 1997, 27: 957-965

Pratzel HG: Möglichkeiten der transkutanen medikamentösen Therapie in der Physikalischen Therapie bei Muskelschmerzen, Krankenhausarzt 1987, 60: 20-30

Rang HP, Bevan S, Deay A: Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. In: Wall PD, Melzack R (Hrsg): Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1994, 3.Aufl.: 57-78

Rusch D, Ernert E: Galvanisation, galvanisches Erythem und Muskelfunktion.In: Book of Abstracts, XIth Congress of the International Federation of Physical Medicine and Rehabilitation, Dresden 1992: 131-132

Rusch D, Neeck G, Schmidt KL: Galvanisches Erythem und Capsaicin. Z Phys Med Baln Med Klim 1988, 17: 286

Sachs L: Statistische Entscheidungstechnik. In: Angewandte Statistik. 6. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1984: 109-115

Saller R, Bühring M, Alles G, Jahn D, Pirlet K: Durchblutungsmessungen und klinische Pilotstudie zur Therapie der arteriellen Verschlußkrankheit mit galvanischem Strom. Z Phys Med 1982, 1: 46-47

Schepelmann K, Messlinger K, Schaible HG, Schmidt RF: Inflammatory mediators and nociception in the joint: excitation and sensitization of slowly conducting afferent fibres of cat's knee by prostaglandin I2. Neuroscience 1992, 50: 237-247

Schmelz M, Luz O, Averbeck B, Bickel A: Plasmaextravasation and neuropeptide release in human skin as measured by intradermal microdialysis. Neurosci Lett 1997, 230: 117-120

Schmid R, Hammaker L: Hereditary absence of muscle phosphorylase (Mc Ardle's syndrome). N Engl J Med 1961, 264: 223-225
Schmidt RF: Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen. 24. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1990: 234-248

Schnizer W, Magyarosy I, Gall H, Manert W, Kleinschmidt J, Drexel H, Dirnagl K: Die Beeinflussung der peripheren Durchblutung durch Kombination elektrotherapeutischer Stromformen. Z Phys Med 1981, 5: 276-282

Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC: Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. Exp Dermatol 1998 7: 81-96

Segerdahl M, Ekblom A, Sollevi A: The influence of adenosine, ketamine and morphine on experimentally induced ischemic pain in healthy volunteers. Anaesth Analg 1994, 79: 787-791

Senn E, Rusch D: Elektrotherapie. Thieme Stuttgart New York 1990: 1-42

Simons DG: Myofascial pain syndromes of head, neck and low back. In: Dubner R, Gebhart GF, Bond MR (Hrg.): Proceedings of the Vth World Congress on Pain. Pain Res Clin Managment, Elsevier, Amsterdam 1988, 3: 186-200

Sjöström M, Angquist KA, Rais O: Intermittant claudication and muscle fiber fine structure: correlation between clinical and morphological data. Ultrastruct Pathol 1980, 1: 309-326

Stacey MJ: Free nerve endings in skeletal muscle of the cat. J Anat 1969, 105: 231-254

Steen KH, Reeh PW, Anton F, Handwerker HO: Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin in vitro. J Neurosci 1992, 12: 86-95

Sylven C, Jonzon B, Fredholm BB, Kaijser L: Adenosine injection into brachial artery produces ischaemia-like pain or discomfort in the forearm. Cardiovasc Res 1988, 22: 674-678

Terano T, Salmon JA, Higgs GA, Moncada S: Eicosapentaenoic acid as a modulator of inflammation. Effect on prostaglandin and leukotriene synthesis. Biochem Pharmacol 1986, 35: 779-85

Trang LE, Granström E, Lövgren O: Levels of prostaglandins F2 alpha and thromboxane B2 in joint fluid in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1977, 6: 151-154

Wagner J: Vergleichende Untersuchung zur analgetischen Wirkung einer Gleichstrombehandlung mit unterschiedlicher Polung auf den experimentell erzeugten, ischämischen Muskelschmerz beim Menschen. Medizinische Dissertation, Justus-Liebig-Universität, Gießen 1995

Walsh DT, Weg VB, Williams TJ, Nourshargh S: Substance P-induced inflammatory responses in guines-pig skin: The effect of specific NK1 receptor antagonists and the role of endogenous mediators. Brit J Pharmacol 1990, 114: 1343-1350

Wilcox GL: Excitatory neurotransmitters and pain. In: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ (Hrsg.): Proceedings of the VIth World Congress on Pain. Pain Research and Clinical Management, Elsevier, Amsterdam 1991, 4: 97-117

Willer JC, Roby A, Le Bars D: Psychphysiological and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic neuroceptive stimuli. Brain 1984, 107: 1095-1112

Willis WD: Control of nociceptive transmission in the spinal cord. Springer Berlin 1982

Wilsoncroft P, Euzger H, Brain SD: Effect of neurokinin-1 (NK_1) receptor antagonist on oedema formation induced by tachykinins, carageenin and an allergic response in guinea-pig skin. Neuropeptides 1994, 26: 405-411

Wolcott LE, Wheeler PC, Hardwicke HM: Accelerated healing of skin ulcera by electrotherapy, preliminary results. South Med J 1969, 62: 795-801

Woolf CJ: Phenotypic modification of primary sensory neurons: the role of nerv growth factor in the production of persitent pain. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996, 351: 441-448

Zimmermann, M: Physiologische Grundlagen des Schmerzes und der Schmerztherapie. In: Zenz M, Jurna I (Hrgs.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1993: 3-13

Zimmermann M: Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In: Zimmermann M, Handwerker HO (Hrsg.): Schmerz-Konzepte und ärztliches Handeln, Springer Berlin 1984: 1-43

Zimmermann M, Seemann H : Der Schmerz. Springer Berlin, Heidelberg 1986: 1-37

Zysno EA, Rusch D: Erfolg der Niederfrequenztherapie im IR-Thermogramm. 78. Kongr. D. Ges. Phys. Med., Würzburg 1973

7. Anhang

Proband	Alter	Geschl.	Pille	Strom	ITT 1	ITT 2	HF 1A	HF 1B	HF 2A	HF 2B	sys 1A	sys 1B	sys 2A	sys 2B	dia 1A	dia 1B	dia 2A	dia 2B	MAD 1A	MAD 1B	MAD 2A	MAD 2B
1	26	1	0	8	929	866	63	78	63	86	139	184	131	178	72	104	82	104	88	137	105	146
2	25	1	0	7	906	806	57	80	65	76	120	156	108	143	73	91	60	87	90	125	78	122
3	22	1	0	6,4	634	966	86	105	93	110	136	166	137	168	81	89	74	104	101	124	99	123
4	25	1	0	8	811	967	65	72	63	72	123	162	123	158	72	102	75	95	86	123	91	117
5	26	1	0	8	729	1027	50	46	46	43	113	137	110	136	63	87	60	93	82	107	75	108
6	45	1	0	8	669	613	65	83	59	66	136	165	110	142	88	103	69	88	105	126	84	106
7	34	1	0	8	906	672	75	80	63	72	146	173	129	162	78	99	73	84	104	124	93	127
8	25	1	0	8	801	907	75	70	73	75	123	136	121	147	59	78	64	89	85	103	91	110
9	25	1	0	7	694	914	76	79	63	72	127	154	126	162	69	103	76	99	91	126	95	123
10	28	1	0	7	619	674	79	96	78	91	152	151	128	151	85	92	72	87	108	113	91	112
11	34	1	0	7,2	727	794	72	74	78	89	126	137	105	146	77	86	66	96	93	111	80	117
12	25	2	1	7,8	394	620	58	67	60	83	131	146	117	137	79	110	72	101	99	124	92	115
13	25	2	1	8	748	794	67	85	63	82	114	158	109	142	75	104	71	92	88	124	88	109
14	29	2	1	7,2	684	1110	78	83	70	84	162	176	146	169	84	105	73	96	111	126	96	126
15	26	2	1	6,2	443	573	68	66	64	77	113	139	117	155	74	73	71	104	91	92	91	123
16	25	2	1	6,3	747	732	55	60	48	74	114	145	103	134	75	88	61	91	90	107	80	114
17	25	2	1	7,8	676	924	89	96	92	110	151	149	131	146	90	91	72	87	118	116	93	111
18	24	2	1	7	446	561	74	86	73	65	109	115	112	136	66	77	73	69	78	95	91	96
19	27	2	1	7,2	565	548	68	84	74	87	111	137	110	113	60	79	60	76	84	104	80	88
20	24	2	0	6,2	572	606	70	76	66	78	99	133	114	131	62	84	70	84	78	107	90	98
21	24	2	0	8	857	907	64	68	73	72	117	126	109	134	72	83	64	83	87	101	82	103
22	25	2	0	8	732	692	55	70	79	73	105	134	103	129	66	85	61	81	80	99	82	97
23	24	2	0	8	856	734	91	119	92	110	143	166	155	158	90	95	97	105	109	104	121	127
24	25	2	0	8	751	750	61	59	49	50	106	132	102	137	67	80	53	84	80	102	67	111
25	39	2	0	8	614	439	70	69	63	80	107	144	95	156	68	93	60	98	87	111	72	115
26	28	2	0	8	496	602	71	93	72	92	104	131	98	134	67	87	59	92	77	107	77	107

Tab. 16: Ermittelte Meßwerte aller 26 Probanden in Versuch 1 und 2, die zur statistischen Auswertung herangezogen wurden.

Geschl.=Geschlecht (1=männlich, 2=weiblich); Strom=Ausgangsstromstärke in Versuch 1 [mA]; ITT=maximale Ischämietoleranzzeit [s]; sys=systolischer Blutdruck [mmHg], dia=diastolischer Blutdruck [mmHg]; MAD=mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]; A=letzter Meßwert vor Beginn der Ischämie; B=letzter Meßwert vor Ende der Ischämie

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Stephanie Fietz, geb. Rubusch
Geburtsdatum:	22. April 1969
Geburtsort:	Kassel
Familienstand:	verheiratet
	mit Dr. med. Thomas Fietz
Kinder:	Tochter Charlotte (*15.10.1999)
Nationalität:	deutsch
Konfession:	evangelisch

Schule:

1976 - 1980	Grundschule Heringen
1980 - 1982	Förderstufe der Gesamtschule Heringen
1982 - 1989	Gymnasium der Gesamtschule Heringen
Juni 1989	Abitur

Studium:

Okt. 1989	Beginn des Medizinstudiums an der Justus-Liebig-Universität Gießen
Aug 1991	Ärztliche Vorprüfung
Aug 1992	Erste Ärztliche Prüfung
April 1995	Zweite Ärztliche Prüfung
Mai - Aug. 1995	Wahlfach Rheumatologie in der Klinik für Rheumatologie, Physikalische Medizin und Balneologie in Bad Nauheim unter Prof. Dr. K.L. Schmidt
Aug. - Dez. 1995	Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Bad Hersfeld unter Priv.-Doz. Dr. Paliege
Jan. - Mai 1996	Verletzungsbedingte Unterbrechung des Praktischen Jahres

Mai – Sept.1996	Allgemein- und Unfallchirurgie an der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock unter Prof. Dr. U.T. Hopt
Okt 1996	Dritte Ärztliche Prüfung

Weiterbildungszeit:

01.02.1997-31.07.1998	Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Innere Medizin unter Chefarzt Dr. H. Palowski, St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin-Mitte
01.10.1998-29.02.1999	Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Hellersdorf, ö.B. Kaulsdorf unter Chefarzt Dr. Rolle
01.03.1999-31.10.2000	Schwangerschaft, Geburt unserer Tochter und Erziehungsurlaub
Seit 01.11.2000	Weiterbildungsassistentin in der chirurgischen Praxis Dr. M. Mahjoub, Berlin

9. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. G. Neeck für die Überlassung des Themas, die Organisation der Versuchsdurchführung und die geduldige und persönliche Betreuung, die er mir trotz seiner Belastung in der Klinik entgegenbrachte.

Herrn Prof. Dr. med. K.–L. Schmidt danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik die experimentellen Versuche durchführen zu können.

Mein Dank gilt auch Herrn W. Pabst aus dem Institut für Informatik und biomedizinische Statistik für die statistische Betreuung und Auswertung des umfangreichen Datenmaterials.

Herrn Dr. rer.-.nat. D. Rusch danke ich für seine Anregungen und Hilfestellung während der Erstellung dieser Arbeit.

Nicht unerwähnt bleiben sollen alle Versuchspersonen, ohne deren Mithilfe und Ausdauer diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Frau Martina Bruno, in der ich immer wieder kollegiale Unterstützung und freundschaftliche Aufmunterung fand.