

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
des Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen)

Akute Effekte einer „open/hidden“ Placebo-Intervention auf Koronargefäße

Hannah Xenia Blättler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin

der Technischen Universität München

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen

2. Priv.- Doz. Dr. Ch. A. Kolb

Die Dissertation wurde am 27.10.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.05.2012 angenommen.

INHALT

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Allgemeine Einführung	3
1.2 Placeboeffekte in der Medizin	4
1.2.1 Placeobegriff.....	4
1.2.2 Placeboeffekte in placebokontrollierten klinischen Studien.....	5
1.2.3 Nachgewiesene Wirkungen von Placebos.....	5
1.2.3.1 Schmerzen.....	5
1.2.3.2 Depressive Störungen.....	7
1.2.3.3 Morbus Parkinson.....	8
1.2.3.4 Kardiologische Erkrankungen.....	9
1.3 Psychophysiologische Erklärungsmechanismen für den Placeboeffekt	9
1.3.1 Klassische Konditionierung.....	10
1.3.2 Erwartung.....	12
1.4 Einflüsse auf „Placeboeffekte“ in klinischen Studien	13
1.4.1 Spontanverlauf.....	13
1.4.2 Regression zur Mitte.....	14
1.4.3 Hawthorne-Effekt.....	14
1.4.4 Weitere Einflussfaktoren.....	14
1.5 Noceboeffekt	15
1.6 Einflussfaktoren auf die Perfusion gesunder KoronargefäÙe	16
1.6.1 Physikalische Effekte.....	16
1.6.2 Neurohumorale Effekte.....	17
1.6.2.1 Sympathikus.....	17
1.6.2.2 Parasympathikus.....	17
1.6.3 Effekte durch Autoregulation.....	18
1.6.3.1 Myogene Regulation.....	18
1.6.3.2 Metabolische Regulation.....	18
1.6.3.3 Endotheliale Regulation.....	19
1.6.4 Akute psychosoziale Effekte.....	21
1.6.5 Effekte durch Nitroglycerin.....	22
1.7 Koronare Herzkrankheit	23
1.7.1 Atherosklerose.....	23
1.7.1.1 Stenosierende Plaque.....	24

1.7.1.2	Nicht stenosierende Plaque.....	25
1.7.2	Diagnostik von Koronarstenosen.....	25
1.7.2.1	Qualitative Beurteilung von Koronarstenosen	26
1.7.2.2	Quantitative Beurteilung von Koronarstenosen.....	27
1.7.3	Einflussfaktoren auf die Perfusion atherosklerotisch veränderter Koronargefäße.....	28
1.7.3.1	Effekte von Acetylcholin	28
1.7.3.2	Akute psychosoziale Effekte	29
1.8	Einfluss chronischer psychosozialer Stressoren auf kardiale Funktionen.....	30
1.8.1	Chronische psychische Belastungen.....	30
1.8.2	Depressivität.....	31
2	ANSATZ UND ZIELSETZUNG.....	34
3	METHODEN.....	36
3.1	Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission.....	36
3.2	Studiendesign.....	36
3.3	Studienpatienten	37
3.3.1	Einschlusskriterien.....	37
3.3.2	Ausschlusskriterien.....	37
3.4	Randomisierung und Verblindung.....	38
3.5	Versuchsablauf.....	39
3.5.1	Die Studienmedikation	40
3.5.2	Durchführung des Versuchs im Herzkatheterlabor	40
3.5.3	Durchführung der verbalen Suggestion.....	41
3.6	Zielparameter.....	41
3.6.1	Primäre Zielparameter	42
3.6.2	Sekundäre Zielparameter	43
3.6.2.1	Intraarterielle Blutdruck- und Herzfrequenzmessung.....	43
3.6.2.2	Einschätzung der Brustschmerzen und der aktuellen Belastung.....	44
3.7	Dokumentation möglicher Einflussfaktoren	44
3.7.1	Erfassung psychischer Beschwerden mittels Fragebögen	44
3.7.2	State-Trait-Angstinventar	44
3.7.3	Patient-Health-Questionnaire	45
3.7.4	Befragung zur früheren Einnahme nitrathaltiger Pharmaka	45
3.8	Medizinische Basisdokumentation	46
3.9	Statistik	46
3.9.1	Fallzahl.....	47
3.9.2	Statistische Analyse	47

4	ERGEBNISSE	49
4.1	Patienten	49
4.1.1	Protokollverletzungen	49
4.1.2	Vergleichbarkeit der Gruppen	50
4.1.2.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen	50
4.1.2.2	Medikamenteneinnahme	51
4.1.2.3	Quantitative Koronarangiographie	52
4.1.2.4	Hämodynamische Parameter	52
4.1.2.5	Intensität der Brustschmerzen und der aktuellen Belastung	53
4.1.2.6	Psychische Veränderungen	53
4.2	Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie	55
4.3	Ergebnisse der hämodynamischen Messungen	56
4.4	Ergebnisse der Befragung nach Brustschmerzen und aktueller Belastung	57
4.5	Einflussfaktoren auf die Zielparameter	58
4.5.1	Geschlecht	59
4.5.2	Alter	59
4.5.3	Nitratvorerfahrung	60
4.5.4	Koronare Herzkrankheit	61
4.5.5	Somatisierungssyndrom	62
4.5.6	Zustandsangst	63
5	DISKUSSION	65
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	65
5.1.1	Primäre Endpunkte	65
5.1.2	Sekundäre Endpunkte	65
5.1.3	Ergebnisse der Subgruppenanalyse	65
5.2	Methodische Diskussion	66
5.2.1	Methodik der Studie	66
5.2.2	Mögliche Einflussfaktoren der Methodik auf den Suggestionseffekt	68
5.2.2.1	Anzahl der Studienpatienten	69
5.2.2.2	Alter der Studienpatienten	69
5.2.2.3	Dosierung der Studienmedikation	71
5.2.2.4	Suggestion	72
5.2.2.5	Messzeitpunkt	73
5.3	Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse	74
5.4	Ausblick	76

6	ZUSAMMENFASSUNG	79
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	81
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	94
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	95
10	DANKSAGUNG.....	96
11	ANHANG.....	97

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	<u>A</u> rterie
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (englisch: <u>a</u> ngiotensin- <u>c</u> onverting <u>e</u> nzyme)
ACh	<u>A</u> cetyl <u>ch</u> olin
ACTH	<u>A</u> drenokortikotropes Hormon (englisch: <u>a</u> drenocorticotropic <u>h</u> ormone)
ATP	<u>A</u> denosin <u>t</u> riphosphat
β -Blocker	β-Adreno-Rezeptorantagonist
CCK	<u>C</u> holecystokenin
CO ₂	Kohlenstoffdioxid (englisch: <u>c</u> arbon <u>d</u> ioxide)
CRP	<u>C</u> -reaktives <u>P</u> rotein
CS	konditionierter Stimulus (englisch: <u>c</u> onditioned <u>s</u> timulus)
DS	<u>D</u> iameter <u>S</u> tenose
EDHF	Endotheliale hyperpolarisierende Faktoren (englisch: <u>e</u> ndothelium- <u>d</u> erived <u>h</u> yperpolarizing <u>f</u> actors)
EKG	<u>E</u> lektro <u>k</u> ardiogramm
ET	Endothelin
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (englisch: <u>h</u> ypothalamic- <u>p</u> ituitary- <u>a</u> drenocortical-axis)
K _{ATP} -Kanal	<u>A</u> denosin <u>t</u> riphosphat-abhängiger <u>K</u> aliumkanal
KG	<u>K</u> ontrollgruppe
KHK	<u>K</u> oronare <u>H</u> erz <u>k</u> rankheit
LAD	Ramus interventricularis anterior (englisch: <u>l</u> eft <u>a</u> nterior <u>d</u> escending)
MLD	<u>m</u> inimaler <u>L</u> umend <u>u</u> rchmesser
MTA	<u>M</u> edizinisch- <u>t</u> echnische- <u>A</u> ssistentin

NO	Stickstoffmonoxid (englisch: <u>n</u> itric <u>o</u> xide)
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt (englisch: <u>n</u> on- <u>S</u> T- <u>e</u> levation <u>m</u> ycardial <u>i</u> nfarction)
NV	<u>N</u> itratyorerfahrung
PCI	Perkutane koronare Intervention (englisch: <u>p</u> ercutaneous <u>c</u> oronary <u>i</u> ntervention)
PGI ₂	Prostacyclin (<u>P</u> rostaglandin <u>I</u> 2)
PHQ	Patienten Gesundheitsfragebogen (englisch: <u>P</u> atient <u>H</u> ealth <u>Q</u> uestionnaire)
QCA	Quantitative Koronarangiographie (englisch: <u>q</u> uantitative <u>c</u> oronary <u>a</u> ngiography)
RD	<u>R</u> eferenz <u>d</u> urchmesser
RR diast	diastolischer Blutdruck
RR syst	systolischer Blutdruck
SG	<u>S</u> uggestionsgruppe
SoSyn	<u>S</u> omatisierungssy <u>n</u> drom
STAI	State-Trait-Angstinventar (englisch: <u>S</u> tate- <u>T</u> rait- <u>A</u> nxiety- <u>I</u> nventory)
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (englisch: <u>S</u> T- <u>e</u> levation <u>m</u> ycardial <u>i</u> nfarction)
US	unkonditionierter Stimulus (englisch: <u>u</u> nconditioned <u>s</u> timulus)
Z. n.	Zustand nach

1 EINLEITUNG

1.1 ALLGEMEINE EINFÜHRUNG

In den 50er Jahren versuchten einige Chirurgen durch ein spezielles operatives Verfahren, bei dem die Arteria (A.) mammaria interna ligiert wurde, die Koronare Herzkrankheit (KHK) zu behandeln. Diese glaubten, dass sich durch eine Ligatur der A. mammaria interna der Blutfluss in Kollateralgefäßen proximal der Verschlussstelle verstärkt und somit auch die Durchblutung des Herzens verbessert werden könnte (de Craen, Kaptchuk et al. 1999). Es gab jedoch Skeptiker, die die Wirksamkeit dieser Methode anzweifelten. Aus diesem Grund wurde im Jahr 1959 von einigen Forschern eine Studie durchgeführt in der zwei Gruppen von koronarkranken Patienten mit starker Angina pectoris verglichen wurden. In der einen Gruppe wurde die A. mammaria interna unterbunden. In der anderen Gruppe wurde zwar der Brustkorb eröffnet und die Arterie freipräpariert, sie wurde jedoch nicht verschlossen. Patienten und das Stationspersonal waren hinsichtlich der Interventionen verblindet. Nach erfolgter Operation beziehungsweise Scheinoperation ging es in beiden Gruppen etwa gleich vielen Patienten erheblich besser (Cobb, Thomas et al. 1959). Dieses Ergebnis zeigt, dass der Glaube an den Erfolg der Operation zu einer Symptombesserung führte und die alleinige Operation keinen Vorteil für die Patienten erbrachte. Ähnliche Beobachtungen konnten in zahlreichen anderen Studien, in denen Patienten einen positiven Effekt durch eine Therapie erwarteten, jedoch lediglich eine Scheinbehandlung bekamen, gemacht werden (Benedetti, Mayberg et al. 2005; Enck, Zipfel et al. 2009; Meissner und Ziep 2011).

Aufgrund dieser und vergleichbarer Erkenntnisse stellt sich sowohl bei der Einführung neuer Therapien als auch bei der Beurteilung bereits anerkannter medizinischer Behandlungen die Frage, ob die Therapie alleine, oder schon die Erwartung einer Wirkung, zu einer Besserung beziehungsweise Heilung führt. Mit diesem Phänomen, das als Placeboeffekt bezeichnet wird, befasst sich die vorliegende Studie. Der spezifische Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Untersuchung des Placeboeffekt-Anteils auf den Diameter der Koronargefäße und somit die Durchblutung des Herzens.

1.2 PLACEBOEFFEKTE IN DER MEDIZIN

Im folgenden Kapitel werden die Begriffe „Placebo“ und „Placeboeffekt“ definiert.

1.2.1 PLACEBOBEGRIFF

Der Begriff „placebo“ (lateinisch: es möge nutzen) als medizinischer Fachterminus findet sich schon in der Literatur des 17. Jahrhunderts. Mit dem Wort Placebo bezeichnete man bereits damals pharmakologisch wirkungslose Substanzen oder Scheinmedikamente, bei deren Verabreichung Symptombesserungen auftreten, die sich nicht durch einen Wirkstoff erklären lassen können (Enck, Zipfel et al. 2009).

Sucht man heute eine genaue Definition für das Placebo oder den Placeboeffekt so finden sich zahlreiche. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die häufig zitierte Definition von Shapiro und Morris. Demnach ist ein Placebo jene Therapie oder jener Teil einer Therapie, der wegen vermuteter spezifischer Wirkungen angewandt wird, aber objektiv bei der vorliegenden Erkrankung ohne eigenständige Wirksamkeit ist oder auch jene Therapie, die bewusst zur Erzielung eines unspezifischen psychologischen oder physiologischen Effekts angewandt wird (Shapiro und Morris 1978).

In Studien, die sich mit dem Placeboeffekt beschäftigen, konnte gezeigt werden, dass dieser ein echtes messbares Korrelat einer neurobiologischen Reaktion des Organismus darstellt und damit einen Einfluss auf den Heilungsprozess nehmen kann (Meissner, Kohls et al. 2011). Eingeläutet wurde die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Placeboeffekt 1955 durch die Publikation von Henry Beecher „The powerful placebo“. In dieser Arbeit berichtet Beecher über Ergebnisse seiner klinischen Untersuchungen mit Patienten, die unter schweren postoperativen Schmerzen litten. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde einem Teil der Patienten das starke Analgetikum Morphin oral verabreicht, wohingegen die anderen Patienten lediglich ein Placebo erhielten. Dabei erzielte nicht nur das Morphin, sondern auch das Placebo eine starke analgetische Wirkung (Beecher 1955).

1.2.2 PLACEBOEFFEKTE IN PLACEBOKONTROLLIERTEN KLINISCHEN STUDIEN

Gibt man in der medizinischen Fachdatenbank MEDLINE das Wort „placebo“ als Suchbegriff ein, so erzielt man mehr als 148 000 Ergebnisse¹. Dies liegt vor allem daran, dass Placebos heutzutage in vielen klinischen Untersuchungen, den sogenannten placebokontrollierten Studien, eingesetzt werden um die Wirksamkeit von medizinischen Handlungen zu überprüfen. Placebokontrollierte Studien sind der Goldstandard evidenzbasierter Medizin und sind typischerweise randomisiert und doppelblind. Dazu werden Patienten, die alle unter denselben Symptomen oder derselben Erkrankung leiden, in zwei verschiedene Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhält das echte Medikament, das sogenannte Verum, und die andere Gruppe erhält das Placebo (Meissner, Kohls et al. 2011). Dabei wissen jedoch weder der Arzt beziehungsweise Prüfer noch der Patient, ob gerade das Verum oder das Placebo verabreicht wurde (sogenannte doppelte Verblindung). Durch dieses Verfahren soll eine subjektive Voreingenommenheit von vornherein ausgeschaltet werden (Oeltjenbruns und Schafer 2008). Ziel dieser Studien ist es, die Wirkung eines Medikaments gegen die Wirkung des Placebos zu testen. Dabei steht der Placeboeffekt nicht im eigentlichen Fokus des Interesses, sondern dient lediglich als Kontrolle für die Spezifität des Effektes einer bestimmten Behandlung.

1.2.3 NACHGEWIESENE WIRKUNGEN VON PLACEBOS

Die neurobiologischen Mechanismen, die dem Placeboeffekt zugrunde liegen, wurden bisher vor allem in der Schmerzforschung, bei depressiven Störungen und der Parkinson-Erkrankung untersucht. Es gibt jedoch mittlerweile auch Arbeiten zur Wirksamkeit von Placebos bei kardiologischen Erkrankungen.

1.2.3.1 SCHMERZEN

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass die Schmerzwahrnehmung durch die Gabe von Placebos deutlich reduziert werden kann (Benedetti, Mayberg et al. 2005; Benedetti, Lanotte et al. 2007; Oeltjenbruns und Schafer 2008). Die zugrundeliegenden Mechanismen werden hier anhand einiger Beispiele vorgestellt.

¹ Medline-Recherche (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) , Suchwort: „placebo“, Stand: 26.08.2011

In einer im Jahr 1996 veröffentlichten Studie von Benedetti wurde bei freiwilligen Probanden eine schmerzhafte Blutleere des Unterarms erzeugt. Das unter Hinweis auf ein starkes Schmerzmittel intravenös verabreichte Placebo (isotone Kochsalzlösung) führte bei Placeborespondern zu einer fast 50 prozentigen Schmerzreduktion. Die versteckte intravenöse Gabe des Opioidantagonisten Naloxon konnte diese placebobedingte Schmerzreduktion wieder aufheben. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass durch das Placebo ein opioidvermittelter Effekt im Zentralnervensystem stattfindet (Benedetti 1996). Benedetti und Kollegen injizierten in einer weiteren Untersuchung Patienten zwei Stunden nach einer posterolateralen Thorakotomie den Cholecystokeninantagonisten Proglumid. Einer Gruppe der Patienten wurde berichtet, es würde sich dabei um ein potentes Schmerzmittel handeln, während der anderen Gruppe die Substanz verdeckt beziehungsweise unbemerkt verabreicht wurde. Die verdeckte Gabe von Proglumid konnte die Schmerzintensität der Patienten nicht vermindern, wohingegen die offene Gabe eine deutliche Schmerzreduktion zur Folge hatte. Cholecystokenin (CCK) ist ein körpereigenes Zytokin mit einer antiopioiden Wirkung. Die Beobachtungen von Benedetti und Kollegen zeigen, dass der CCK-Antagonist Proglumid für sich allein keine analgetische Wirkung hat. Wird Proglumid allerdings offen als angebliches Schmerzmittel verabreicht, so kann es eine Analgesie hervorrufen. Dies unterstützt die Annahme, dass Placebos eine erhöhte Freisetzung von körpereigenen Opioiden zur Folge haben können (Benedetti, Amanzio et al. 1995).

Petrovic und Kollegen setzten ihre Probanden einem Hitzeschmerz am Handrücken aus. Anschließend reduzierte die intravenöse Gabe von Remifentanyl (starkes Opioid) in gleicher Weise die Schmerzintensität wie das Placebo (isotone Kochsalzlösung). Des Weiteren wurden in beiden Gruppen dieselben Hirnareale, wie zum Beispiel das Cingulum und der Hirnstamm, aktiviert. Diese Hirnareale spielen eine zentrale Rolle bei der Schmerzverarbeitung. Die Ähnlichkeit in der Aktivierung schmerzrelevanter Hirnareale zwischen Placebo- und Opioidinjektion ist ein weiterer Hinweis dafür, dass die erwartungsinduzierte Placeboanalgesie möglicherweise durch die Aktivierung körpereigener Opioidsysteme vermittelt wird (Petrovic, Kalso et al. 2002).

Eine andere Arbeitsgruppe stellte mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie die Veränderung der neuronalen Aktivität im Gehirn von Patienten dar. Diese wurden einem Hitzeschmerz ausgesetzt und erhielten anschließend ein Placebo mit der Information, dieses würde eine

schmerzreduzierende Wirkung haben. Die Hirnaktivität im rostralen anterioren Cingulum, dem Thalamus und der Insel nahm durch die Placebogabe deutlich ab. Diese Regionen spielen eine entscheidende Rolle bei der Schmerzverarbeitung und haben eine hohe Dichte an μ -Opioidrezeptoren (Wager, Rilling et al. 2004).

Neben dem Einfluss von Placebos auf die Schmerzregulation konnten auch Wirkungen in Bezug auf andere Organsysteme beobachtet werden. So führte die Placebogabe bei Schmerzen zu einer Atemdepression, was eine typische Nebenwirkung von Opioiden ist (Benedetti, Mayberg et al. 2005). In einer anderen Untersuchung zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der schmerzlindernden Wirkung des Placebos und einer Bradykardisierung (Pollo, Vighetti et al. 2003).

Allein an diesen Ergebnissen aus der Schmerzforschung lässt sich erkennen, dass eine Placeboantwort keine unkontrollierte, unspezifische Reaktion ist, sondern dass das Placebo Einfluss auf verschiedene Organsysteme hat und dass dieser Effekt dem erwarteten Effekt durch das Verum sehr ähnlich sein kann (Benedetti, Amanzio et al. 1999).

Neben den opioidabhängigen Mechanismen der placeboinduzierten Schmerzreduktion gibt es nicht-opioidabhängige Mechanismen (Benedetti, Mayberg et al. 2005) auf die in dieser Arbeit jedoch nicht eingegangen wird.

1.2.3.2 DEPRESSIVE STÖRUNGEN

Laut internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) sind die Leitsymptome depressiver Störungen unter anderem Niedergeschlagenheit, Freudlosigkeit, Interessenlosigkeit und erhöhte Ermüdbarkeit (WHO 2010). Bei der Behandlung depressiver Störungen stehen neben psychotherapeutischen Verfahren auch Medikamente (sogenannte Antidepressiva) zur Verfügung (Schöpf 2006). Die Effektivität zahlreicher Antidepressiva wurde in placebokontrollierten klinischen Studien getestet (Benedetti, Mayberg et al. 2005). In diesen Studien ließ sich oft nur ein geringer Vorteil des Verums gegenüber dem Placebo beobachten. Metaanalysen zur Wirkung von antidepressiven Medikamenten bei Patienten mit einer majoren Depression konnten sogar eine mittlere Responderrate in der Placebogruppe von 29,7 Prozent zeigen (Walsh, Seidman et al. 2002). Auch andere Metaanalysen kamen zu dem Ergebnis, dass es den Patienten sowohl mit einem Antidepressivum als auch mit einem Placebo besser ging und der

Unterschied zwischen beiden Therapien nur sehr geringfügig ist (Kirsch, Deacon et al. 2008; Brunoni, Lopes et al. 2009). Neben den hier erwähnten Leitsymptomen der Depression, ist auch die Hoffnungslosigkeit ein sehr häufiges Symptom dieser Erkrankung. Einer der zugrundeliegenden Mechanismen bei der Wirkung von Placebos ist die Erzeugung von Hoffnung auf eine baldige Besserung. In dieser Tatsache sehen Kirsch und Kollegen einen möglichen Grund dafür, dass es bei der medikamentösen Therapie der Depression so hohe Placeboresponderraten gibt (Kirsch 2008). Auch die Schwere der Depression spielt möglicherweise eine Rolle im Hinblick darauf, ob das Verum einen Nutzensvorteil gegenüber dem Placebo aufweist. In einer Arbeit von 2008 konnte nachgewiesen werden, dass Placebos vor allem bei den leichten und mittelgradigen Formen der Depression eine hohe Wirkung erzielen können, wohingegen bei schweren Depressionen Antidepressiva eine höhere Effektivität im Vergleich zum Placebo zeigten (Kirsch, Deacon et al. 2008).

1.2.3.3 MORBUS PARKINSON

Morbus Parkinson ist eine Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems. Sie ist gekennzeichnet durch den Untergang von Nervenzellen in der Substantia nigra im Mittelhirn, der mit einer verminderten Produktion des Neurotransmitters Dopamin einhergeht. Die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson sind Rigor, Tremor, Bradykinese und eine posturale Instabilität. Wie schon an anderer Stelle angeführt, können Placebos einen Einfluss auf verschiedene Organsysteme unseres Körpers haben. Bei Schmerzen kann zum Beispiel das Opioidsystem durch ein Placebo aktiviert werden. In ähnlicher Weise kann bei Patienten, die unter Morbus Parkinson leiden, durch die Gabe von Placebos das Dopaminsystem beeinflusst werden. De la Fuente Fernandez und Kollegen untersuchten 2001 mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie den Mechanismus der endogenen Dopaminausschüttung. In dieser Studie wurde bei Parkinsonpatienten durch die Gabe eines Placebos, das die motorische Leistung der Patienten verbessern sollte, die Dopaminausschüttung im Striatum aktiviert (de la Fuente-Fernandez, Ruth et al. 2001). Eine andere Untersuchung konnte zeigen, dass die Effektivität der sogenannten *Deep-brain-stimulation*, eine Therapieform der Parkinsonerkrankung, bei der Elektroden in subthalamische Kerngebiete implantiert werden, deutlich von der Erwartung der Patienten abhing. Patienten, denen eine Verbesserung ihrer motorischen Leistungen versprochen wurde, profitierten von der Stimulation wesentlich mehr, als Patienten,

denen zuvor das Gegenteil vorausgesagt wurde (Pollo, Torre et al. 2002). Benedetti und Kollegen leiteten in einer Versuchsreihe mit wachen Parkinsonpatienten, denen zuvor Elektroden zur *Deep-brain-stimulation* implantiert worden waren, die elektrische Aktivität von Einzelnervenzellen ab. Dabei konnte nach Placebogabe eine Verminderung der pathologisch erhöhten Entladungsfrequenz der Nervenzellen nachgewiesen werden, die ebenfalls mit einer Verbesserung motorischer Funktionen einherging (Benedetti, Colloca et al. 2004).

1.2.3.4 KARDIOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Mittlerweile gibt es zahlreiche randomisierte placebokontrollierte Studien, die Hinweise auf Placeboeffekte bei kardiologischen Erkrankungen liefern. So konnten zum Beispiel in Untersuchungen mit Herzschrittmacher-Patienten deutliche Verbesserungen in den Placebogruppen beobachtet werden. Patienten, die an vasovagalen Synkopen litten, wurde ein Schrittmacher implantiert, der entweder an- oder ausgeschaltet war. Dabei brachte der angeschaltete Schrittmacher gegenüber dem ausgeschalteten Schrittmacher keinen Vorteil für die Patienten (Connolly, Sheldon et al. 2003). Auch der β -Adrenorezeptorantagonist Metoprolol hatte keine höhere Effektivität als eine orale Placebomedikation bei der Prävention von vasovagalen Synkopen (Sheldon, Connolly et al. 2006). Placebointerventionen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbesserten die Auswurffraktion und führten zu einer Verringerung des enddiastolischen ventrikulären Diameters (Krum, Ashton et al. 2007).

Ob diese Verbesserungen in den Placebogruppen allein dem Placeboeffekt zuzuschreiben sind oder auch andere Ursachen haben, kann ohne den Vergleich mit unbehandelten Kontrollgruppen nicht festgestellt werden. Die Studien liefern jedoch erste Hinweise darauf, dass sowohl subjektive Parameter (Angina pectoris) als auch objektive Parameter (linksventrikuläre Pumpfunktion) durch Placebointerventionen positiv beeinflusst werden können.

1.3 PSYCHOPHYSIOLOGISCHE ERKLÄRUNGSMECHANISMEN FÜR DEN PLACEBOEFFEKT

Die Placeboantwort ist eine komplexe psychophysiologische Reaktion, wobei bisher noch keine umfassende Theorie existiert, die die Placeboantwort in ihrer Gesamtheit

erklären kann. Zwei vorherrschende Theorien für Placeboantworten sind klassische Konditionierung und Erwartung (Oeltjenbruns und Schafer 2008) .

1.3.1 KLASSISCHE KONDITIONIERUNG

Die klassische Konditionierung ist eine Lerntheorie, die auf den russischen Physiologen Iwan Pawlow zurückgeführt wird. Dieser kündigte bei seinen Versuchshunden die Gabe von Futter mit einem Glockenton an. Nach einigen Wiederholungen konnte er nicht nur durch den Anblick des Futters eine Speichelsekretion bei seinen Hunden beobachten, sondern auch schon bei dem alleinigen Hören des Glockentons. Damit konnte Pawlow zeigen, dass ein beliebiger Reiz (hier der Glockenton) durch Kopplung an einen sogenannten unkonditionierten Stimulus (hier der Anblick von Futter), der eine unkonditionierte Reaktion (hier die Speichelsekretion) nach sich zieht, zu einem konditionierten Stimulus (hier der Glockenton) werden kann und eine konditionierte Reaktion (hier die Speichelsekretion) hervorruft. Die klassische Konditionierung ist also eine Form des Lernens, bei der der Organismus eine neue Assoziation zwischen zwei Stimuli erlernt, und zwar einem neutralen und einem, der bereits eine Reflexreaktion auslöst (Stockhorst und Klosterhalfen 2005). Nach dieser Theorie handelt es sich beim Placeboeffekt also um ein erlerntes Verhalten beziehungsweise eine erlernte Reaktion. Dabei stellt die Verumbehandlung (zum Beispiel ein Analgetikum) den unkonditionierten Stimulus dar, der eine unkonditionierte Reaktion (zum Beispiel Symptomreduktion) auslöst (Ader, Mercurio et al. 2010). Treten diese beiden Reize wiederholt gemeinsam auf, so kommt es zu einer Kopplung und irgendwann kann der konditionierte Stimulus (zum Beispiel eine Placebotablette) eine Symptomreduktion im Sinne einer Placeboantwort auslösen (Oeltjenbruns und Schafer 2008).

Bereits Ende der 80er Jahre konnten Voudouris und Kollegen in ihren Versuchsreihen entsprechende Konditionierungseffekte aufzeigen. Nach Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle durch eine elektrische Stimulation wurde Probanden eine Placebocreme aufgetragen. Dieser Creme wurde zuvor eine analgetische Wirkung vorausgesagt. Um die analgetische Wirkung der Creme zu verdeutlichen, erfolgte im Anschluss eine weitere geringere elektrische Stimulation. Probanden, die auf diese Weise eine Konditionierung erfahren hatten, gaben bei weiteren Versuchen mit der Placebocreme auch bei starken elektrischen Impulsen eine deutlich niedrigere Schmerzintensität an, als Probanden, die nicht konditioniert worden waren (Voudouris, Peck et al. 1989). Amanzio und Kollegen konnten ebenfalls

Konditionierungseffekte in ihren Untersuchungen feststellen. Hier wurden die Patienten einem ischämischen Armschmerz ausgesetzt. Anschließend wurde ihnen entweder Morphin oder Ketorolac, beides starke Analgetika, zur Schmerzreduktion intravenös verabreicht. Als nachfolgend nur noch ein Placebo (isotone Kochsalzlösung) infundiert wurde, konnte bei den Patienten ebenfalls eine Schmerzlinderung beobachtet werden, die jener durch das jeweilige Verum erzeugten Schmerzlinderung vergleichbar war (Amanzio und Benedetti 1999).

Auch im Bereich des Immunsystems und der Immunmodulation können Konditionierungseffekte auftreten. Metal'nikov und Chorine haben schon in den 20er und 30er Jahren dieses Phänomen untersucht. Als unconditionierter Reiz (englisch: unconditioned stimulus, US) dienten bakterielle Antigene (Staphylokokkeninfiltrate) und als konditionierter Stimulus (englisch: conditioned stimulus, CS) thermische oder taktile Reize. Nach einigen CS-US Kopplungen zeigten sich bei den Blutwerten der Versuchstiere auch dann Veränderungen im Bereich der Lymphozytenzahl und Antikörpertiter, wenn nur der CS verabreicht wurde (Metal'nikov and Chorine 1926, zitiert von Pacheco-Lopez, Engler et al. 2006). Im Jahr 1975 veröffentlichten Ader und Cohen eine Studie in der sie mittels Konditionierung eine Immunsuppression hervorgerufen hatten (Ader und Cohen 1975). Diese Versuchsreihe leitete formell den Beginn der sogenannten Psychoneuroimmunologie ein (Pacheco-Lopez, Engler et al. 2006). Bis heute gibt es zahlreiche Studien, die sich mit dem Effekt der Immunmodulation durch Konditionierung und den zugrundeliegenden Mechanismen, bei denen das Zentrale Nervensystem eine entscheidende Rolle spielt, beschäftigen. Das Immunsystem reagiert auf bakterielle Antigene zum Beispiel mit der Bildung von antigenproduzierenden Zellen oder der Ausschüttung von Zytokinen. Gleichzeitig kann die Körpertemperatur steigen oder die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (englisch: hypothalamic-pituitary-adrenocortical-axis, HPA-Achse) aktiviert werden. Dies zeigt deutlich, dass unser Gehirn in der Lage ist, die Informationen des Immunsystems zu erkennen und die Immunreaktion zu modulieren. Pacheco-Lopez und Kollegen injizierten in einer ihrer Versuchsreihen Ratten das Staphylokokkenantigen Enterotoxin B. Gleichzeitig wurde den Versuchstieren ein Zuckergeschmack als gustatorischer Reiz angeboten. Als man den auf diese Weise konditionierten Ratten Tage später lediglich den gustatorischen Reiz darbot, konnte man bei den Tieren sowohl eine Abneigung gegen den süßen Geschmack als auch einen erheblichen Anstieg von Zytokinen im Blut (zum Beispiel Interleukin 2)

beobachten. Bei den Ratten, die nicht konditioniert worden waren, trat dieses Phänomen nicht auf. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Konditionierung nicht nur Änderungen des Verhaltens, sondern auch immunologische Reaktionen hervorrufen kann (Pacheco-Lopez, Niemi et al. 2004).

Die klassische Konditionierung kann allerdings Placeboantworten, die ohne entsprechende individuelle Vorerfahrungen auftreten, nicht erklären. Für diesen Fall bietet die sogenannte Erwartungstheorie ein besseres Erklärungsmodell.

1.3.2 ERWARTUNG

Nach der Erwartungstheorie spiegelt die Placeboantwort die Erwartung des Patienten an die Wirksamkeit einer Therapie wieder (Oeltjenbruns und Schafer 2008). In dem ischämischen Armschmerzmodell von Amanzio und Kollegen werden Placeboantworten beschrieben, die aufgrund einer durch Suggestion hervorgerufenen Erwartungshaltung des Probanden („Sie erhalten jetzt ein sehr starkes Schmerzmittel“) erzeugt werden konnten. Die Placeboantworten fielen deutlich ausgeprägter aus, wenn durch die Suggestion eine besonders hohe Erwartungshaltung bei den Probanden erzeugt wurde und im Gegensatz dazu niedriger, wenn lediglich eine moderate Erwartungshaltung („Das zu applizierende Medikament kann wahrscheinlich Schmerzen lindern“) erzeugt wurde (Amanzio und Benedetti 1999). Dieses Phänomen lässt sich auch in anderen Bereichen beobachten. Wie schon in Abschnitt 1.2.3.3 erwähnt, sprachen Parkinsonpatienten, denen eine Verbesserung ihrer Beweglichkeit durch eine *Deep-brain-stimulation* versprochen wurde, deutlich besser auf die Therapie an, als die Patienten, denen eine Verschlechterung der Symptome vorausgesagt wurde (Pollo, Torre et al. 2002). Somit haben die Art und die Stärke der Erwartung einen entscheidenden Einfluss auf die Intensität der jeweiligen Placeboantwort. Dabei gibt es allerdings interindividuelle Unterschiede. Wichtige Faktoren, die bei der Stärke der jeweiligen Erwartung des Patienten eine Rolle spielen, sind zum Beispiel die individuelle Suggestibilität, welche als Beeinflussbarkeit eines Patienten durch eine verbale Suggestion verstanden wird (De Pascalis, Chiaradia et al. 2002). Ferner werden auch der *Locus of control* - das Ausmaß des Glaubens einer Person, dass sie selbst die Kontrolle über ihren Gesundheitszustand hat - (Reynaert, Janne et al. 1995) oder der Optimismus einer Person (Geers, Kosbab et al. 2007) als Faktoren diskutiert. Damit jedoch überhaupt eine Erwartung entstehen kann, muss der Patient darüber informiert werden, dass er eine Therapie erhält. Dies spielt auch bei

der Wirkung von aktiven Medikamenten eine entscheidende Rolle, was bereits in zahlreichen Studien mit dem sogenannten *Open/Hidden-Model* von Benedetti und Kollegen gezeigt werden konnte. In diesen Untersuchungen erhielt eine Gruppe der Probanden das Medikament offen (englisch: open) zusammen mit der Information, welche Wirkung das Medikament haben soll. Die andere Gruppe der Probanden erhielt das Medikament unbemerkt (englisch: hidden), das heißt, den Patienten war weder der Zeitpunkt der Verabreichung, noch die Wirkung oder Dosierung des Medikaments bekannt. Auf diese Weise war es möglich, den Medikamenteneffekt unabhängig von Erwartungen zu ermitteln (Benedetti, Lanotte et al. 2007). Amanzio und Kollegen untersuchten in ihrer Arbeit die Effektivität von verschiedenen Schmerzmitteln, die sie den Patienten intravenös injizierten. Die Schmerzmittel, die den Patienten verdeckt verabreicht wurden, riefen eine wesentlich geringere Schmerzreduktion hervor, als Analgetika, die offen infundiert worden waren. Dies lässt vermuten, dass auch ein Teil der Wirkung von aktiven Substanzen auf einen Placeboeffekt zurückgeführt werden kann, der auf der Erwartung einer Symptomreduktion beruht (Amanzio, Pollo et al. 2001).

1.4 EINFLÜSSE AUF „PLACEBOEFFEKTE“ IN KLINISCHEN STUDIEN

Neben dem tatsächlichen Placeboeffekt gibt es zahlreiche unspezifische Effekte, die in der Literatur häufig fälschlicherweise als Placeboeffekt beschrieben werden. Dieses Kapitel wird sich mit den Faktoren, die zwar einen Einfluss auf den Gesamttherapieeffekt haben, jedoch keinen eigentlichen Placeboeffekt darstellen, beschäftigen.

1.4.1 SPONTANVERLAUF

Mit dem *Spontanverlauf* ist der natürliche Heilungsverlauf einer Erkrankung gemeint. Viele Krankheiten klingen von alleine ohne jegliche Therapie wieder ab. Dies lässt sich am Beispiel der Kopfschmerzen verdeutlichen. Bei den meisten Patienten lassen die Schmerzen nach einiger Zeit nach. Hat der Patient nun am Höhepunkt des natürlichen Verlaufs eine echte Therapie oder ein Placebo erhalten, so wird dies unvermeidlich zu einer Besserung seiner Symptome führen (Oeltjenbruns und Schafer 2008).

1.4.2 REGRESSION ZUR MITTE

Dieses bei vielen biologischen Prozessen zu beobachtende Phänomen besteht darin, dass bei einer Gruppe, die aufgrund besonderer Eigenschaften definiert wurde, diese Eigenschaften bei einer späteren Überprüfung in der Regel weniger stark ausgeprägt sind. Ein gutes Beispiel für die *Regression zur Mitte* sind Rückenschmerzen. Rückenschmerzen sind nicht immer gleich stark ausgeprägt, sondern können von Episode zu Episode variieren. Fasst man die Schmerzintensitäten der einzelnen Episoden zusammen, ergibt sich daraus annähernd eine Normalverteilung. Dabei sind die Phasen, in denen die Patienten besonders starke Schmerzen empfinden, wesentlich seltener, als Phasen, in denen die Schmerzen moderater sind. Setzt man nun voraus, dass Patienten erst ab einer bestimmt hohen Schmerzintensität medizinische Hilfe in Anspruch nehmen, sind diese Fälle beim Eintritt in eine klinische Studie überrepräsentiert. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei diesen Patienten nach einer Schmerzspitze die Intensität des Schmerzes wieder abnimmt, ist jedoch sehr hoch. Dies führt dazu, dass auch eine unwirksame Therapie, die zum Zeitpunkt einer Schmerzspitze verabreicht wurde, eine heilende Wirkung vortäuschen kann (Oeltjenbruns und Schafer 2008).

1.4.3 HAWTHRONE-EFFEKT

Der *Hawthorne Effekt* beschreibt das psychologische Phänomen, dass Versuchspersonen aufgrund des Bewusstseins, an einer Studie teilzunehmen und beobachtet zu werden, beginnen, Gewohnheiten zu ändern. Häufig kann dies allein schon zu einer klinischen Verbesserung führen und hat einen entscheidenden Einfluss auf die erhobenen Messparameter (Oeltjenbruns und Schafer 2008).

1.4.4 WEITERE EINFLUSSFAKTOREN

Neben den erwähnten Effekten, gibt es weitere Faktoren, die oft als Placeboantwort fehlgedeutet werden. Dazu gehören die Erwartungen des Umfeldes einer Versuchsperson oder auch die Tatsache, dass Patienten, die ihre Medikamente mit einer besseren Compliance einnehmen, sei es nun ein Verum oder ein Placebo, häufig insgesamt gesünder leben (Oeltjenbruns und Schafer 2008).

Eine wirksame Methode, diese Einflussfaktoren zu umgehen und den tatsächlichen Placeboeffekt zu bestimmen, ist das bereits erwähnte *Open/Hidden-Model* von Benedetti und Kollegen (siehe Abschnitt 1.3.2). Die Wirkung der Medikamente, die

verdeckt verabreicht werden, zeigt den spezifischen Verumeffekt auf, und die Wirkung der Medikamente, die angekündigt verabreicht wurden, stellt die Kombination aus Verum- sowie Placeboeffekt und somit den sogenannten Gesamttherapieeffekt dar. Daraus wiederum lässt sich der echte Placeboeffekt ableiten (Benedetti, Lanotte et al. 2007).

1.5 NOCEBOEFFEKT

Neben dem Placeboeffekt wird auch ein *Noceboeffekt* diskutiert. Dieser Noceboeffekt beschreibt das Phänomen, dass die Erwartung einer negativen Wirkung einer Behandlung auch zu einer Verschlechterung der Symptome führen kann (Benedetti, Lanotte et al. 2007).

Besonders gut lässt sich der Noceboeffekt im Bereich der Schmerzforschung beobachten. Benedetti und Kollegen untersuchten den Noceboeffekt in ihrem ischämischen Armschmerzmodell. Hier führte die Verabreichung einer inaktiven Substanz zusammen mit der Information, diese würde Schmerzen verstärken (eine sogenannte Nocebo-Wirkung), zu einer Hyperalgesie. Neben dieser Hyperalgesie konnte anhand gesteigener Plasmakonzentrationen von Kortisol und adrenokortikotropen Hormon (englisch: adrenocorticotropic hormone, ACTH) eine erhöhte Aktivität der HPA-Achse nachgewiesen werden. Sowohl die durch das Nocebo verursachte Hyperalgesie, als auch die erhöhte Aktivität der HPA-Achse konnten mit Diazepam blockiert werden. Diazepam ist ein Benzodiazepin mit einer starken anxiolytischen Wirkung. Insofern weisen diese Ergebnisse indirekt darauf hin, dass Angst bei der Entstehung des Noceboeffekts eine Rolle spielen kann. Die Verabreichung des CCK-Antagonisten Proglumid konnte dahingegen nur die Nocebohyperalgesie unterbinden, nicht jedoch die Überaktivität der HPA-Achse. Demnach spielt CCK zwar eine Rolle bei der Nocebohyperalgesie, hat jedoch keinen Einfluss auf die Angstkomponente des Noceboeffekts (Benedetti, Amanzio et al. 2006). In einer anderen Untersuchung verstärkte die Erwartung eines schmerzvollen Stimulus nicht nur das Schmerzempfinden der Probanden, sondern es wurden zeitgleich einzelne Hirnregionen wie der Thalamus, die Insel, der präfrontale Cortex und das anteriore Cingulum vermehrt aktiviert (Koyama, McHaffie et al. 2005).

Auch bei Parkinsonpatienten ließ sich der Noceboeffekt sehr gut beobachten. Die *Deep-Brain-Stimulation* (siehe Abschnitt 1.2.3.3) zeigte bei den Patienten, denen zuvor ein verminderter Bewegungsumfang durch die Stimulation suggeriert worden war, eine geringere Bewegungsgeschwindigkeit als bei Patienten, denen eine Verbesserung vorausgesagt worden war (Pollo, Torre et al. 2002).

1.6 EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PERFUSION GESUNDER KORONARGEFÄßE

Ein zentraler Zielparameter dieser Arbeit ist die Veränderung des Gefäßdiameters der Koronargefäße. Aus diesem Grund werden im folgenden Kapitel verschiedene Mechanismen, die einen Einfluss auf den Gefäßtonus und somit die Perfusion der Koronarien haben, erläutert.

Die Durchblutung des Myokards hängt vor allem vom Gefäßtonus der koronaren Arteriolen ab, welche die primären Widerstandsgefäße des Koronarkreislaufs darstellen (Toyota, Koshida et al. 2001). Die äußerst hohe Sauerstoffextraktionsrate im Bereich des Koronarsystems hat zur Folge, dass ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Herzens nur durch die Zunahme des Koronarflusses gedeckt werden kann, was eine Erweiterung der Koronargefäße voraussetzt (Ehmke 2008). Für die Anpassung der Koronardurchblutung an den aktuellen Sauerstoffbedarf des Herzens sind neben physikalischen und neurohumoralen Faktoren auch Autoregulationsmechanismen von entscheidender Bedeutung (Duncker und Bache 2008).

1.6.1 PHYSIKALISCHE EFFEKTE

Aufgrund der Tatsache, dass die Koronargefäße durch das Myokard verlaufen, wird der Koronarfluss sehr stark durch die zyklische Abfolge der Kontraktion des Herzmuskels in der Systole und der Relaxation in der Diastole beeinflusst. In der Systole werden durch die Kompression des Herzmuskels die Koronargefäße komprimiert. Außerdem übersteigt während der Austreibungsphase der linksventrikuläre Druck den Aortendruck, welcher der treibende Druck für den Koronarfluss ist, so dass der Blutfluss sistiert. In der Diastole hingegen sind der Ventrikeldruck und damit auch der Druck in der Wand des Ventrikels deutlich niedriger als der Aortendruck. Dadurch öffnen sich die Gefäße und der Herzmuskel wird durchblutet. Man spricht auch von einem *phasischen Koronarfluss* (Toyota, Koshida et al. 2001).

1.6.2 NEUROHUMORALE EFFEKTE

Der koronare Blutfluss wird sowohl vom sympathischen als auch vom parasympathischen Nervensystem reguliert.

1.6.2.1 SYMPATHIKUS

Unter normalen physiologischen Bedingungen ist der Einfluss des Sympathikus auf die KoronargefäÙe minimal. Eine Aktivierung des Sympathikus kann über die Stimulation von α - als auch β -Adrenorezeptoren verlaufen und somit unterschiedliche Effekte nach sich ziehen. Die Aktivierung von β_1 -Rezeptoren führt vor allem zu einer Steigerung der Kontraktilität des Herzmuskels sowie Erhöhung der Herzfrequenz und hat nur einen geringen vasodilatierenden Effekt. Dahingegen ist der Haupteffekt der Stimulation von β_2 -Adrenorezeptoren eine Vasodilatation. Dieser Mechanismus spielt jedoch unter Ruhebedingungen kaum eine Rolle, sondern sorgt vor allem bei körperlicher Anstrengung oder psychischem Stress für eine bessere Durchblutung der Koronarien (Duncker und Bache 2008). Neben diesem gefäÙerweiternden Effekt, kann der Sympathikus unter „normalen“ Bedingungen auch eine Konstriktion der GefäÙe bewirken. Dieser Effekt ist nicht besonders stark und wird über die Freisetzung von Noradrenalin und Stimulation von α_1 - und α_2 - Adrenorezeptoren, die sich auf der Zellmembran der glatten GefäÙmuskelzellen befinden, vermittelt (Feigl 1983). Es wird vermutet, dass Kardiomyocyten einen bisher unbekanntes Stoff produzieren, der nach der Aktivierung der α -Rezeptoren ausgeschüttet wird und dann die Freisetzung von Endothelin (ET), einem starken endogenen Vasokonstriktor, reguliert. Dieser Mechanismus ermöglicht eine präzise Anpassung der Ausschüttung von vasokonstriktorisches Faktoren an den aktuellen Bedarf und verhindert die Entstehung einer Ischämie (Toyota, Koshida et al. 2001). Unter pathologischen Bedingungen kann die sympathische Konstriktion der GefäÙe so ausgeprägt sein, dass sie zu einer myokardialen Ischämie führt (Heusch, Baumgart et al. 2000).

1.6.2.2 PARASYMPATHIKUS

Inwieweit der Parasympathikus einen Einfluss auf die KoronargefäÙe hat, wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren sind der Meinung, dass der Haupteffekt des Parasympathikus auf einer durch Acetylcholin (ACh) vermittelten Dilatation der KoronargefäÙe beruht. Das AusmaÙ der Dilatation ist allerdings gering und wird von verschiedenen Faktoren wie Alter, GröÙe der GefäÙe, Atherosklerose und damit einhergehender endothelialer Dysfunktion beeinflusst (Young, Knight et al. 1987; Feigl

1998). Es wird vermutet, dass der vasodilatatorische Effekt von ACh hauptsächlich über eine Ausschüttung der vasoaktiven Substanzen Endothelium-derived hyperpolarizing factors (EDHF) und Stickstoffmonoxid (englisch: nitric oxide, NO) vermittelt wird (Feigl 1983). Außerdem gibt es Untersuchungen, die einen vasokonstriktorisches Effekt des Parasympathikus zeigten. Dieser soll über die Hemmung von β -adrenergen vasodilatatorischen Effekten erfolgen (Duncker und Bache 2008). Andere Autoren sind der Meinung, dass eine gefäßverengende Wirkung des Parasympathikus lediglich in Gefäßsegmenten mit Atherosklerose oder endothelialer Dysfunktion auftritt, wohingegen in gesunden Koronararterien die vasodilatierende Wirkung vorrangig ist (Ludmer, Selwyn et al. 1986; Vrints, Bult et al. 1992; Laude, Thuillez et al. 2001).

1.6.3 EFFEKTE DURCH AUTOREGULATION

Durch Autoregulationsmechanismen können die Koronargefäße direkt, ohne eine Stimulation über Nervenendigungen, auf einen erhöhten Sauerstoffbedarf oder auf Veränderungen des intraluminalen Drucks reagieren (Toyota, Koshida et al. 2001).

1.6.3.1 MYOGENE REGULATION

Bei erhöhten intraluminalen Drücken kommt es infolge der Dehnung der glatten Muskelzellen zu einer Tonuserhöhung der glatten Gefäßmuskulatur, wohingegen niedrigere Drücke zu einer Relaxation führen (Kuo, Davis et al. 1988). Diese myogene Autoregulation lässt sich besonders gut bei kleinen Koronargefäßen mit einem Durchmesser von 50-80 μm beobachten (Kuo, Davis et al. 1995). Die myogene Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur bei hohen Drücken, beruht auf einer Öffnung von mechanosensitiven Ionenkanälen in der Zellmembran der glatten Muskelzellen und wird auch als *Bayliss-Effekt* bezeichnet (Ehmke 2008).

1.6.3.2 METABOLISCHE REGULATION

Auch die Akkumulation von metabolischen Faktoren spielt bei der Regulation der Koronardurchblutung eine Rolle, wobei die beteiligten Mechanismen bislang nur teilweise erforscht sind (Toyota, Koshida et al. 2001; Duncker und Bache 2008). Diskutiert wird zum Beispiel ein Anstieg der Adenosinkonzentration. In Folge erhöhter Herzarbeit wird vermehrt Adenosintriphosphat (ATP) zur Energiegewinnung gespalten. Es wird vermutet, dass das auf diesem Wege entstandene Adenosin über eine Aktivierung von A_1 - und A_2 -Rezeptoren sowie ATP-abhängigen Kaliumkanälen (K_{ATP} -

Kanäle) eine Vasodilatation bewirken kann (Duncker und Bache 2008). Im Bereich der Koronargefäße ist der Effekt von Adenosin allerdings gering und spielt unter normalen Bedingungen höchstwahrscheinlich kaum eine Rolle (Toyota, Koshida et al. 2001). Neben einer Öffnung der K_{ATP} -Kanäle durch eine erhöhte Adenosinkonzentration, gelten eine Azidose oder eine verminderte Sauerstoffkonzentration im Bereich der Zellmembran als mögliche Aktivatoren der Kaliumkanäle (Quayle, Nelson et al. 1997). Die Öffnung der K_{ATP} -Kanäle führt zu einer Schließung spannungssensitiver Kalziumkanäle und hat damit einen vasodilatierenden Effekt (Duncker und Bache 2008). Dieser Effekt konnte in Studien nachgewiesen werden, in denen die Gefäße in Folge einer Antagonisierung der Kaliumkanäle mit Glibenclamid eng wurden (Samaha, Heineman et al. 1992). Dass es einen Zusammenhang zwischen der Kohlenstoffdioxidkonzentration der Koronarvenen und dem Gefäßwiderstand der Koronargefäße gibt, konnten Case und Kollegen in ihren Untersuchungen beobachten (Case und Greenberg 1976; Case, Felix et al. 1978). Broten und Kollegen kamen sogar zu dem Ergebnis, dass 40 Prozent der Zunahme des Koronarflusses während eines moderaten Anstiegs des kardialen Sauerstoffbedarfs durch Veränderungen der myokardialen Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdrücke bedingt sind (Brotten, Romson et al. 1991). Auch hier wird die Vasodilatation vermutlich durch die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen induziert (Ishizaka und Kuo 1996). Der gefäßerweiternde Effekt von Kohlenstoffdioxid (englisch: carbon dioxide, CO_2) im Rahmen der metabolischen Regulation der Koronardiameter ist jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach zu vernachlässigen (Duncker und Bache 2008).

1.6.3.3 ENDOTHELIALE REGULATION

Endothelzellen können durch spezifische Reize dazu aktiviert werden vasoaktive Substanzen freizusetzen, die entweder eine Relaxation oder eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur herbeiführen. Einer dieser spezifischen Reize ist die sogenannte Scherspannung. Scherspannung entsteht durch Reibung des Blutstromes an der Gefäßwand. Für die Stärke der Scherspannung sind der Gefäßdurchmesser, die Flussgeschwindigkeit und die Blutviskosität ausschlaggebend. Endothelzellen der Blutgefäße können mittels spezifischer Mechanosensoren Veränderungen der Scherspannung wahrnehmen und somit die Freisetzung vasoaktiver Faktoren bewirken (Toyota, Koshida et al. 2001). Aber auch ACh, Histamin oder ATP können die

Ausschüttung dieser Stoffe, zu denen vor allem NO, Prostacyclin (PGI₂), EDHF oder ET gehören, stimulieren (Ehmke 2008).

Stickstoffmonoxid

Die endotheliale NO-Produktion wird durch spezifische Rezeptoren oder aufgrund einer mechanischen Dehnung infolge von Scherspannung getriggert (Furchgott und Zawadzki 1980). NO führt über eine Erhöhung von zyklischen Guanosinmonophosphat und der Aktivierung von kalziumabhängigen Kaliumkanälen oder auch K_{ATP}-Kanälen zu einer Vasodilatation (Quayle, Nelson et al. 1997). Die NO-abhängige Gefäßerweiterung findet sowohl in epikardialen Arterien als auch in den koronaren Widerstandsgefäßen statt (Kuo, Chilian et al. 1991). Es wird jedoch vermutet, dass NO lediglich unter Ruhebedingungen einen moderaten Einfluss auf die Regulation des koronaren Gefäßtonus hat. Bei der Gefäßerweiterung aufgrund von Anstrengung scheint der Effekt hingegen nicht entscheidend zu sein (Egashira, Katsuda et al. 1996).

Prostacyclin

Das Koronarendothel kann Arachidonsäure mit Hilfe der Cyclooxygenase zu PGI₂ und anderen vasoaktiven Prostanoiden metabolisieren. PGI₂ steigert die Myokardperfusion via zyklischen Adenosinmonophosphat, welches wiederum die Öffnung von K_{ATP}-Kanälen bewirkt (Lamontagne, König et al. 1992). PGI₂ ist ein starker Vasodilatator in der Peripherie. Der vasodilatierende Effekt im Bereich der Koronargefäße ist jedoch fraglich. Die Inhibition der Cyclooxygenase mittels Indomethazin veränderte in Ruhe und auch im Laufbandversuch den koronaren Gefäßtonus nicht (Dai und Bache 1984). PGI₂ scheint als Koronardilatator erst dann wichtig zu werden, wenn die NO Produktion vermindert ist (Dusting 1996).

Endothelium-derived hyperpolarizing factors

Neben NO und PGI₂ führen auch EDHF zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. Dies sind Faktoren, die aufgrund spezifischer Reize, die auf das Endothel einwirken, freigesetzt werden. EDHF induzieren über eine Öffnung kalziumabhängiger Kaliumkanäle eine Hyperpolarisation der Zellmembran, was eine Vasodilatation zur Folge hat (Vanhoutte 2004). In Untersuchungen konnte durch eine Blockade der Kaliumkanäle die Vasodilatation wieder aufgehoben werden, was vermuten lässt, dass die EDHF eine wichtige Funktion bei der Regulation der Koronardiameter haben (Miura, Wachtel et al. 2001).

Endothelin

ET ist ein vasoaktives Peptid, das ebenfalls vom Gefäßendothel produziert wird. Es gibt drei Isoformen von ET, dabei ist ET-1 die Isoform, die am Herzen am häufigsten biologisch aktiv ist. Es kann dort an verschiedene Rezeptoren binden. Die Aktivierung von ET_B-Rezeptoren am Endothel stimuliert die Freisetzung von NO und Prostacyclin und hat somit einen gefäßerweiternden Effekt. Die Bindung an ET_A- und ET_B-Rezeptoren an der glatten Gefäßmuskelzelle führt dahingegen zu einer Vasokonstriktion. In Untersuchungen mit exogen zugeführten ET setzte die vasokonstriktorische Wirkung von ET erst bei höheren Dosen ein, wohingegen die vasodilatierende Wirkung schon bei niedrigen Endothelinkonzentrationen zu beobachten war. Dies lässt vermuten, dass ET_B-Rezeptoren im Bereich der Gefäßendothelien sensitiver sind als die im Bereich der Gefäßmuskelzellen (Rubanyi und Polokoff 1994). Ob und inwieweit ET einen entscheidenden Einfluss auf die Anpassung der Koronardurchblutung an den aktuellen Sauerstoffbedarf hat, ist jedoch noch nicht endgültig geklärt (Duncker und Bache 2008).

1.6.4 AKUTE PSYCHOSOZIALE EFFEKTE

Die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Regulationsmechanismen der Koronarperfusion spielen vor allem dann eine Rolle, wenn der Sauerstoffbedarf des Herzens erhöht ist. Zu diesen Situationen gehören neben körperlicher Anstrengung auch akute psychosoziale Belastungssituationen (Dimsdale und Moss 1980). In Studien führte ein induzierter akuter psychosozialer Stress, wie ein unter Laborbedingungen paradigmatisch erzeugter „mentaler Stress“ in Form von Rechenaufgaben, zur Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und Nervenendigungen im Bereich des Herzens. Diese hatten einen moderaten Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks sowie eine verbesserte Kontraktilität des Herzmuskels zur Folge, was wiederum den Sauerstoffbedarf des Herzens erhöhte (Schoder, Silverman et al. 2000). Ein auf diese Weise erzeugter erhöhter Sauerstoffbedarf wird vor allem über endotheliale Faktoren, die eine Vasodilatation und damit eine gesteigerte Koronarperfusion bewirken, gedeckt. Daneben spielen auch die anderen, in diesem Kapitel beschriebenen Mechanismen, die eine Gefäßerweiterung zur Folge haben, eine Rolle (Yeung, Vekshtein et al. 1991; Dakak, Quyyumi et al. 1995; Schoder, Silverman et al. 2000). Wie bereits in Abschnitt 1.6.2.1 beschrieben, haben Katecholamine sowohl vasokonstriktorische als auch vasodilatierende Effekte auf die Koronargefäße. Dakak

und Kollegen konnten in ihren Untersuchungen belegen, dass im Bereich von gesunden Koronarendothelien die vasokonstriktorisches Effekte der Katecholamine durch eine erhöhte Ausschüttung von NO limitiert werden. Dies hat als Nettoeffekt einen Anstieg der Koronardurchblutung zur Folge (Dakak, Quyyumi et al. 1995). Die Scherspannung, die durch den gesteigerten Koronarfluss entsteht, führt ihrerseits wieder zu einer Ausschüttung von vasodilatierenden Substanzen und damit zu einer Erweiterung der Koronargefäße (Toyota, Koshida et al. 2001).

Neben akuten psychosozialen Belastungen können auch chronische Stresssituationen zu Veränderungen im Bereich des Herzens und der Koronargefäße führen. Auf diese wird in Kapitel 1.8 näher eingegangen.

1.6.5 EFFEKTE DURCH NITROGLYCERIN

Da im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchung auch das Medikament Nitroglycerin zum Einsatz kam, wird an dieser Stelle noch kurz der Effekt, den diese Substanz auf die Perfusion der Koronarien hat, erläutert.

Nitroglycerin ist der wichtigste Vertreter der Gruppe der Nitrovasodilatoren. Nitrovasodilatoren sind organische Nitrate, die im Bereich von Gefäßwänden einer metabolischen Umwandlung zu NO unterliegen und so eine NO-induzierte glattmuskuläre Relaxation herbeiführen. Diese Medikamentengruppe wird seit dem späten neunzehnten Jahrhundert zur Behandlung der KHK, von angeborenen Herzfehlern und dem Herzinfarkt eingesetzt (Mayer und Beretta 2008). Nitroglycerin führt jedoch nicht nur zu einer Dilatation der Koronargefäße, sondern auch der venösen Kapazitätsgefäße. Damit reduziert es den venösen Rückstrom zum Herzen und so auch die Vorlast, was wiederum den Sauerstoffbedarf des Herzens vermindert. Aus diesem Grund ist Nitroglycerin auch ein häufig angewandtes Medikament zur Therapie der Herzinsuffizienz (Bode-Boger und Kojda 2005). Die Dilatation großer Koronargefäße findet vor allem im Bereich von Stenosen oder endothelialer Dysfunktion statt und verbessert unter anderem auch über einen gesteigerten Kollateralfluss die Durchblutung des Herzens (Eschenhagen 2009; Förstermann 2009).

1.7 KORONARE HERZKRANKHEIT

Die in Kapitel 1.6 vorgestellten Mechanismen und Faktoren, die die Perfusion der Koronargefäße regulieren, gelten nur für gesunde Gefäßabschnitte und Endothelien. Wird das Gefäßendothel im Rahmen einer KHK geschädigt, so kann dies zu einer akuten oder chronischen Einschränkung der Koronardurchblutung führen. Die Gefäßabschnitte des Herzens, die im Rahmen dieser Studie vermessen wurden, wiesen zwar keine Atherosklerose auf, andere Gefäßbereiche waren jedoch vielfach atherosklerotisch verändert. Aus diesem Grund wird im folgenden Kapitel der zugrundeliegende Pathomechanismus der KHK skizziert.

Die KHK ist eine Gruppe von Syndromen, die durch eine myokardiale Ischämie entstehen. In über 90 Prozent ist die Ursache die Manifestation der Atherosklerose (= Arteriosklerose) in den Herzkranzgefäßen (Barelton, Kirkpatrick et al. 2008).

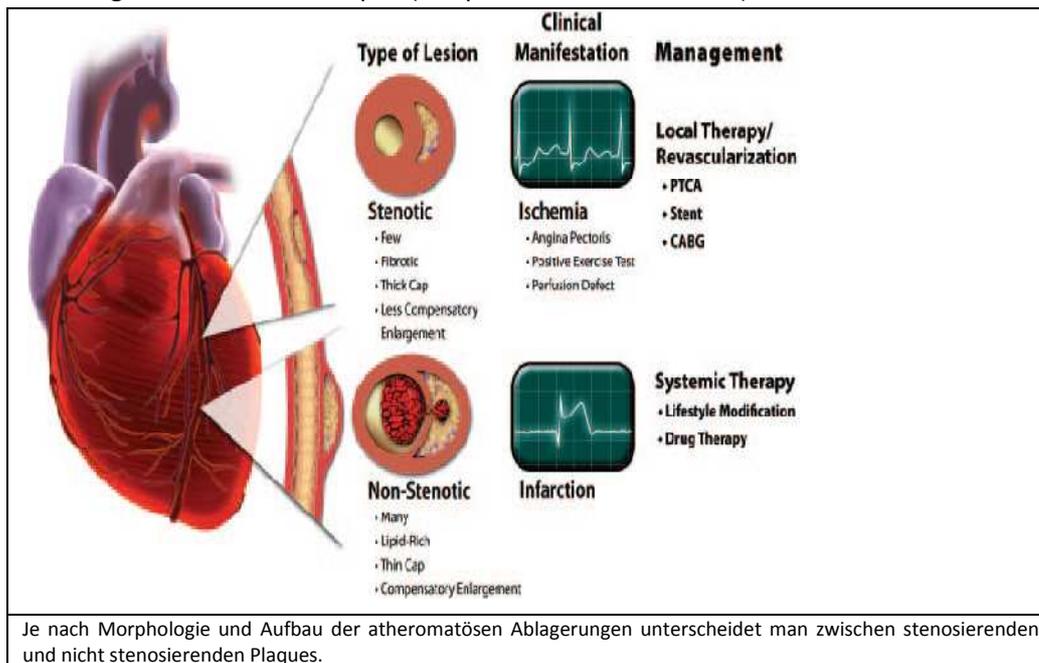
1.7.1 ATHEROSKLEROSE

Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation handelt es sich bei der Atherosklerose um eine von der Intima auf die Media übergreifende Erkrankung der größeren und mittelgroßen Arterien, die mit herdförmigen Ablagerungen von Lipiden, Kohlenhydraten, Blut- und Blutbestandteilen und diffuser Kollagenfaseranhäufung einhergeht. Ferner wird die Atherosklerose formalpathogenetisch als chronische Entzündungsreaktion verstanden (Barelton, Kirkpatrick et al. 2008).

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer Atherosklerose zählen Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel und familiäre Disposition. Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei der Entstehung der KHK auch chronische psychosoziale Stressoren wie Depressivität ein erhöhtes Risiko darstellen (Pieper, Schulz et al. 2008).

Atherosklerotische Veränderungen können zu einer Verhärtung und einem Elastizitätsverlust der Gefäßwände führen. Daneben kann die Bildung von atheromatösen Plaques und sekundären Thrombosen eine Verengung der Gefäße bewirken, was die Hauptkomplikation der Atherosklerose im Bereich der Koronarien darstellt. Wie in Abbildung 1 dargestellt, können dabei stenosierende stabile und nicht-stenosierende vulnerable atheromatöse Plaques unterschieden werden (Libby und Theroux 2005).

Abbildung 1: Atheromatöse Plaques (Libby und Theroux et al. 2005)



1.7.1.1 STENOSIERENDE PLAQUE

Eine stenosierende Plaque hat eine dicke fibröse Kappe über einem lipidhaltigen Areal, die selten rupturiert (Libby und Theroux 2005). Die Plaque kann zu einer Lumeneinengung des Gefäßes und damit zu einer fortschreitenden Abnahme des poststenotischen Perfusionsdrucks führen (siehe Abbildung 1). Durch eine kompensatorische Dilatation der nachgeschalteten Arteriolen mit konsekutiver Abnahme des poststenotischen Gefäßwiderstandes kann die Koronardurchblutung bis zu einer Lumeneinengung von etwa 50 Prozent dennoch im Normbereich gehalten werden. Diese, als Koronarreserve bezeichnete kompensatorische Steigerungsmöglichkeit der Koronardurchblutung, erlaubt beim Gesunden (bei medikamentöser Weitstellung der Arteriolen) eine Steigerung der Koronardurchblutung um das Vierfache. Beim Koronarkranken sinkt jedoch die maximal erreichbare Steigerung der Koronardurchblutung ab einer Lumeneinengung von 50 Prozent kontinuierlich. Insofern muss bei einer Lumeneinengung von 75 Prozent von einer Halbierung der Koronarreserve ausgegangen werden (Lapp 2010). Dies führt in Situationen, in denen das Herz einen erhöhten Sauerstoffbedarf hat (zum Beispiel durch körperliche oder psychische Belastung), zu einer nicht mehr ausreichenden Myokardperfusion, was eine Angina-pectoris-Symptomatik mit Brustschmerzen und Atemnot verursachen kann. Diese Symptome lassen in Ruhe

meist wieder nach (sogenannte stabile Angina pectoris). Ab einer Lumeneinengung von mehr als 90 Prozent ist die Durchblutung bereits in Ruhe eingeschränkt. Somit kann die Angina-pectoris-Symptomatik auch schon in Ruhe auftreten (sogenannte instabile Angina pectoris) (Schwabe, Kurowski et al. 2008).

1.7.1.2 NICHT STENOSIERENDE PLAQUE

Den weitaus größeren Anteil der im Rahmen einer KHK entstehenden Plaques stellen nicht-stenosierende Plaques dar. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass die meisten atheromatösen Plaques zunächst außerhalb des Gefäßlumens entstehen, ohne eine Stenose zu verursachen (Glagov, Weisenberg et al. 1987; Clarkson, Prichard et al. 1994). Diese nicht-stenosierenden Plaques besitzen eine sehr dünne fibröse Kappe über dem Lipidkern und können rupturieren (siehe Abbildung 1). Man bezeichnet sie daher auch als vulnerable oder instabile Plaques. Die vulnerablen Plaques können lange Zeit asymptomatisch sein und auch in der koronarangiographischen Untersuchung unentdeckt bleiben. Die Ruptur der Plaques begünstigt die Anlagerung weiterer Thrombozyten, woraus am Ende ein inkompletter oder kompletter Gefäßverschluss resultieren kann (Libby und Theroux 2005). Ein kompletter Gefäßverschluss führt zu einem Gewebsuntergang, wenn der betroffene Bereich durch Kollateralgefäße nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden kann. Der irreversible Untergang von Herzwewebe wird als Myokardinfarkt bezeichnet. Dabei unterscheidet man einen ST-Hebungsinfarkt (englisch: ST-elevation myocardial infarction, STEMI), welcher durch Hebungen der ST-Strecke im Elektrokardiogramm (EKG) definiert wird, von einem Infarkt, bei dem diese ST-Streckenveränderungen nicht auftreten (non-STEMI oder NSTEMI). Die charakteristischen ST-Hebungen entstehen einige Stunden nach einer myokardialen Schädigung und sind mindestens eine Woche nach dem Infarktereignis nachweisbar. Je nach Innervationssituation und Größe des von der Ischämie betroffenen Areals, kann ein Myokardinfarkt klinisch stumm verlaufen oder zu heftigen pectangiösen Beschwerden führen. Schwerwiegende Folgen können ischämiebedingte Herzrhythmusstörungen oder Störungen der ventrikulären Pumpfunktion bis hin zur fulminanten Herzinsuffizienz sein (Schwabe, Kurowski et al. 2008).

1.7.2 DIAGNOSTIK VON KORONARSTENOSEN

Als Goldstandard der Diagnose von Koronarstenosen gilt die sogenannte Koronarangiographie. Sie ist ein minimal-invasives bildgebendes Verfahren zur

Darstellung der Koronargefäße, des linken Ventrikels und seiner Funktion (Ventrikulographie). Bei dieser Technik wird entweder über die A. femoralis (Routinezugang) oder gegebenenfalls auch über die A. radialis oder A. brachialis ein Katheter in das Gefäßsystem eingeführt. Zu Beginn der Untersuchung wird zunächst eine Schleuse in das betroffene Blutgefäß gelegt, die während der gesamten Untersuchung die Verbindung zum Blutgefäßsystem nach außen hin offen hält und über die die Kathetermaterialien eingeführt werden. Mit Hilfe der Katheter können die Herzkranzgefäße sondiert und mit Kontrastmittel gefüllt werden. Eine Röntgendurchleuchtung während der Untersuchung ermöglicht die Darstellung der Koronargefäße und des linken Ventrikels. Neben der Koronarangiographie und Ventrikulographie kann über den Linksherzkatheter auch eine Druck- und Sauerstoffmessung im Bereich der Aorta und des linken Ventrikels erfolgen. Durch die Darstellung der Koronargefäße mittels Kontrastmittel ist es möglich, Koronarstenosen sichtbar zu machen. Die Diagnostik der Koronarstenosen zusammen mit der Ventrikelfunktion, der klinischen Symptomatik und dem Ischämienachweis bilden die Grundlage für die individuelle Therapieentscheidung bei Patienten mit KHK. Hierbei sind neben dem Stenosegrad insbesondere die Stenosemorphologie und die Stenoselokalisierung wichtige Faktoren (Lapp 2010).

1.7.2.1 QUALITATIVE BEURTEILUNG VON KORONARSTENOSEN

Die Beurteilung des Schweregrades von Koronarstenosen bei der Koronarangiographie erfolgt meistens durch visuelle Abschätzung des Durchmessers eines stenosierten Gefäßabschnittes im Vergleich mit einem normalen Gefäßabschnitt und wird in Prozent angegeben. Der Stenosegrad als Diameterverminderung ist jedoch nicht gleichzusetzen mit dem Stenosegrad als Lumeneinengung oder Querschnittsverminderung. Ein angiographischer Stenosegrad von 50 Prozent bedeutet eine Lumeneinengung von 75 Prozent und damit eine beginnende hämodynamisch wirksame Stenosierung. Eine 75 prozentige Stenose ist gleichzusetzen mit einer 95 prozentigen Lumeneinengung und ab einem Stenosegrad von 90 Prozent bleibt nur ein minimales Restlumen von circa einem Prozent bestehen (Lapp 2010).

Die Beurteilung des Schweregrades einer Koronarstenose wird häufig aufgrund folgender Einteilung, die an den Vorschlag der American Heart Association adaptiert ist, gemacht (Lapp 2010):

≤ 25 %	25 - 50 %	50 – 75 %	75– 90 %	100 %
Konturunregelmäßigkeit/diffuse nicht stenosierende Koronararterien-sklerose	geringgradige Stenose	mittelgradige Stenose	hochgradige Stenose	kompletter Verschluss

In klinischen Untersuchungen wird im Allgemeinen eine 50 – 75 prozentige Koronarstenose als signifikant beurteilt. Liegt eine signifikante Stenose vor, so ist es wichtig vor einem therapeutischen Eingreifen die Morphologie der Engstelle zu beurteilen. Diese liefert Hinweise auf die Erfolgsquote und das Risiko des Eingriffs. Dabei sind die hauptsächlichsten morphologischen Unterscheidungskriterien Länge (kurzstreckig; tubulär; langstreckig), Kontur (glattwandig; unregelmäßig), Lage (exzentrisch; konzentrisch, Seitenast) und Verkalkung (keine/wenig; deutlich) der Stenose (Haase und Karsch 2000).

Das Klassifizierungsschema der American Heart Association/ American College of Cardiology unterscheidet aufgrund dieser morphologischer Kriterien (van den Brand 1993):

Typ A Stenosen	Typ B Stenosen	Typ C Stenosen
< 1cm konzentrisch glatte Kontur wenig Kalk hohe Erfolgsrate (> 85 %) geringes Risiko	1-2 cm exzentrisch unregelmäßige Kontur deutliche Verkalkung mäßige Erfolgsrate (60 – 85 %) mäßiges Risiko	> 2 cm kompletter Verschluss stark geschlängeltes Gefäß geringe Erfolgsrate (< 60 %) hohes Risiko

1.7.2.2 QUANTITATIVE BEURTEILUNG VON KORONARSTENOSEN

Die individuelle Variabilität in der visuellen Einschätzung des Stenosegrades von Koronarstenosen ist ein häufiger Kritikpunkt. Dennoch ist diese Methode für die meisten klinischen Fragestellungen die zweckmäßigste, zumal die Therapieentscheidung nicht isoliert aufgrund des Stenosegrades erfolgt, sondern auch anhand der klinischen Symptomatik und der Ergebnisse der Funktionsprüfungen. Für wissenschaftliche Untersuchungen ist die rein visuelle Stenosegraduierung in manchen Fragestellungen unzureichend (Lapp 2010).

Die Methode der quantitativen Koronarangiographie (englisch: quantitative coronary angiography, QCA) beruht auf der automatischen Konturerkennung eines

kontrastmittelgefüllten Gefäßabschnitts anhand der Graustufenveränderung am Gefäßrand. Der auswertende Kardiologe bestimmt das proximale und distale Ende des zu untersuchenden Gefäßsegments, korrigiert die dargestellte Gefäßkontur und bestimmt den Bezugsquerschnitt in einem nicht erkrankten Segmentbereich. Die Kalibrierung erfolgt mittels des platzierten Koronarkatheters. Die QCA stützt sich auf die digitale Auswertung des Koronarangiographiedatensatzes. Dabei ist die Hauptproblematik bei der vergleichenden Auswertung wiederholter Koronarangiographien die Sicherstellung identischer Untersuchungsbedingungen. Es müssen unter anderen vor allem Tischhöhe, Winkeleinstellung, Lage des Patienten auf dem Tisch, Inspirationstiefe, Größe des Kalibrierungskatheters und Kontrastmittel übereinstimmen. Außerdem muss der zu vermessende Gefäßabschnitt isozentrisch dargestellt sein. Durch die Gabe von Nitroglycerin werden dynamische Komponenten von Koronarstenosen aufgehoben. Die QCA ist zwar wesentlich genauer als die rein visuelle Beurteilung von Koronarstenosen, dennoch ist eine eindeutige Aussage über die funktionelle Bedeutung der jeweiligen Stenose auch mittels dieser Technik nicht möglich (Lapp 2010).

1.7.3 EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PERFUSION ATHEROSKLEROTISCH VERÄNDERTER

KORONARGEFÄßE

Wie bereits in Kapitel 1.6 ausführlich beschrieben, führen Situationen, die den Sauerstoffbedarf des Herzens erhöhen, über verschiedene Mechanismen zu einer Vasodilatation. Dahingegen reagieren atherosklerotisch vorgeschädigte Herzkranzgefäße in solchen Situationen häufig paradox mit einer Vasokonstriktion. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind bisher noch nicht hinreichend geklärt. Einige Untersuchungen zu diesem Thema werden im Folgenden vorgestellt.

1.7.3.1 EFFEKTE VON ACETYLCHOLIN

ACh induziert im Bereich von gesunden Endothelien die Ausschüttung von EDHF und bewirkt damit eine Vasodilatation (Vanhoutte und Rimele 1982; Furchgott 1983). In einer Versuchsreihe mit KHK Patienten, denen ACh intrakoronar infundiert wurde, reagierten die Koronarien mit einer Vasokonstriktion und somit verminderten Perfusion (Yeung, Vekshtein et al. 1991). In einer anderen Studie wurden die Probanden nach ihrem Alter in zwei Gruppen eingeteilt. In der einen Gruppe waren Probanden bis zu einem Alter von 30 Jahren, wohingegen in der anderen Gruppe die Probanden über 30 Jahre alt waren. Beide Gruppen erhielten intrakoronare Infusionen

mit ACh. In dieser Untersuchung konnte beobachtet werden, dass ACh in den Koronarien der jüngeren Gruppe eine Vasodilatation hervorruft, wohingegen die ältere Gruppe mit einer Vasokonstriktion reagierte. Koronargefäße, die atherosklerotische Veränderungen aufwiesen, reagierten unabhängig vom Alter auf ACh mit einer Vasokonstriktion (Yasue, Matsuyama et al. 1990).

1.7.3.2 AKUTE PSYCHOSOZIALE EFFEKTE

Akute psychosoziale Stressoren führen normalerweise zu einer Dilatation der Koronargefäße (vergleiche Abschnitt 1.6.4). Sind die Koronargefäße jedoch atherosklerotisch verändert, können akute psychosoziale Stresszustände eine Vasokonstriktion und damit Verstärkung der kardialen Ischämie bewirken (Schoder, Silverman et al. 2000). Kardiale Reaktionen auf akute Stressoren (zum Beispiel unter Laborbedingungen erzeugter mentaler Stress) können sich in Form von ischämietypischen Veränderungen im EKG, anormalen Wandbewegungen des linken Ventrikels im Echokardiogramm (Specchia, de Servi et al. 1984) und einer verminderten Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (Rozanski, Bairey et al. 1988; Jain, Shaker et al. 1998) zeigen. Es wird vermutet, dass vor allem endotheliale Regulationsmechanismen, die zu einer Ausschüttung von NO führen, bei der Reaktion auf akuten Stress eine Rolle spielen. Durch die Schädigung des Endothels ist auch die Produktion von NO vermindert (Yeung, Vekshtein et al. 1991; Dietz, Rivera et al. 1994). Zudem reagiert geschädigtes Endothel vermehrt auf die durch akuten Stress erhöhten Katecholaminkonzentrationen im Blut (Dakak, Quyyumi et al. 1995). Wie zuvor erwähnt (siehe Abschnitt 1.6.2.1), wird im Bereich von gesunden Endothelien der vasokonstriktorische Effekt der Katecholamine limitiert. Bei geschädigten Endothelien scheint jedoch dieser Mechanismus nicht mehr zu funktionieren (Nelson und Quayle 1995). Schoder und Kollegen beobachteten in ihren Untersuchungen, dass der Gefäßwiderstand bei KHK-Patienten, die Rechenaufgaben lösen mussten, zunahm, wohingegen der Gefäßwiderstand bei gesunden Probanden in dieser Situation abnahm (Schoder, Silverman et al. 2000).

Auch in Versuchsreihen mit dem sogenannten *Cold-Pressor-Test* konnte eine Vasokonstriktion der Koronargefäße bei KHK-Patienten ausgelöst werden. Bei diesem Test erfolgen eine spezielle Hyperventilation und eine mehrminütige Eiswasserexposition der Hand. Die dadurch hervorgerufene Vasokonstriktion konnte durch die Blockade von α_1 -Rezeptoren wieder aufgehoben werden. Der *Cold-Pressor-*

Test spiegelt zwar keinen alleinigen psychosozialen Stressor wieder, ist aber ebenfalls ein Beispiel dafür, dass erhöhte Katecholaminkonzentrationen, die sowohl im Rahmen von körperlichen als auch psychischen Stresssituationen vermehrt im Blut zirkulieren, eine der Ursachen für die Entstehung funktioneller Ischämien bei KHK-Patienten sind (Kern, Horowitz et al. 1985; Zeiher, Drexler et al. 1989).

1.8 EINFLUSS CHRONISCHER PSYCHOSOZIALER STRESSOREN AUF KARDIALE FUNKTIONEN

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit dem Einfluss chronischer psychosozialer Stressoren, wie zum Beispiel chronische seelische Belastungen oder depressive Störungen, auf das Herz und seine Funktionen.

1.8.1 CHRONISCHE PSYCHISCHE BELASTUNGEN

1942 wurde von dem amerikanischen Psychologen, Weltkriegs- und Traumaforscher Walter Cannon eine Arbeit mit dem Titel „Voodoo Death“ veröffentlicht. Dabei handelt es sich um Berichte über Menschen, die in Angstsituationen gestorben sind. Cannon war der Überzeugung, dass der Tod durch eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems hervorgerufen worden war und dass dieses Phänomen vor allem bei Menschen oder Bevölkerungsgruppen auftritt, die in einem hohen Maß abergläubisch sind (Cannon 1942). Inzwischen können solche Phänomene bestätigt und zunehmend besser verstanden werden, wobei diese Effekte nicht auf abergläubische Personen beschränkt sind. Vielmehr scheinen starke psychische Belastungsfaktoren oder Traumatisierungen über verschiedene, nur ansatzweise erforschte psychobiologische Mediatoren, zu einer pathologischen kardialen Reaktion zu führen, welche auch heute noch tödlich enden kann (Samuels 2007). In einer Untersuchung von 1994 wurden Pressemitteilungen über Menschen, die in Folge einer starken emotionalen Belastung einen plötzlichen Tod erlitten, in verschiedene Kategorien aufgeteilt. Zu diesen Kategorien zählte der Tod oder Verlust einer nahestehenden Person, die Furcht davor eine nahestehende Person zu verlieren, der Verlust des Status oder des Selbstwertgefühls, aber auch die Zeit kurz nachdem eine Gefahr gebannt war oder nach einem Triumph beziehungsweise *Happy-Ending* (Sgoutas-Emch, Cacioppo et al. 1994). In Versuchen mit Ratten, die man in einem Glas schwimmen ließ, konnte im EKG eine Bradykardie beobachtet werden, die zum Tod der Tiere führte. Die Tiere

starben also nicht, weil sie ertranken, sondern weil ihr Herz zu langsam schlug. Eine Verabreichung von Atropin konnte einige der Tiere retten. In dieser Untersuchung war die Todesursache vermutlich keine Überaktivität des sympathischen Nervensystems, sondern des parasympathischen Systems (Richter 1957). Heutzutage wird allerdings vermutet, dass eine generalisierte Überaktivität des autonomen Nervensystems, die sowohl parasympathische als auch sympathische Effekte beinhaltet, diese scheinbar belastungsinduzierten Todesfälle verursacht (Samuels 2007).

Andere Forscher vermuten, dass psychische Belastungsfaktoren zu strukturellen Veränderungen im Bereich des Herzens führen können. Ein Beispiel dafür ist die Takotsubo-Kardiomyopathie, ein Syndrom das häufig auch als *Broken-Heart-Disease* bezeichnet wird. Diese Art der Kardiomyopathie wird vor allem bei älteren Frauen beobachtet, die einer hohen psychischen Belastung, wie dem Verlust des Lebenspartners, ausgesetzt sind. Die Symptome der Takotsubo-Kardiomyopathie sind neben Brustschmerzen auch Zeichen der Herzinsuffizienz (Wittstein, Thiemann et al. 2005). Im Echokardiogramm wirkt der apikale Bereich des linken Ventrikels ballonartig aufgeblasen und gleicht der Form einer japanischen Tintenfischfalle (japanisch: Tako-Tsubo). Als Ursache für dieses Syndrom werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Eine bislang nicht bestätigte Vermutung ist, dass die Kardiomyopathie die Folge einer Ischämie ist (Kurusu, Sato et al. 2002). Aufgrund der spontanen Reversibilität scheint eine ischämische Ursache jedoch unwahrscheinlich. Wittstein und Kollegen konnten in Biopsien des Endokards von Patienten, die an der Takotsubo-Kardiomyopathie gestorben waren, Kontraktionsbänder finden. Kontraktionsbänder sprechen dafür, dass Katecholamine und/oder eine Reperfusion des Myokards ursächlich für das Syndrom sind (Wittstein, Thiemann et al. 2005).

Unabhängig von dem zugrundeliegenden Pathomechanismus bleibt die Tatsache bestehen, dass sowohl der plötzliche Tod als auch die Takotsubo-Kardiomyopathie in Folge von starken und anhaltenden psychischen Belastungen auftreten. Auf welche Weise diese Belastungen die Funktion des Herzens und dessen Struktur beeinflussen können, kann bislang nur vermutet werden.

1.8.2 DEPRESSIVITÄT

Ein weiteres Beispiel dafür, dass chronische psychische Belastungen bei der Pathogenese von Herzerkrankungen eine Rolle spielen können, ist die Depression.

Depressive Störungen zählen zu den primären Risikofaktoren für die Entstehung und Progression der KHK (Blumenthal 2008). In Studien konnte belegt werden, dass die Prävalenz der majoren Depression und anderer depressiver Syndrome unter KHK Patienten wesentlich höher ist als in der Normalbevölkerung (Rozanski, Blumenthal et al. 1999; Blumenthal 2008). Bei depressiven Patienten, deren Hauptsymptom eine starke Hoffnungslosigkeit war, konnte eine positive Korrelation zwischen der Stärke der Hoffnungslosigkeit und der klinischen Manifestation der KHK nachgewiesen werden (Anda, Williamson et al. 1993; Everson, Goldberg et al. 1996). Untersuchungen mit Postinfarktpatienten zeigten, dass die Patienten, die eine Depression entwickelten, häufiger an einem plötzlichen Herztod starben (Frasure-Smith, Lesperance et al. 1999; van Melle, de Jonge et al. 2004). Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind vielschichtig. Als mögliche Ursachen werden unter anderen Fehlregulationen im Bereich der HPA-Achse und des autonomen Nervensystems, Thrombozytenfunktionsstörungen und inflammatorische Prozesse diskutiert. Dysregulationen im Bereich der HPA-Achse, die zu erhöhten Serumkortisolwerten führen, zählen zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK (Rosmond und Bjorntorp 2000). In Untersuchungen konnten erhöhte basale Kortisolkonzentrationen im Blut depressiver Patienten gemessen werden (Akil, Haskett et al. 1993; Ehlert, Gaab et al. 2001). In anderen Studien wurde eine Fehlregulation des autonomen Nervensystems bei depressiven Patienten festgestellt (Delgado und Moreno 2000; Ressler und Nemeroff 2000). Eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems führt vermutlich zu einer verminderten Herzfrequenzvariabilität (Carney, Saunders et al. 1995) sowie vagalen Kontrolle der Herzfrequenz (Watkins und Grossman 1999). Dies könnte die Ursache für das erhöhte Arrhythmierisiko depressiver Patienten sein. In einigen Versuchsreihen konnte bei depressiven Patienten eine erhöhte Thrombozytenaktivität nachwiesen werden (Musselman, Tomer et al. 1996; Kop, Gottdiener et al. 2002). Wie bereits in Kapitel 1.7 beschrieben, spielt die Aktivierung von Thrombozyten eine Rolle bei der Entstehung atheromatöser Plaques. Des Weiteren ist die Depression mit einer erhöhten Ausschüttung inflammatorischer Zytokine assoziiert (Raison, Capuron et al. 2006). Howren und Kollegen konnten in einer systematischen Metaanalyse eine positive Korrelation zwischen der Depression und Serummarkern für eine systemische Entzündung, wie dem C-reaktiven-Protein (CRP), Interleukin 1 und 6 beobachten (Howren, Lamkin et al. 2009). Die KHK ist ein chronisch entzündlicher Prozess im Bereich der Gefäßwände. In zahlreichen klinischen

Studien konnte ein erhöhtes CRP bei KHK-Patienten gemessen werden und gilt bei einigen Autoren auch als prognostischer Faktor (Libby und Ridker 1999; Ross 1999; Zebrack, Muhlestein et al. 2002; Ridker, Buring et al. 2003). Die Theorie, dass die Erhöhung inflammatorischer Zytokine eine Rolle für das erhöhte KHK Risiko bei depressiven Patienten spielt, ist allerdings umstritten. Davidson und Kollegen konnten in ihrer Untersuchung keine Hinweise dafür finden, dass inflammatorische Prozesse das erhöhte KHK-Risiko bei depressiven Patienten bedingen (Davidson, Schwartz et al. 2009).

Zum Teil beruht das erhöhte KHK-Risiko vermutlich auch auf einer ungesünderen Lebensweise depressiver Patienten. Depressive Patienten, die an einer KHK erkrankt sind, rauchen häufiger (Lehto, Koukkunen et al. 2000), konsumieren mehr Alkohol und sind weniger körperlich aktiv (Camacho, Roberts et al. 1991) als nicht depressive KHK-Patienten. Diese behavioralen Faktoren sind ebenfalls typische Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression einer KHK (Lett, Blumenthal et al. 2004).

2 ANSATZ UND ZIELSETZUNG

Dass Placebointerventionen nicht nur auf subjektiver Ebene wirken, sondern auch physiologische Veränderungen auslösen können, wurde bereits in Kapitel 1.2 am Beispiel der Schmerzverarbeitung und Parkinson-Krankheit erläutert. Auch bei kardiologischen Erkrankungen konnten Placeboeffekte beobachtet werden (siehe Abschnitt 1.2.3.4). In Studien mit Angina pectoris Patienten, führte die Placebobehandlung zu einer deutlichen Symptomreduktion. Eines der Hauptsymptome der Angina pectoris sind Brustschmerzen, die aufgrund einer Ischämie im Bereich des Herzmuskels entstehen. Ob der Placeboeffekt allein auf einer veränderten Schmerzverarbeitung beruhte, oder ob auch physiologische Mechanismen, die zu einer Dilatation der Koronargefäße führten, eine Linderung der Symptomatik bewirkten, wurde bisher noch nicht erforscht.

Die Grundlage der vorliegenden Pilotstudie bildet die Annahme, dass die Durchblutung der Koronargefäße durch spezifische Suggestionen beeinflusst werden kann. Im Rahmen dieser Versuchsreihe erhielten die Studienpatienten jedoch keine Scheinbehandlung, sondern eine pharmakologisch unterdosierte vasodilatierende Substanz. Dabei war die primäre Fragestellung, ob durch suggestive Interventionen die Wirkung dieses Medikaments verstärkt werden kann. Um den spezifischen Suggestionseffekt untersuchen zu können, wurde die Studienmedikation nach dem *Open/Hidden-Model* von Benedetti und Kollegen (siehe Abschnitt 1.3.2) verabreicht. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des Koronardiameters innerhalb von zwei definierten Zeitpunkten vor und nach der Verabreichung des unterdosierten Medikaments. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung von Herzfrequenz und Blutdruck sowie der Schmerzen im Bereich der Brust und der aktuellen psychischen Belastung des Patienten. Um zu testen, ob die Zustandsangst oder verschiedene psychische Syndrome den Suggestionseffekt beeinflussen können, wurden zusätzlich psychometrische Tests mittels verschiedener Fragebögen durchgeführt.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen trotz zahlreicher Präventionsmaßnahmen immer noch die mit Abstand häufigste Todesursache in den Industrienationen dar². Dabei könnte ein besseres Grundlagenverständnis des Zusammenspiels psychosozialer und biologischer Faktoren helfen, neue Therapieverfahren für diese Erkrankungen zu entwickeln.

² Pressemitteilung des Statistischen Bundesamts vom 15.09.2009
(http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/InternetDE/Presse/pm/2009/09/D09_344_232,templateld=renderPrint.psm1), Stand 25.09.2011

3 METHODEN

Die randomisierte Doppelblindstudie wurde im Herzkatheterlabor des Deutschen Herzzentrums der Technischen Universität München durchgeführt. Insgesamt sollten 30 Probanden in diese experimentelle Studie eingeschlossen werden, das heißt 15 Patienten pro Studienarm (ein Interventions- und ein Kontrollarm).

3.1 GENEHMIGUNG DER STUDIE DURCH DIE ETHIKKOMMISSION

Die hier beschriebene Studie bedurfte einer besonderen Klärung ethischer Grundsätze. Placebos können definitionsgemäß nur dann wirksam sein, wenn die Probanden nicht darüber informiert sind, dass sie eine pharmakologisch unwirksame Substanz erhalten. Dies verursacht allerdings ein moralisches Dilemma hinsichtlich der Verpflichtung, Patienten über das Forschungsvorhaben aufklären zu müssen. Die Patienten der hier vorgestellten Studie wurden zwar wahrheitsgemäß darüber informiert, dass sie im Rahmen der Untersuchung entweder eine Kochsalzlösung oder Nitroglycerin erhalten würden, die Tatsache der Wirkungslosigkeit dieser Substanzen sowie das eigentliche Ziel der Studie, nämlich Placeboeffekte zu erforschen, wurden jedoch nicht explizit erwähnt. Neben diesem ethischen Dilemma waren die mit der Studie verbundenen körperlichen Risiken für die Teilnehmer relativ gering. Außer der routinemäßig durchgeführten koronarangiographischen Untersuchung wurden keine weiteren invasiven Methoden angewandt und auch die Studienmedikation enthielt keine Substanzen in einer pharmakologisch wirksamen Dosierung.

Das Protokoll der Untersuchung wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München vorgelegt. Diese erhob nach Prüfung und Diskussion keine Einwände gegen das Forschungsvorhaben.

3.2 STUDIENDESIGN

Die Studie wurde prospektiv, unizentrisch und randomisiert-kontrolliert durchgeführt. Je 15 Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip einem der beiden Studienarme zugeteilt. Ein Studienarm (Interventionsarm beziehungsweise Suggestionstherapie)

erhielt pharmakologisch unterdosiertes Nitroglycerin mit Suggestion zur Gefäßerweiterung und der andere Studienarm (Kontrollarm beziehungsweise Kontrollgruppe) erhielt gleich dosiertes Nitroglycerin ohne Suggestion.

Alle Probanden wurden darüber informiert, dass sie an einer Studie teilnehmen, die die Wirkung gefäßerweiternder Substanzen auf ihre Herzkranzgefäße testet und dass ihnen im Rahmen dieser Untersuchung entweder Nitroglycerin oder Kochsalzlösung intrakoronar injiziert werden würde.

3.3 STUDIENPATIENTEN

Unter den Patienten, bei denen im Zuge einer medizinisch indizierten Koronarangiographie keine behandlungspflichtige Stenose gefunden wurde, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien, die mit Hilfe der Patientenakte und einer Checkliste (*Checkliste zur Studieneignung*, siehe Anhang) erfasst werden konnten, die Patienten herausgesucht, die für die Studie in Frage kamen.

3.3.1 EINSCHLUSSKRITERIEN

Die Studienpatienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung aus medizinischer Indikation
- Alter zwischen 18 und 80 Jahren
- Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie
- Schriftliche Einwilligung zur Datenschutzerklärung

3.3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Wenn ein Patient die Einschlusskriterien erfüllte, wurde das Vorhandensein von Ausschlusskriterien geprüft. Lag keines der folgenden Kriterien vor, konnte der Patient in die Studie aufgenommen werden:

Ausschlusskriterien vor der Herzkatheteruntersuchung:

- Herzzymerhöhung
- Akuter Myokardinfarkt (NSTEMI/STEMI)
- Regelmäßige Einnahme von Nitraten
- Nitrat-Unverträglichkeit
- Hypotonie

- Schwangerschaft
- Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Schilddrüsenerkrankung
- akute, behandlungspflichtige psychiatrische Erkrankung
- kognitive Einschränkungen
- Prinz-Metall-Angina

Ausschlusskriterien während der Herzkatheteruntersuchung:

- intrakoronare Injektion von Nitroglycerin im Verlauf der Herzkatheteruntersuchung
- interventionspflichtige Koronarstenose
- Prinz-Metall-Angina

3.4 RANDOMISIERUNG UND VERBLINDUNG

Die Studie wurde randomisiert und bezüglich der Studienmedikation doppelblind durchgeführt. Neben dem hier vorgestellten Experiment gab es ein zweites Experiment (Parallelexperiment). In diesem Experiment, das gesondert veröffentlicht wurde, erhielten die Patienten eine Kochsalzlösung entweder mit oder ohne Suggestion zur Gefäßerweiterung. Somit waren nicht nur der behandelnde Kardiologe und der Patient, sondern auch die Studienassistentinnen im Hinblick auf die Studienmedikation verblindet.

Die Randomisierung wurde von der Studienleitung mit Hilfe eines Zufallsgenerators durchgeführt. Je 15 Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip einem der vier Studienarme zugeteilt. Diese Zuteilung befand sich in versiegelten Briefumschlägen auf denen die Probandennummern (1-60) notiert waren. In den Umschlägen befand sich eine Karte, welche die Randomisierungsnummer, die Information über die zu verabreichende Studienmedikation sowie die Entscheidung zur Suggestion beziehungsweise Nicht-Suggestion enthielt. Wurde ein Patient in die Studie aufgenommen, zog eine Studienassistentin den nach der Probandennummer als nächstes folgenden Briefumschlag und übergab ihn der zuständigen Medizinisch-Technischen-Assistentin (MTA). Diese öffnete den Umschlag und zog die der Randomisierungsnummer entsprechende Studienmedikation in eine Spritze auf. Dann

wurde die Spritze von der MTA auf ein Tablett gelegt und dem behandelnden Kardiologen übergeben. Damit dieser wusste, ob er die Medikation mit oder ohne eine Suggestion verabreichen sollte, wurde auf das Tablett zusätzlich eine Karte gelegt. Diese Karte enthielt als Symbol entweder eine durchgestrichene (= ohne Suggestion) oder eine nicht durchgestrichene Sprechblase (= mit Suggestion).

3.5 VERSUCHSABLAUF

Im Folgenden wird der Ablauf des gesamten Experiments kurz skizziert. Auf einzelne Schritte wird in den sich anschließenden Kapiteln näher eingegangen.

Mit Hilfe der Patientenakten wurden aus den neu aufgenommenen Patienten diejenigen herausgesucht, die die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung unterschrieben hatten und bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie in Frage kamen. Die Einverständniserklärungen wurden auf den kardiologischen Stationen des Deutschen Herzzentrums München an jeden Patienten verteilt, der eine koronarangiographische Untersuchung erhalten sollte. Bestand nun im Rahmen der medizinisch indizierten Herzkatheteruntersuchung keine Interventionspflicht an den Koronararterien, wurde kein Nitroglycerin injiziert und lag keine Prinz-Metall-Angina vor, wurden die Patienten randomisiert und dem jeweiligen Studienarm zugeteilt. Kurz vor Beginn des Experiments wurden die Patienten nach der aktuellen Intensität ihrer Brustschmerzen und dem Ausmaß der von ihnen empfundenen psychischen Belastung befragt (siehe Abschnitt 3.6.2.2). Daraufhin führte der behandelnde Kardiologe das Experiment durch (siehe Abschnitt 3.5.2). Während des Experiments wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz des Patienten alle 30 Sekunden von den Studienassistentinnen dokumentiert. Nach Beendigung der Herzkatheteruntersuchung beziehungsweise des Experiments wurden die Patienten nochmals gebeten, die Stärke ihrer momentan empfundenen Brustschmerzen und den Grad der aktuellen Belastung anzugeben. Die Dokumentation der Stärke der Brustschmerzen beziehungsweise die Höhe der Belastung, sowie der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte erfolgte auf einem vorgefertigten Dokumentbogen (sogenanntes *Case-Report-Form*, siehe Anhang). Innerhalb von sechs Stunden nach der Koronarangiographie sollten die Patienten noch zwei psychometrische Fragebögen ausfüllen und wurden nach ihren Vorerfahrungen mit dem Medikament Nitroglycerin

gefragt (siehe Kapitel 3.7). Zudem erstellten die Studienassistentinnen aus dem Anamnesebogen und dem Herzkatheterbericht eine Basisdokumentation, die ebenfalls auf dem *Case-Report-Form* festgehalten wurde (siehe Kapitel 3.8).

3.5.1 DIE STUDIENMEDIKATION

In der vorliegenden Untersuchung sollte das applizierte unterdosierte Nitroglycerin keine bis höchstens eine minimale Koronardilatation hervorrufen. Dabei sollte der Effekt des unterdosierten Nitroglycerins mit Hilfe der Suggestion gesteigert werden. In früheren Untersuchungen war bei einer Dosis von 0,025 mg Nitroglycerin intravenös in unstenosierten Gefäßen kein Dilatationseffekt mehr zu sehen (Sievert, Busmann et al. 1987) (vergleiche Abschnitt 5.2.2.3).

Für den vorliegenden Versuch wurde eine noch geringere Dosierung von 0,01 mg Nitroglycerin ausgewählt. Hierzu wurden von der zuständigen MTA 0,01 mg Nitroglycerin mit 5 ml einer 0,9 prozentigen Natriumchloridlösung verdünnt und auf eine Spritze aufgezogen.

3.5.2 DURCHFÜHRUNG DES VERSUCHS IM HERZKATHETERLABOR

Die vorliegende Untersuchung fand im Anschluss an den Routineablauf einer Koronarangiographie statt. Für die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, setzte sich subjektiv die Untersuchungsprozedur fort und ging (für die Patienten nicht ohne weiteres bemerkbar) in die Studienphase über. Sie blieben ohne Unterbrechung auf dem Untersuchungstisch liegen und der Kardiologe, der zuvor die Herzkatheteruntersuchung durchgeführt hatte, war auch für den Versuch beziehungsweise die Intervention zuständig. Als Referenzgefäß wurde der mittlere Teil des Ramus interventricularis anterior (englisch: left anterior descending, LAD) der A. coronaria sinistra festgelegt, jedoch nur, wenn in diesem Gefäß keine Atherosklerose vorlag. Bei endothelialen Veränderungen im Bereich der LAD wurde von dem zuständigen Kardiologen ein anderes Referenzgefäß (rechte Koronararterie oder Ramus circumflexus der linken Koronararterie) ausgesucht. Dabei wurde die letzte Aufnahme, die im Rahmen der diagnostischen Routinekoronarangiographie von dem durch den Kardiologen bestimmten Referenzgefäß gemacht worden war, als Zeitpunkt „T0“ bezeichnet. Der Kardiologe verabreichte die Studienmedikation im Doppelblindverfahren entweder mit oder ohne Suggestion. Die Suggestion wurde unmittelbar vor Injektion der Lösung von dem betreuenden Kardiologen durchgeführt.

Sie zielte auf eine Erweiterung der Koronargefäße durch das Medikament ab (siehe Abschnitt 3.5.3). Patienten, die per Randomisation dem Kontrollarm angehörten, wurde die Medikation verdeckt ohne Suggestion verabreicht. Eine Minute nach Verabreichung der Studienmedikation wurde eine weitere Abbildung des Referenzgefäßes gemacht. Diese Aufnahme wurde als Zeitpunkt „T1“ definiert. Im Rahmen der koronarangiographischen Untersuchung wurden kontinuierlich der intraarterielle Blutdruck und die Herzfrequenz erfasst und konnten so im Verlauf des Experiments alle 30 Sekunden von einer Studienassistentin auf dem *Case-Report-Form* (siehe Anhang) dokumentiert werden.

3.5.3 DURCHFÜHRUNG DER VERBALEN SUGGESTION

Der Kardiologe, der die Suggestion durchführte, sollte diese nicht auswendig vortragen, sondern die Aussagen, die wichtig waren, mit seinen eigenen Worten wiedergeben. Durch dieses Vorgehen sollte eine subjektiv authentische Situation für den Patienten geschaffen werden. Bei der Erstellung der Aussagen wurde Prof. Dirk Revenstorf, der als Psychologe und Psychotherapeut an der Universität Tübingen arbeitet und sich auf Hypnosetechniken spezialisiert hat, als externer Berater hinzugezogen.

Die Suggestion enthielt folgende Aussagen, wobei die hervorgehobenen Abschnitte besonders betont werden sollten:

- Wir spritzen Ihnen jetzt ein **sehr starkes und schnell wirksames Medikament in Ihre Kranzarterien**
- Die Kranzarterien versorgen Ihr Herz **mit Blut und Sauerstoff; sie bestehen zum Großteil aus Muskeln**
- Das Medikament bewirkt, **dass sich diese Muskeln entkrampfen**. Das Blut kann dann wieder **besser durch die Gefäße fließen und Sauerstoff zum Herzen transportieren**.
- Vielleicht empfinden Sie jetzt gleich ein **Gefühl der Weite in Ihrem Brustbereich**.

3.6 ZIELPARAMETER

Als primäre Zielparameter der Studie wurden die mittels QCA gemessenen Lumendimensionen des Referenzgefäßes festgelegt. Zu den sekundären

Zielparametern zählten Herzfrequenz und arterieller Blutdruck sowie die Intensität der Brustschmerzen und die subjektiv empfundene psychische Belastung der Patienten vor und nach dem Experiment.

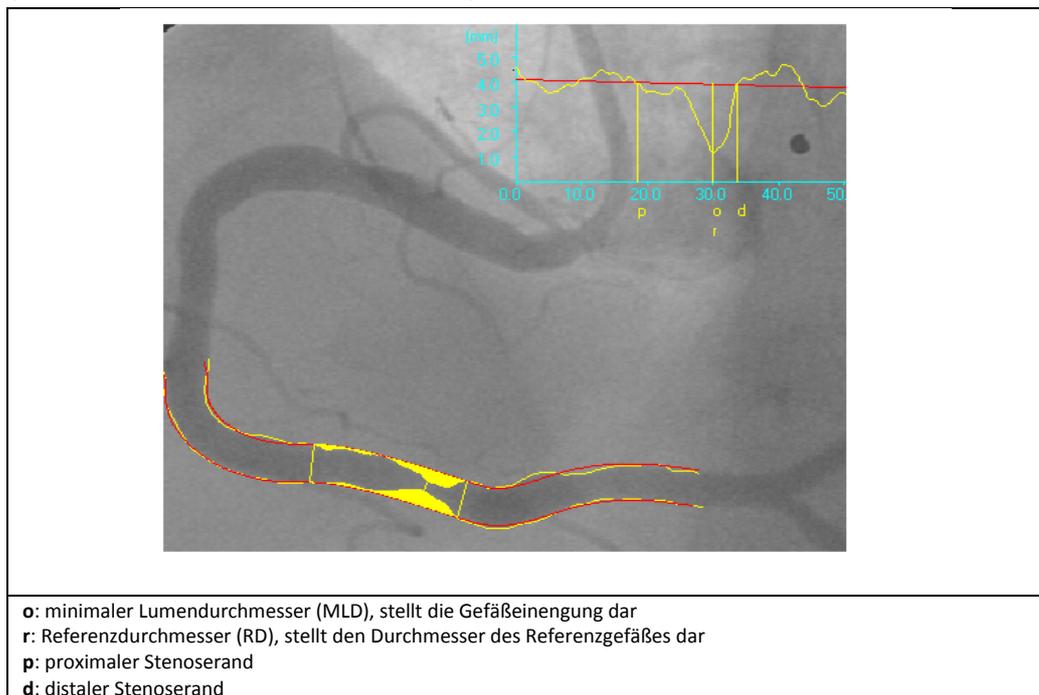
3.6.1 PRIMÄRE ZIELPARAMETER

Die quantitative Auswertung der Koronarangiogramme erfolgte nach Ablauf des Experiments off-line durch Mitarbeiter des QCA-Labors des Deutschen Herzzentrums München, die jedoch die Zielsetzung der Untersuchung nicht kannten. Mit Hilfe eines automatischen Kantenentdeckungssystems (CMS; Medis Medical Imaging Systems, Neunen, Niederlande) wurden die digitalen Bilder analysiert. Als Kalibrierung wurde die Spitze des Kontrastmittelgefüllten Katheters verwendet. Das Zielgefäß beziehungsweise Referenzgefäß wurde zuvor von dem behandelnden Kardiologen festgelegt. Die in der QCA ermittelten Parameter waren der minimale Lumendurchmesser (MLD), der Referenzdurchmesser (RD) sowie der prozentuale Diameter Stenose (DS) [$DS = (1 - MLD/RD) \times 100$] (siehe Abbildung 2).

Als primäre Endpunkte wurden die Diameterveränderungen zwischen T0 und T1 festgelegt:

- $RD_{T1} - RD_{T0}$ (Änderung des RD in mm)
- $MLD_{T1} - MLD_{T0}$ (Änderung des MLD in mm)
- $DS_{T1} - DS_{T0}$ (Änderung des DS in Prozent)

Abbildung 2: Quantitative Koronarangiographie, Vermessung mittels CMS
(Archiv Deutsches Herzzentrum, München)



3.6.2 SEKUNDÄRE ZIELPARAMETER

Als sekundäre physiologische Zielparameter wurden der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz kontinuierlich erfasst. Außerdem wurden die Patienten vor und nach Durchführung des Experiments nach dem aktuellen Grad ihrer psychischen Belastung sowie der Stärke ihrer Brustschmerzen befragt.

3.6.2.1 INTRAARTERIELLE BLUTDRUCK- UND HERZFREQUENZMESSUNG

Während der gesamten Herzkatheteruntersuchung wurden routinemäßig mit Hilfe von Sonden der intraarterielle systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz der Patienten gemessen. Die im Verlauf des Experiments auf einem Monitor angezeigten Werte von Herzfrequenz und Blutdruck wurden alle 30 Sekunden von den Studienassistentinnen dokumentiert. Der erste Wert wurde kurz vor Beginn des Versuchs auf dem *Case-Report-Form* (siehe Anhang) notiert und der letzte Wert mindestens 120 Sekunden nach der Beendigung der koronarangiographischen Untersuchung. Daneben wurde auf dem *Case-Report-Form* festgehalten zu welchem Zeitpunkt die Suggestion (bei den Patienten, die dem Studienarm mit Suggestion zugeteilt waren) und zu welchem Zeitpunkt die Injektion der Studienmedikation erfolgte. Der als erstes dokumentierte Wert von Herzfrequenz und Blutdruck wurde als

„Ausgangswert“ und der Mittelwert der ersten drei Messungen nach der Beendigung des Experiments wurde als „Endwert“ definiert.

3.6.2.2 EINSCHÄTZUNG DER BRUSTSCHMERZEN UND DER AKTUELLEN BELASTUNG

Unmittelbar vor Beginn des Versuchs sowie nach Beendigung des Experiments sowie der Herzkatheteruntersuchung wurden die Patienten nach ihrer aktuellen subjektiv empfundenen psychischen Belastung und der Stärke der Schmerzen im Brustbereich auf einer Skala von null bis zehn befragt. Dabei sollte eine null überhaupt keine Belastung beziehungsweise keine Schmerzen bedeuten und eine zehn für eine maximale Belastung oder nicht auszuhaltende, sehr starke Schmerzen stehen. Durch die Angaben zwischen null und zehn ließ sich ein quantifizierbares Maß der pectangiösen Beschwerden erheben. Die Schätzung der aktuellen Belastung entsprach einem validierten psychometrischen Kurzverfahren (*Subjective Units of Distress Scale*, SUDS (Wolpe 1958)).

3.7 DOKUMENTATION MÖGLICHER EINFLUSSFAKTOREN

Als mögliche Einflussfaktoren auf die Placeboantwort gelten sowohl psychische Beschwerden als auch Vorerfahrungen mit Medikamenten.

3.7.1 ERFASSUNG PSYCHISCHER BESCHWERDEN MITTELS FRAGEBÖGEN

Um mögliche psychische Beschwerden der Patienten erfassen zu können, sollten diese innerhalb von sechs Stunden nach der Herzkatheteruntersuchung zwei psychometrische Fragebögen ausfüllen. Dabei handelte es sich um die deutsche Fassung des State-Trait-Angstinventars (englisch: State-Trait-Anxiety-Inventory, STAI) sowie den deutschen Patienten Gesundheitsfragebogen (englisch: Patient-Health-Questionnaire, PHQ-D).

3.7.2 STATE-TRAIT-ANGSTINVENTAR

Der STAI ist die deutsche Bearbeitung des von Spielberger und Kollegen 1970 entwickelten *State-Trait-Anxiety-Inventory* (Spielberger, Gorsuch et al. 1970). Er besteht aus zwei verschiedenen Fragebögen mit jeweils 20 Fragestellungen zur Erfassung von Angst als aktuellen Zustand (*State-Angst*) und Angst als Eigenschaft (*Trait-Angst*). Damit erlaubt er Aussagen über situative und persönlichkeitspezifische Bedingungen der Angststörung. Die beiden Skalen des STAI können einzeln oder

zusammen verwendet werden. Die Probanden der vorliegenden Studie füllten lediglich den „State-Fragebogen“ (STAI-X1) aus, da die habituelle Angst mit einem anderen Fragebogen, dem PHQ-D, erfasst wurde (siehe Abschnitt 3.7.3). Die State-Angstskala, deren Gegenstand die Zustandsangst ist, besteht aus 20 Feststellungen, die beschreiben, wie sich der Proband in diesem Moment fühlt. Die Zustandsangst ist definiert als ein emotionaler Prozess, der durch Anspannung, Besorgtheit, Nervosität, innerer Unruhe und Furcht vor kommenden Ereignissen gekennzeichnet ist. Er variiert in der Intensität über Zeit und Situationen (Laux, Glanzmann et al. 1981).

3.7.3 PATIENT-HEALTH-QUESTIONNAIRE

Neben der situativen Angst konnten mittels PHQ-D noch verschiedene psychische Syndrome als mögliche Einflussfaktoren auf die Placebowirkung ermittelt werden. Der PHQ-D ist die deutsche Version des *Patient Health Questionnaire* und wurde zum Screening psychischer Syndrome entwickelt. Mit ihm wurde ein äußerst praktikables, valides und gut akzeptiertes Instrument zur Anwendung in der Forschung und klinischen Praxis entwickelt. Er ist mittlerweile aufgrund seiner internationalen Verfügbarkeit zu einem der weltweit am häufigsten angewandten diagnostischen Fragebögen geworden. Da das diagnostische System des PHQ-D ausschließlich auf den Selbstangaben des Patienten beruht, findet eine Diagnostik auf Syndromebene und nicht auf Störungsebene statt. Der PHQ ist im Sinne eines Modulsystems aufgebaut (Gräfe, Zipfel et al. 2004). Die einzelnen Module können flexibel an die jeweilige Fragestellung angepasst werden. In dem hier vorgestellten Experiment wurden das Modul 1 (Somatisierung), Modul 2 (Depression), Modul 3 bis 5 (Angst), Modul 12 (aktuelle Belastungen) sowie das Modul 15 (psychopharmakologische Behandlung) mittels eines vorgegebenen Algorithmus ausgewertet.

3.7.4 BEFRAGUNG ZUR FRÜHEREN EINNAHME NITRATHALTIGER PHARMAKA

Um mögliche Einflüsse durch Vorerfahrungen mit nitrathaltigen Medikamenten auf die individuelle Placebowirkung am Herzen untersuchen zu können, wurden die Patienten innerhalb von sechs Stunden nach der Herzkatheteruntersuchung dazu befragt, ob sie schon einmal nitrathaltige Medikamente eingenommen haben. Wurde diese Frage mit „ja“ beantwortet, wurde als nächstes nach dem Zeitpunkt der letzten Einnahme gefragt. Außerdem sollten die Patienten die Wirksamkeit des Medikaments aufgrund der von ihnen gemachten Erfahrungen einschätzen. Dafür mussten sie mit Hilfe einer Skala von null (gar keine) bis zehn (sehr starke) bewerten, wie sie die Wirkung im

Allgemeinen und bei der letzten Einnahme empfunden haben. Die Antworten der Patienten zu dieser Befragung wurden auf dem *Case-Report-Form* (siehe Anhang) dokumentiert.

3.8 MEDIZINISCHE BASISDOKUMENTATION

In Anschluss an das Experiment haben die Studienassistentinnen mit Hilfe des Anamnesebogens und des Herzkatheterberichts des jeweiligen Patienten eine Basisdokumentation erstellt, die ebenfalls auf dem *Case-Report-Form* (siehe Anhang) festgehalten wurde. Die Basisdokumentation enthielt folgende Angaben:

- Alter, Geschlecht, Gewicht, aktuelle Medikation
- Aktueller Aufnahmegrund:
Kontrolluntersuchung/ Abklärung von Schmerzen/ Zufallsbefund/ Andere
- Form der Angina pectoris:
stabil/ instabil
- Bekannte KHK:
ja/ nein; wenn ja: 1-/2-/ 3-Gefäßerkrankung
- Zustand nach (Z. n.) Infarkt:
ja/ nein
- Z. n. nach Bypass:
ja/ nein
- Z. n. nach perkutaner koronarer Intervention (PCI):
ja/ nein
- Diagnosen (Vorerkrankungen)
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren:
Arterielle Hypertonie/ Hypercholesterinämie/ Adipositas/ Nikotinabusus/
Diabetes mellitus/ Hyperurikämie/ familiäre Disposition

3.9 STATISTIK

Die Berechnungen zur Fallzahlschätzung fanden im Rahmen der Studienplanung im Vorfeld des Experiments statt. Die statistische Analyse der während des Experiments ermittelten Daten, erfolgte im Anschluss an die klinisch experimentellen Untersuchungen mit Hilfe des Programms SPSS 19.0.

3.9.1 FALLZAHL

Hinweise zur Fallzahlschätzung ergaben sich aus der Arbeit von Feldmann und Kollegen in der Nitroglycerin intrakoronar appliziert wurde (Feldman, Marx et al. 1982). Bei der Applikation von 250 µg Nitroglycerin intrakoronar an 14 Studienpatienten zeigten sich folgende Änderungen der proximalen und distalen Gefäße:

Durchmesser proximalen LAD (vorher und nach 2-3 Minuten):

- Pre NTG $3,31 \pm 0,99$ mm
- Post NTG $3,66 \pm 0,81$ mm

Durchmesser distale Arteria circumflexa:

- Pre NTG $1,50 \pm 0,35$ mm
- Post NTG $1,99 \pm 0,29$ mm

Bei einer Power von 0,8 errechneten sich für proximale beziehungsweise distale Gefäßabschnitte Fallzahlen von fünf beziehungsweise vier Studienpatienten, um eine signifikante Änderung durch die Gabe von 250 µg Nitroglycerin intrakoronar nachzuweisen. In der vorliegenden Studie sollte allerdings nicht der Effekt von Nitroglycerin auf das Koronargefäß, sondern der zusätzliche Effekt der Suggestion auf den Effekt des pharmakologisch unterdosierten Nitroglycerins untersucht werden. Da zu diesem Zeitpunkt allerdings noch keinerlei Erfahrungswerte für die Stärke von Suggestionseffekten auf die Koronararterien vorlagen, war eine exakte Fallzahlschätzung für diese Studie nicht möglich. Als Anhaltspunkt konnte jedoch dienen, dass in placebokontrollierten klinischen Studien Placeboeffekte an physikalischen Parametern innerer Organe im Durchschnitt ein Drittel der Verumwirkung erreichen (Meissner, Distel et al. 2007). Daher wurden 15 Patienten in jede Gruppe eingeschlossen.

3.9.2 STATISTISCHE ANALYSE

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (Version 19.0) verwendet.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen vor dem Experiment wurde für normalverteilte Variablen mit Hilfe des Student t-Tests überprüft, für nicht normalverteilte Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test und für dichotome Variablen wurde der Fisher's Exakt Test angewandt.

Die Änderungen der primären Zielparameter (Änderung der Koronardiameter RD, MLD, sowie deren Differenz RD-MLD von Zeitpunkt T0 zu Zeitpunkt T1) und der sekundären physiologischen Zielparameter (diastolischer und systolischer Blutdruck, Herzfrequenz) wurden mit Hilfe einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor „Zeit“ (T0,T1) und dem Zwischensubjektfaktor „Suggestion“ (mit Suggestion, ohne Suggestion) auf Suggestionseffekte hin untersucht. Die Änderung der sekundären Zielparameter „Brustschmerz“ und „aktuelle subjektive psychische Belastung“ wurden mittels Mann-Whitney-U-Test auf das Vorhandensein von Suggestionseffekten untersucht.

Der mögliche Zusammenhang zwischen Suggestionseffekten der primären und sekundären Zielvariablen und verschiedenen Einflussvariablen (Geschlecht, Alter, Nitratvorerfahrung, KHK, Somatisierungssyndrom, Zustandsangst) wurde mit Hilfe von zweifaktoriellen ANOVAs untersucht, wobei jeweils die Interaktion zwischen dem Faktor „Suggestion“ und dem jeweiligen Einflussfaktor interessierte.

Als Grenze für das Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt, dass heißt Werte unter beziehungsweise gleich einem p-Wert von 0,05 wurden als signifikant angesehen.

4 ERGEBNISSE

4.1 PATIENTEN

Insgesamt wurden 30 Patienten in das Experiment eingeschlossen. Die Untersuchungen fanden im Zeitraum von Anfang Juli bis Ende August 2008 im Deutschen Herzzentrum der Technischen Universität München statt. Alle 30 Patienten wurden randomisiert den zwei Studienarmen zugeteilt. Im Rahmen der Untersuchungen wurde bei zwei Patienten das vorgegebene Studienprotokoll verletzt. Die Werte dieser Patienten wurden bei der anschließenden Auswertung nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund beziehen sich die hier vorgestellten Ergebnisse nur auf die übrigen 28 Patienten. Als Suggestionstherapie (SG, Interventionsarm) wird im Folgenden die Gruppe von Patienten bezeichnet, bei der im Verlauf des Experiments eine verbale Suggestion stattfand. Bei der Kontrollgruppe (KG) handelt es sich um die Patienten, die die Studienmedikation ohne eine entsprechende Suggestion erhielten. Insgesamt partizipierten 19 männliche und 9 weibliche Patienten im Alter von 42 bis 79 Jahren ($61,3 \pm 9,8$) an der Studie. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der Patienten in die beiden Studienarme und ihren Altersdurchschnitt.

Tabelle 1: Verteilung der Studienpatienten auf die Studienarme

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
weiblich/männlich, <i>n</i>	4/10	5/9	1,000
Alter, <i>MW ± SD</i>	63 ± 9,2	61 ± 10,5	0,534

4.1.1 PROTOKOLLVERLETZUNGEN

Die Durchführung des hier vorgestellten Experiments erfolgte bei zwei der 30 eingeschlossenen Studienpatienten nicht protokollgemäß. Die Protokollverletzungen betrafen sowohl die Suggestionstherapie- als auch die Kontrollgruppe. In der Suggestionstherapie erfolgte die Suggestion sieben Minuten bevor die Nitroglycerinlösung injiziert wurde. Laut Studienprotokoll sollte die Suggestion jedoch erst unmittelbar vor Verabreichung der Studienmedikation stattfinden. Die Protokollverletzung in der Kontrollgruppe beruhte auf der Tatsache, dass ein Patient

an Parkinson erkrankt war und ein starkes kognitives Defizit aufwies. Ein kognitives Defizit war eines der Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie (siehe Abschnitt 3.3.2). Dieses kognitive Defizit konnte anhand der Informationen in der Patientenakte vorher nicht festgestellt werden, weswegen der Patient zunächst in die Studie eingeschlossen wurde.

Aufgrund der hier erläuterten Verletzungen des vorgegeben Studienprotokolls wurden die Werte dieser beiden Patienten bei der anschließenden Analyse und Interpretation der Ergebnisse nicht mit einbezogen.

4.1.2 VERGLEICHBARKEIT DER GRUPPEN

Mit Hilfe der Basisdokumentation, den Ergebnissen der psychometrischen Tests, den QCA-Messungen sowie den erhobenen hämodynamischen Parametern konnte im Nachhinein überprüft werden, ob eine Vergleichbarkeit beider Gruppen bezüglich dieser Faktoren vorlag.

4.1.2.1 KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN UND VORERKRANKUNGEN

Tabelle 1 zeigt, dass beide Gruppen in demographischer Hinsicht vergleichbar waren. Auch in Bezug auf das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (vergleiche Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
Hypertonie, <i>n (%)</i>	12 (85)	12 (85)	1,000
Hypercholesterinämie, <i>n (%)</i>	10 (71)	8 (57)	0,695
Nikotinabusus, <i>n (%)</i>	2 (14)	2 (14)	1,000
Adipositas, <i>n (%)</i>	3 (21)	3 (21)	1,000
Positive Familienanamnese, <i>n (%)</i>	7 (50)	6 (43)	1,000

Anhand von Tabelle 3 lässt sich erkennen, dass die Gruppen bezüglich kardiovaskulären Vorerkrankungen (KHK, Myokardinfarkt, PCI) vergleichbar waren. Die Diagnose einer KHK lag bei elf der Patienten in der Suggestiongruppe vor, wohingegen in der Kontrollgruppe nur sieben Patienten an einer KHK erkrankt waren.

Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings nicht signifikant (vergleiche Tabelle 3). Zudem betraf die KHK nie das im Rahmen der Studie vermessene Referenzgefäß, sondern immer andere Gefäßabschnitte.

Tabelle 3: Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
KHK, <i>n</i> (%)	11 (79)	7 (50)	0,236
Z. n. Myokardinfarkt, <i>n</i> (%)	3 (21)	3 (21)	1,000
Z. n. PCI, <i>n</i> (%)	7 (50)	5 (36)	0,704

4.1.2.2 MEDIKAMENTENEINNAHME

Fast alle Studienpatienten nahmen regelmäßig blutdrucksenkende Medikamente ein. Diese Medikamente werden in verschiedene Wirkstoffgruppen eingeteilt. β -Adreno-Rezeptorantagonisten (β -Blocker) führen nicht nur zu einer Verminderung des Blutdrucks, sondern senken gleichzeitig die Herzfrequenz und vermindern die Kontraktionskraft und den Sauerstoffbedarf des Herzens (Förstermann 2009). Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (englisch: angiotensin-converting enzyme, ACE-Hemmer) bewirken neben einer Blutdrucksenkung eine verbesserte linksventrikuläre Funktion und erhöhen das Herzminutenvolumen (Förstermann 2009). Diuretika führen über verschiedene Mechanismen, die im Bereich der Niere einen Einfluss auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung haben, zu einer Senkung des Blutdrucks (Turnheim 2009). Statine und Fibrate sind keine blutdrucksenkenden Medikamente, sondern gehören zu der Gruppe der Lipidsenker, indem sie die körpereigene Cholesterinsynthese hemmen (Keller 2009). Anhand von Tabelle 4 lässt sich erkennen, dass bezüglich der Medikamenteneinnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vorlagen.

Tabelle 4: Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Medikamenteneinnahme

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
β-Blocker, n (%)	9 (64)	11 (79)	0,678
ACE-Hemmer, n (%)	10 (71)	9 (64)	1,000
Diuretika, n (%)	5 (36)	3 (21)	0,678
Statine/Fibrate, n (%)	10 (71)	7 (50)	0,440

4.1.2.3 QUANTITATIVE KORONARANGIOGRAPHIE

Tabelle 5 zeigt die Werte der QCA-Messungen zum Zeitpunkt T0 (Ausgangswerte): Es lässt sich erkennen, dass die Ausgangswerte des prozentualen Stenosediameter (DS) sowie der minimale Lumendurchmesser (MLD) und der Referenzdurchmessers (RD) des Referenzgefäßes in beiden Gruppen vergleichbar waren.

Tabelle 5: Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der QCA-Messungen zum Zeitpunkt T0 (Ausgangswerte)

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
MLD, mm	2,7 ± 0,4	3,0 ± 0,8	0,235
RD, mm	3,1 ± 0,5	3,3 ± 0,8	0,352
DS, %	11 ± 6,3	9,3 ± 4,4	0,395

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

4.1.2.4 HÄMODYNAMISCHE PARAMETER

Der Blutdruck und die Herzfrequenz der Patienten wurden während des gesamten Experiments mit Hilfe von Sonden intraarteriell gemessen und auf dem *Case Report Form* dokumentiert. Tabelle 6 zeigt, dass die Ausgangswerte des systolischen (RRsyst) und diastolischen (RRdiast) Blutdrucks in beiden Gruppen vergleichbar waren. Die Herzfrequenz war in der Kontrollgruppe jedoch signifikant niedriger als in der Suggestionen-Gruppe. Da die sekundären Endpunkte dieser Untersuchung (Veränderung der hämodynamischen Parameter, siehe Tabelle 12) keinen Unterschied bezüglich der Herzfrequenz zwischen der Suggestionen- und Kontrollgruppe zeigten, wurde dieses Phänomen im Rahmen der Auswertung nicht weiter analysiert.

Tabelle 6: Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Ausgangswerte der hämodynamischen Messungen

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
RR syst, mmHg	148,6 ± 23,2	152,6 ± 20,7	0,640
RR diast, mmHg	78,1 ± 11,1	76,9 ± 12,0	0,771
Herzfrequenz, 1/min	74,5 ± 11,0	66,6 ± 8,6	0,043

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

4.1.2.5 INTENSITÄT DER BRUSTSCHMERZEN UND DER AKTUELLEN BELASTUNG

Unmittelbar vor sowie nach dem Experiment wurden die Studienpatienten nach der Intensität der von ihnen empfundenen Brustschmerzen (Score 0-10) und dem Grad der aktuellen psychischen Belastung (Score 0-10) befragt. Tabelle 7 listet die Werte vor Beginn des Versuchs (Ausgangswerte) auf. Es lässt sich erkennen, dass bezüglich dieser Ausgangswerte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand.

Tabelle 7: Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Ausgangswerte der Brustschmerzen und der aktuellen psychischen Belastung

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
Brustschmerzen, Score 0-10	0,6 ± 1,2	1,7 ± 2,9	0,427
Aktuelle Belastung, Score 0-10	4 ± 2,3	2,2 ± 2,5	0,329

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

4.1.2.6 PSYCHISCHE VERÄNDERUNGEN

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der psychometrischen Tests, die die Patienten innerhalb von sechs Stunden nach Beendigung des Experiments ausfüllen sollten, aufgelistet. Diese psychometrischen Fragebögen waren zum einen die deutsche Fassung des STAI und zum anderen der PHQ-D.

Mit Hilfe der State-Angstskala lässt sich ein Summenwert errechnen, der ein Maß für die Intensität eines Angstzustands ist. Der Summenwert kann zwischen 20 und 80 liegen, wobei der Wert von 80 einer maximalen Zustandsangst entspricht (Spielberger, Gorsuch et al. 1970). Im Mittel lag der Wert der Zustandsangst in der

Suggestionsgruppe bei 31,5 (vergleiche Tabelle 8). Da einer der Patienten der Suggestionsgruppe den Fragebogen nicht ausfüllen wollte, konnten an dieser Stelle nur 13 Fragebögen ausgewertet werden. Der durchschnittliche Summenwert für die Zustandsangst in der Kontrollgruppe lag bei 36,4 (vergleiche Tabelle 8). Anhand dieser Mittelwerte lässt sich erkennen, dass die Kontrollgruppe höhere Werte an Zustandsangst aufwies als die Suggestionsgruppe; der Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. In der Subgruppenanalyse (siehe Tabelle 20) zeigte sich zudem, dass die Höhe des Zustandsangst-Summenwerts keinen signifikanten Einfluss auf den Effekt der Suggestion hatte.

Die einzelnen Module des PHQ wurden mit Hilfe eines speziellen Algorithmus ausgewertet. Tabelle 8 zeigt, dass in der Suggestionsgruppe vier der Patienten an einem Somatisierungssyndrom und vier der Patienten an einem depressiven Syndrom litten, was jeweils einem Anteil von 29 Prozent der Patienten entspricht. Dahingegen litten in der Kontrollgruppe nur zwei Patienten an einem Somatisierungssyndrom und ein Patient an einem depressiven Syndrom. In der Kontrollgruppe nahmen zwei der Patienten regelmäßig Psychopharmaka ein, wohingegen in der Suggestionsgruppe keiner der Patienten angab, Psychopharmaka zu erhalten. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch nicht signifikant. Auch bezüglich des Vorliegens eines Angstsyndroms waren beide Gruppen vergleichbar (vergleiche Tabelle 8). Das Modul 12 des PHQ-D beinhaltet zehn Items, die nach aktuellen Belastungsfaktoren fragen. Durch Aufsummierung dieser 12 Items kann ein Schweregrad für den Bereich „Stress“ gebildet werden. Die numerische Bewertung der einzelnen Items beträgt null (nicht beeinträchtigt), eins (wenig beeinträchtigt) und zwei (stark beeinträchtigt). Der Skalensummenwert „Stress“ variiert demnach zwischen null und 20 (Löwe, Spitzer et al. 2002). In der vorliegenden Untersuchung lag der Skalensummenwert für Stress in der Suggestionsgruppe im Mittel bei 3,6 und der der Kontrollgruppe bei 4,7 (vergleiche Tabelle 8). Somit waren die Gruppen hinsichtlich dieses Wertes ebenfalls vergleichbar.

Tabelle 8: Ergebnisse der psychometrischen Tests

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
STAI			
Zustandsangst, Score, $MW \pm SD$	31,5 \pm 5,9	36,4 \pm 7,0	0,064
PHQ			
Somatisierungssyndrom, n (%)	4 (29)	2 (14)	0,648
Depressives Syndrom (major und andere), n (%)	4 (29)	1 (7)	0,326
Angstsyndrom (Panikstörung und andere), n (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
Regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka, n (%)	0 (0)	2 (14)	0,481
Stress, Score, $MW \pm SD$	3,6 \pm 2,2	4,7 \pm 2,2	0,371

4.2 ERGEBNISSE DER QUANTITATIVEN KORONARANGIOGRAPHIE

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der QCA-Messungen vorgestellt. Die Ausgangswerte des DS sowie des MLD und des RD des Referenzgefäßes sind bereits in Tabelle 5 aufgeführt. Tabelle 9 zeigt die Werte zum Zeitpunkt T1, also eine Minute nach Verabreichung der Studienmedikation (Endwerte). Tabelle 10 stellt die Veränderungen der Werte zwischen T0 und T1: $(MLD_{(T1)} - MLD_{(T0)})$, $(RD_{(T1)} - RD_{(T0)})$, $(DS_{(T1)} - DS_{(T0)})$ dar. Die statistische Analyse mit einer zweifaktoriellen ANOVA zeigte, dass die Suggestion weder auf den MLD noch auf den RD oder DS einen signifikanten Effekt hatte (Interaktionseffekt, MLD: $F(1,26)=0,776$, $p=0,386$; RD: $F(1,26)=1,022$, $p=0,321$; DS: $F(1,26)=0,069$, $p=0,795$). Der RD nahm über die Zeit unabhängig von der Suggestion zu ($F(1,26)=7,392$, $p=0,012$), während sich MLD und DS nicht signifikant änderten (MLD: $F(1,26)=2,178$, $p=0,152$; DS: $F(1,26)=0,896$, $p=0,352$). Da die Zunahme des RD jedoch unabhängig von der Suggestion stattfand, kann diese Änderung nicht als Suggestionseffekt interpretiert werden.

Tabelle 9: QCA-Messungen zum Zeitpunkt T1 (Endwerte)

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
MLD, <i>mm</i>	2,9 ± 0,4	3,0 ± 0,7	0,392
RD, <i>mm</i>	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,7	0,563
DS, %	11,8 ± 7,7	10,6 ± 6,7	0,666

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

Tabelle 10: Veränderung der QCA-Parameter (T 0 -> T 1)

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
MLD, <i>mm</i>	0,2 ± 0,3	0,04 ± 0,4	0,386
RD, <i>mm</i>	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,3	0,321
DS, %	0,8 ± 5,0	1,3 ± 6,6	0,795

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

4.3 ERGEBNISSE DER HÄMODYNAMISCHEN MESSUNGEN

Tabelle 11 und 12 zeigen die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen. Die Ausgangswerte sind bereits in Tabelle 6 aufgeführt. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen nach Beendigung des Experiments (Endwerte) dargestellt und Tabelle 12 listet die Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz vor und nach der Durchführung des Experiments auf. Die statistische Analyse mittels einer zweifaktoriellen ANOVA ergab, dass die Suggestion keine signifikanten Effekte auf den diastolischen Blutdruck und auf die Herzfrequenz hatte (Interaktionseffekt, RR syst: $F(1,25)=0,315$, $p=0,580$; RR diast: $F(1,25)=0,832$, $p=0,370$; HF: $F(1,26)=2,840$, $p=0,104$). Der systolische Blutdruck nahm über die Zeit in beiden Gruppen unabhängig von der Suggestion ab ($F(1,25)=4,970$, $p=0,035$), was daher nicht als suggestionsspezifischer Effekt bezeichnet werden kann. Der diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz zeigten keine signifikanten Veränderungen über die Zeit (RR diast: $F(1,25)=0,017$, $p=0,896$; HF: $F(1,26)=2,570$, $p=0,121$).

Tabelle 11: Endwerte der hämodynamischen Messungen

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
RR syst, mmHg	144,3 ± 25,6	151,6 ± 19,2	0,608
RR diast, mmHg	75,8 ± 9,9	75,5 ± 13,6	0,899
Herzfrequenz, 1/min	76,3 ± 14,2	68,6 ± 8,9	0,146

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

Tabelle 12: Veränderung der hämodynamischen Parameter

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
RR syst, mmHg	-4,4 ± 14,7	-1 ± 13,2	0,580
RR diast, mmHg	-2,36 ± 12,8	-1,4 ± 9,8	0,370
Herzfrequenz, 1/min	1,8 ± 5,1	2,1 ± 3,8	0,104

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

4.4 ERGEBNISSE DER BEFRAGUNG NACH BRUSTSCHMERZEN UND AKTUELLER BELASTUNG

Die Ergebnisse der Befragung der Studienpatienten nach der Intensität der von ihnen empfundenen Brustschmerzen (Score 0-10) und dem Grad der aktuellen psychischen Belastung (Score 0-10) sind in den folgenden Tabellen dargestellt. Die Ausgangswerte wurden bereits in Tabelle 7 gezeigt. In Tabelle 13 sind die Werte nach Beendigung des Experiments (Endwerte) aufgelistet und Tabelle 14 stellt die Veränderung der Intensität der Brustschmerzen und der psychischen Belastung vor und nach der Durchführung des Versuchs im Herzkatheterlabor dar. Im Rahmen der statistischen Analyse mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests stellte sich heraus, dass zwischen der Suggestions- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Veränderung der Brustschmerzen und Belastung bestand.

Tabelle 13: Endwerte der Brustschmerzen und der aktuellen Belastung

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
Brustschmerzen, <i>Score 0-10</i>	0,9 ± 1,5	1,2 ± 2,1	0,769
Aktuelle Belastung, <i>Score 0-10</i>	0,8 ± 1,4	2,4 ± 2,7	0,094

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

Tabelle 14: Veränderung der Brustschmerzen und der aktuellen Belastung

	SG (n=14)	KG (n=14)	p-Wert
Brustschmerzen, <i>Score 0-10</i>	0,3 ± 1,7	-0,5 ± 1,3	0,265
Aktuelle Belastung, <i>Score 0-10</i>	-0,6 ± 1,8	0,1 ± 0,9	0,376

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

4.5 EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ZIELPARAMETER

In den folgenden Kapiteln wird überprüft, inwiefern die Parameter Geschlecht, Alter, Vorerfahrung mit Nitraten, KHK, Somatisierungssyndrom (erfasst mit dem Fragebogen PHQ) oder die Zustandsangst (erfasst mit dem Fragebogen STAI-X1) einen Einfluss auf die Veränderung der Zielparameter MLD, RD, DS, Blutdruck, Herzfrequenz, Brustschmerz und aktuelle psychische Belastung hatten.

Im Folgenden entspricht die Änderung der Zielparameter der Veränderung der gemessenen Werte zwischen T0 und T1, beziehungsweise zwischen dem Ausgangswert (AW) und dem Endwert (EW):

- **MLD=** $MLD_{(T1)} - MLD_{(T0)}$
- **RD=** $RD_{(T1)} - RD_{(T0)}$
- **DS=** $DS_{(T1)} - DS_{(T0)}$
- **RR syst=** $RR\ syst_{(EW)} - RR\ syst_{(AW)}$
- **RR diast=** $RR\ diast_{(EW)} - RR\ diast_{(AW)}$
- **Herzfrequenz=** $Herzfrequenz_{(EW)} - Herzfrequenz_{(AW)}$
- **Brustschmerz=** $Brustschmerz_{(EW)} - Brustschmerz_{(AW)}$
- **aktuelle Belastung=** $Belastung_{(EW)} - Belastung_{(AW)}$.

4.5.1 GESCHLECHT

Um zu testen, ob die Suggestion eine unterschiedliche Wirkung auf die Änderung der Zielparameter bei männlichen und weiblichen Studienpatienten hatte, wurden die Patienten bei der statistischen Analyse in eine männliche und eine weibliche Subgruppe unterteilt (siehe Tabelle 15). Die Ergebnisse der statistischen Tests zeigten für keinen der Zielparameter eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Intervention.

Tabelle 15: Veränderung der Zielparameter bei männlichen und weiblichen Patienten

	SG		KG		p-Wert
	Männer (n=10)	Frauen (n=4)	Männer (n=9)	Frauen (n=5)	
MLD, mm	0,19 ± 0,31	0,07 ± 0,22	0,03 ± 0,49	0,05 ± 0,22	0,637
RD, mm	0,26 ± 0,26	0,1 ± 0,22	0,07 ± 0,4	0,14 ± 0,23	0,352
DS, %	0,85 ± 5,77	0,5 ± 2,42	0,93 ± 6,61	2,05 ± 7,23	0,767
RR syst, mmHg	-3 ± 16,18	-7,75 ± 11,64	-3,11 ± 15,02	2,8 ± 9,15	0,529
RR diast, mmHg	-3,80 ± 13,81	1,25 ± 10,63	-2,56 ± 11,18	0,8 ± 7,19	0,351
Herzfrequenz, 1/min	2,70 ± 5,66	-0,5 ± 3	2,67 ± 4,58	1,0 ± 1,87	0,747
Brust- schmerzen, Score 0-10	0,15 ± 1,8	0,75 ± 1,5	-0,56 ± 1,67	-0,4 ± 0,55	0,731
Aktuelle Belastung, Score 0-10	-0,6 ± 1,58	-0,75 ± 2,5	0,11 ± 0,33	0,2 ± 1,64	0,845

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichung

4.5.2 ALTER

Des Weiteren wurden die Studienpatienten bei der Auswertung in eine ältere und eine jüngere Gruppe aufgeteilt. Dafür wurde zunächst als Grenze der Median des Alters aller Patienten der Suggestionen- und Kontrollgruppe berechnet, der einem Alter von 61 Jahren entspricht. In Tabelle 16 sind die Veränderungen der Zielparameter der älteren Patienten (über/gleich 61 Jahre) und jüngeren Patienten (unter 61 Jahren) sowohl in der Suggestionen- als auch in der Kontrollgruppe aufgeführt. Die Ergebnisse der

statistischen Analyse zeigten keine signifikante Interaktion zwischen dem Alter der Patienten und der Veränderung der Zielparameter. Im Bereich der aktuellen psychischen Belastung kam es allerdings bei den jüngeren Patienten in der Suggestiongruppe zu einer fast signifikanten Reduktion ($p=0,082$).

Tabelle 16: Veränderung der Zielparameter bei Patienten im Alter von über/gleich 61 Jahren und unter 61 Jahren

	SG		KG		p-Wert
	Alter \geq 61 (n=8)	Alter < 61 (n=6)	Alter \geq 61 (n=8)	Alter < 61 (n=6)	
MLD, mm	0,09 \pm 0,32	0,19 \pm 0,27	-0,02 \pm 0,46	-0,02 \pm 0,34	0,738
RD, mm	0,18 \pm 0,24	0,26 \pm 0,29	0,08 \pm 0,42	-0,01 \pm 0,25	0,913
DS,%	0,28 \pm 6,51	1,39 \pm 1,82	2,32 \pm 5,36	0,46 \pm 8,29	0,462
RR syst, mmHg	1,0 \pm 14,0	11,5 \pm 13,58	1,13 \pm 14,93	-6,0 \pm 11,02	0,175
RR diast, mmHg	0,25 \pm 12,08	5,83 \pm 13,99	-4,13 \pm 10,68	-2,29 \pm 7,76	0,682
Herzfrequenz, 1/min	2,5 \pm 6,46	0,83 \pm 2,93	1,63 \pm 2,97	3,29 \pm 5,01	0,688
Brust- schmerzen, Score 0-10	0 \pm 1,6	0,75 \pm 1,84	-0,75 \pm 1,75	-0,14 \pm 0,41	0,889
Aktuelle Belastung, Score 0-10	0,13 \pm 0,83	-1,67 \pm 2,25	0,13 \pm 1,25	0,14 \pm 0,41	0,082

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichung

4.5.3 NITRATVORERFAHRUNG

Jeder der Patienten wurde im Anschluss an das Experiment dazu befragt, ob er in der Vergangenheit schon einmal Nitroglycerin oder andere nitrathaltige Medikamente eingenommen hat. In der Suggestiongruppe lagen bei drei der Patienten und in der Kontrollgruppe bei vier der Patienten Vorerfahrungen mit Nitroglycerin oder anderen nitrathaltigen Medikamenten vor. Somit konnte im Rahmen der statistischen Auswertung berechnet werden, ob die Suggestion bei den Patienten, die schon einmal nitrathaltige Medikamente eingenommen hatten, eine andere Wirkung in Bezug auf die Veränderung der Zielparameter zeigte, als bei den übrigen Patienten. In Tabelle 17

sind die Veränderungen der Zielparameter bei den Patienten mit und ohne Nitratvorerfahrung (+/- NV) dargestellt. Bei der statistischen Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zielparameter zwischen diesen beiden Subgruppen.

Tabelle 17: Veränderung der Zielparameter bei Patienten mit und ohne Nitratvorerfahrung

	SG		KG		p-Wert
	+ NV (n=3)	- NV (n=11)	+ NV (n=4)	- NV (n=10)	
MLD, mm	-0,02 ± 0,25	0,2 ± 0,29	0 ± 0,09	0,05 ± 0,48	0,572
RD, mm	0,0 ± 0,24	0,27 ± 0,24	0,15 ± 0,12	0,08 ± 0,4	0,216
DS, %	0,68 ± 1,32	0,77 ± 5,608	3,81 ± 3,33	0,34 ± 7,42	0,502
RR syst, mmHg	-4 ± 9,17	-4,45 ± 16,31	9,5 ± 16,38	5,2 ± 9,6	0,445
RR diast, mmHg	0,33 ± 6,66	-3,03 ± 14,18	-9,75 ± 13,35	2,0 ± 5,91	0,188
Herzfrequenz, 1/min	6 ± 9,54	0,64 ± 3,08	1,5 ± 2,52	2,3 ± 4,35	0,976
Brust- schmerzen, Score 0-10	0 ± 0	0,4 ± 1,91	-1,25 ± 2,5	-0,2 ± 0,42	0,640
Aktuelle Belastung, Score 0-10	-0,33 ± 0,56	-0,72 ± 2	-0,25 ± 0,5	0,29 ± 1,06	0,472

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichung

4.5.4 KORONARE HERZKRANKHEIT

Die Gefäßabschnitte, die im Verlauf der Studie vermessen wurden, wiesen keine atherosklerotischen Veränderungen im Sinne einer KHK auf. Dennoch lag bei einigen der Patienten in anderen Gefäßabschnitten eine KHK vor. Bei der Datenanalyse wurden die Patienten in eine Subgruppe mit der Diagnose KHK und eine Subgruppe ohne diese Diagnose aufgeteilt. In der Kontrollgruppe war bei einem der Patienten die Information, ob dieser an einer KHK erkrankt war nicht zugänglich. Daher beziehen sich die vorliegenden Werte in der Kontrollgruppe auf die übrigen 13 Patienten. Tabelle 18 zeigt die Änderung der Zielparameter bei den Patienten, bei denen die Diagnose einer KHK vorlag (+ KHK) und den Patienten, die nicht im Bereich anderer

Gefäßabschnitte an einer KHK erkrankt waren (- KHK). Auch hier zeigte die statistische Analyse keine Interaktion zwischen der Veränderung der Zielparameter und dem Vorliegen einer KHK.

Tabelle 18: Veränderung der Zielparameter bei Patienten mit und ohne KHK in anderen Gefäßabschnitten

	SG		KG		p-Wert
	+ KHK (n=11)	- KHK (n=3)	+ KHK (n=7)	- KHK (n=6)	
MLD, mm	0,15 ± 0,32	0,17 ± 0,1	0 ± 0,52	0,1 ± 0,23	0,537
RD, mm	0,22 ± 0,29	0,2 ± 0,05	0,02 ± 0,41	0,2 ± 0,24	0,302
DS, %	0,91 ± 5,48	0,16 ± 2,85	0,19 ± 8,64	2,85 ± 3,8	0,718
RR syst, mmHg	-4 ± 15,7	-5,67 ± 13,32	0,63 ± 17,79	-3,17 ± 4,26	0,857
RR diast, mmHg	-3,82 ± 13,1	3 ± 12,29	-3,88 ± 12,57	2 ± 5,76	0,428
Herzfrequenz, 1/min	2,55 ± 5,39	-1 ± 3,46	2,0 ± 2,76	2,17 ± 5,04	0,210
Brust- schmerzen, Score 0-10	0,14 ± 1,7	1 ± 1,73	-0,25 ± 0,40	-0,83 ± 2,04	0,333
Aktuelle Belastung, Score 0-10	-0,64 ± 1,5	0,67 ± 3,06	-0,25 ± 0,49	0,67 ± 1,21	0,474

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichung

4.5.5 SOMATISIERUNGSSYNDROM

Mithilfe einzelner Module des PHQ konnte bei vier Patienten in der Suggestionstherapiegruppe und bei zwei Patienten in der Kontrollgruppe ein Somatisierungssyndrom ermittelt werden. Um herauszufinden, ob das Somatisierungssyndrom einen Einfluss auf den Effekt der Suggestion hinsichtlich der Änderung der Zielparameter hatte, wurden die Daten bei den Patienten mit und ohne Somatisierungssyndrom getrennt ausgewertet. In Tabelle 19 sind die Änderungen der Zielparameter bei den Patienten mit und ohne Somatisierungssyndrom (+/- SoSyn) aufgeführt. Die statistische Auswertung zeigte jedoch, dass keine signifikante Interaktion zwischen dem Vorliegen eines Somatisierungssyndroms und den erhobenen Zielparametern vorlag. Die Interaktion

zwischen dem Somatisierungssyndrom und dem Zielparameter Brustschmerzen wurde jedoch fast signifikant ($p=0,051$). Patienten mit Somatisierungssyndroms wiesen dabei eher eine Zunahme der Brustschmerzen auf.

Tabelle 19: Veränderung der Zielparameter bei Patienten mit und ohne Somatisierungssyndrom

	SG		KG		p-Wert
	+ SoSyn (n=4)	- SoSyn (n=10)	+ SoSyn (n=2)	- SoSyn (n=12)	
MLD, mm	$0 \pm 0,21$	$0,22 \pm 0,3$	$-0,02 \pm 0,37$	$0,05 \pm 0,42$	0,684
RD, mm	$0,06 \pm 0,24$	$0,27 \pm 0,24$	$-0,09 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,36$	0,976
DS, %	$1,78 \pm 1,58$	$0,34 \pm 5,82$	$-2,59 \pm 10,53$	$1,98 \pm 6,15$	0,303
RR syst, mmHg	$-10,5 \pm 6,56$	$-1,9 \pm 16,62$	$6 \pm 16,97$	$-2,17 \pm 12,97$	0,115
RR diast, mmHg	$-3,5 \pm 2,08$	$-1,9 \pm 15,3$	$5,5 \pm 7,78$	$-2,5 \pm 9,88$	0,934
Herzfrequenz, 1/min	$3,75 \pm 9$	$1 \pm 2,98$	$2,0 \pm 1,41$	$2,08 \pm 4,14$	0,591
Brustschmerzen, Score 0-10	$1,88 \pm 2,25$	$-0,3 \pm 0,95$	-1 ± 0	$-0,42 \pm 1,44$	0,051
Aktuelle Belastung, Score 0-10	$-1 \pm 2,94$	$-0,5 \pm 1,27$	$-0,5 \pm 0,71$	$0,25 \pm 0,97$	0,861

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichung

4.5.6 ZUSTANDSANGST

Mit Hilfe des State-Fragebogens (STAI-X1) wurde bei jedem Patienten ein Summenwert errechnet, der ein Maß für die Intensität eines Angstzustandes darstellt. Der Summenwert reicht von 20 bis 80, wobei der Wert von 80 einer maximalen Zustandsangst entspricht (siehe Abschnitt 4.1.2.5). Um zu testen, ob höhere Summenwerte bei den Studienpatienten einen Einfluss auf die Veränderung der Zielparameter hatten, wurden die Patienten bei der statistischen Auswertung der Daten in zwei Gruppen eingeteilt. Zunächst wurde der Median des Summenwerts aller Patienten der Suggestion- und der Kontrollgruppe gebildet, der einem Wert von 33 entspricht. Dann wurden die Patienten entsprechend ihres Summenwerts in eine

Gruppe mit einem Summenwert (Score) von größer/gleich 33 und eine Gruppe mit einem Score von kleiner 33 eingeteilt. Bei einem der Patienten der Suggestionstherapie konnte kein Summenwert berechnet werden, daher beziehen sich die vorliegenden Werte auf 13 Patienten in der Suggestionstherapie und 14 Patienten in der Kontrollgruppe. In Tabelle 20 sind die Veränderungen der Zielparameter bei Patienten mit einem höheren und einem niedrigeren Zustandsangst-Score aufgeführt. Die Ergebnisse der statistischen Tests konnten für keinen der Zielparameter eine signifikante Interaktion zwischen Zustandsangst-Score und der Intervention nachweisen.

Tabelle 20: Veränderung der Zielparameter bei Patienten mit einem Zustandsangst-Score von größer/gleich 33 und kleiner 33

	SG		KG		p-Wert
	Score ≥ 33 (n=4)	Score < 33 (n=9)	Score ≥ 33 (n=10)	Score < 33 (n=4)	
MLD, mm	0,11 ± 0,13	0,12 ± 0,29	0 ± 0,46	0,14 ± 0,21	0,916
RD, mm	0,07 ± 0,18	0,23 ± 0,24	0,06 ± 0,39	0,21 ± 0,19	0,665
DS, %	-1,5 ± 6	2,35 ± 4,14	1,13 ± 7,52	1,84 ± 4,19	0,371
RR syst, mmHg	-5 ± 9,2	-2,33 ± 16,92	-3,3 ± 9,59	4,75 ± 20,32	0,331
RR diast, mmHg	-2,25 ± 0,96	-2,11 ± 19,14	1,2 ± 6,21	-7,75 ± 14,91	0,975
Herzfrequenz, 1/min	3,25 ± 9,32	1,44 ± 9,32	2,4 ± 0,57	-1,25 ± 2,5	0,611
Brust- schmerzen, Score 0-10	0 ± 0	0,83 ± 1,7	-0,2 ± 0,42	-0,2 ± 0,42	0,254
Aktuelle Belastung, Score 0-10	-1 ± 2	-0,56 ± 1,89	-0,1 ± 0,57	0,75 ± 1,5	1,0

Die Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichung

5 DISKUSSION

5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Suggestion weder auf die primären noch auf die sekundären Endpunkte einen signifikanten Effekt hatte.

5.1.1 PRIMÄRE ENDPUNKTE

Primäre Endpunkte dieser Untersuchung waren die Veränderung des minimalen Lumendurchmessers (MLD) und des Referenzdurchmessers (RD) sowie des prozentualen Stenosediameters (DS) des Referenzgefäßes von Zeitpunkt T0 zu Zeitpunkt T1. Die statistischen Analysen der QCA-Messungen ergaben, dass die Suggestion weder auf den MLD und RD noch auf den DS einen signifikanten Effekt hatte (siehe Tabelle 10). Der RD nahm über die Zeit in beiden Gruppen und somit unabhängig von der Suggestion zu. Dieser Effekt kann daher nicht als suggestionsspezifisch interpretiert werden.

5.1.2 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

Als sekundäre Endpunkte der Studie wurden die Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz, der Intensität der Brustschmerzen und aktuellen psychischen Belastung bestimmt. Auf Herzfrequenz und diastolischen Blutdruck hatte die Suggestion keinen Einfluss (siehe Tabelle 12). Der systolische Blutdruck nahm in beiden Gruppen über die Zeit hin ab (siehe Tabelle 12). Dieses Phänomen stellt somit ebenfalls keinen suggestionsspezifischen Effekt dar. Auch die Intensität der Brustschmerzen sowie die psychische Belastung konnten mittels Suggestion nicht verändert werden (siehe Tabelle 14).

5.1.3 ERGEBNISSE DER SUBGRUPPENANALYSE

Im Rahmen der explorativen statistischen Analyse zeigte sich keine der Interaktionen zwischen der Suggestion und dem jeweiligen Einflussfaktor (Geschlecht, Alter, Nitratvorerfahrung, KHK, Somatisierungssyndrom, Zustandsangst) als signifikanter Effekt. Die Interaktion zwischen „Suggestion“ und „Somatisierungssyndrom“ im Bereich der Brustschmerzen zeigte allerdings eine statistische Tendenz von $p = 0,051$, was vermuten lässt, dass bei Patienten mit einem Somatisierungssyndrom die Brustschmerzen durch die Suggestion eher stärker wurden. Die Interaktion zwischen

„Suggestion“ und „Alter“ zeigte bei den jüngeren Patienten bezüglich der aktuellen psychischen Belastung eine statistische Tendenz von $p= 0,082$. Demnach lässt sich auch hier vermuten, dass bei den jüngeren Patienten in der Suggestionstherapie die psychische Belastung eher abnahm.

5.2 METHODISCHE DISKUSSION

Im Folgenden werden die Methodik und damit verbundene mögliche Einflüsse auf das Ergebnis dieser Studie diskutiert.

5.2.1 METHODIK DER STUDIE

Die Studie wurde prospektiv, randomisiert und doppelblind im Herzkatheterlabor des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt. Die Gesamtzahl der Patienten, die die Studie ohne Protokollverletzungen abgeschlossen haben, liegt mit einer Anzahl von 28 in einem Bereich, der eine sinnvolle statistische Auswertung erlaubt. Die Durchführung der Studie verlief wie geplant und im Studienprotokoll beschrieben. Es wurden keine Fehlmessungen verzeichnet.

Der Einschluss von geeigneten Patienten in die Studie verlief komplikationslos. Auch die Randomisierung der Patienten und die doppelte Verblindung verliefen fehlerfrei und ohne technische Komplikationen.

Das Experiment fand direkt im Anschluss an die klinisch indizierte Routine-Herzkatheteruntersuchung statt. Für die Studienpatienten entstand dabei keine wahrnehmbare Unterbrechung oder Unregelmäßigkeit im Ablauf der Untersuchung, sondern es wurde der Eindruck erweckt, der Versuch wäre ein fester Bestandteil der Koronarangiographie. Auf diese Weise wurde für die Patienten eine authentische Situation geschaffen und mögliche Faktoren, die unabhängig von der Suggestion einen Einfluss auf die Empfindungen und damit auch auf die physiologischen Parameter der Patienten hatten, wie zum Beispiel Beunruhigung, Verwirrung oder Angst, konnten reduziert werden.

Ein innovativer Ansatz der vorliegenden Untersuchung war die Anwendung des *Open/Hidden-Model* von Benedetti und Kollegen (siehe Abschnitt 1.3.2) bei der Verabreichung der Studienmedikation. Nach diesem Modell erhält ein Teil der

Probanden (hier die Suggestiongruppe) das Medikament beziehungsweise Placebo wissentlich, wohingegen der andere Teil (hier die Kontrollgruppe) der Probanden dieses unbemerkt verabreicht bekommt, das heißt ohne davor über die Medikamentengabe informiert worden zu sein (Benedetti, Lanotte et al. 2007). Dieses methodische Verfahren ermöglichte es, den spezifischen Effekt der Suggestion zu untersuchen. Dabei stellt die Wirkung des verdeckt verabreichten pharmakologisch unterdosierten Nitroglycerins den alleinigen Effekt der Studienmedikation ohne Suggestion dar. Die Wirkung der offen verabreichten Studienmedikation spiegelt den Effekt der Suggestion in Kombination mit der Nitroglycerinlösung wieder. Aus diesen beiden Größen ließ sich dann der alleinige Suggestionseffekt ableiten.

Neben dem hier vorgestellten Experiment wurde gleichzeitig ein weiteres Experiment (Parallelexperiment) durchgeführt. In diesem Experiment wurde den Patienten statt der Nitroglycerinlösung eine Kochsalzlösung intrakoronar injiziert. Somit waren nicht nur die Patienten, sondern auch der behandelnde Kardiologe und die Studienassistentinnen bezüglich der Studienmedikation verblindet.

Die anschließende digitale Analyse der Bilddaten sowie die QCA-Messungen wurden ebenfalls von verblindeten Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt. Diesen war die Gruppenzugehörigkeit der Patienten und die Intention der Studie nicht bekannt. Auf diese Weise konnte eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse während der QCA-Messungen ausgeschlossen werden.

Zwischen der Suggestion- und Kontrollgruppe bestanden hinsichtlich der in der Basisdokumentation erhobenen Parameter (Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme) keine Unterschiede. Es ließ sich allerdings erkennen, dass viele der Studienpatienten blutdruckregulierende Medikamente wie β -Blocker und ACE-Hemmer einnahmen. Diese Medikamente haben häufig nicht nur einen Einfluss auf den Blutdruck, sondern auch auf die Herzfrequenz und andere physiologische Parameter, die im Rahmen dieser Studie gemessen wurden. Die Vergleichbarkeit beider Gruppen bezüglich der Medikamenteneinnahme (siehe Tabelle 4) macht es jedoch sehr unwahrscheinlich, dass die Einnahme dieser Medikamente die Ergebnisse der Studie signifikant beeinflusst hat.

Mit Hilfe der psychometrischen Tests war es außerdem möglich, beide Gruppen in Hinblick auf das Vorliegen psychischer Syndrome (PHQ-Fragebogen) und des

Summenwerts ihrer Zustandsangst (STAI-Fragebogen) zu vergleichen. Dies war wichtig, da in der Placeboforschung die Hypothese existiert, dass Placeboeffekte und Angst eng miteinander verknüpft sind. Demnach sprechen Menschen mit weniger Angst nicht so gut auf Placebointerventionen an wie ängstlichere Menschen (Shapiro 1964). Die Auswertung des STAI-Fragebogens ergab, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich des Summenwerts für die Zustandsangst zwischen beiden Gruppen vorlag. Bei der explorativen statistischen Analyse zeigte sich außerdem, dass der Summenwert der Zustandsangst der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf den Suggestionseffekt hatte. Mit dem PHQ-Fragebogen konnten beide Gruppen im Hinblick auf das Vorliegen psychischer Beschwerden verglichen werden. Auch diesbezüglich waren die Gruppen vergleichbar. Ein signifikanter Einfluss der Ergebnisse durch ein Ungleichgewicht der beiden Gruppen im Bereich der psychometrischen Tests konnte somit ausgeschlossen werden.

Wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben, kann bei der Einnahme von Medikamenten die Medikamentenwirkung oder auch die Erwartung einer bestimmten Wirkung klassisch konditioniert werden und so bei der späteren Verabreichung dieses Medikaments einen Placeboeffekt bewirken (Colloca und Benedetti 2006). Um mögliche Einflüsse durch Vorerfahrungen mit Nitroglycerin untersuchen zu können, wurden die Studienpatienten innerhalb von sechs Stunden nach der koronarangiographischen Untersuchung dazu befragt, ob sie schon einmal nitrathaltige Medikamente eingenommen haben und wie stark sie die Wirkung dieser Medikamente einschätzen. Es zeigte sich hinsichtlich der Nitratvorerfahrung eine Vergleichbarkeit beider Gruppen. Außerdem ergab sich, dass der Suggestionseffekt bei Patienten, die entsprechende Vorerfahrungen hatten, nicht stärker ausgeprägt war als bei nitratunerfahrenen Patienten.

5.2.2 MÖGLICHE EINFLUSSFAKTOREN DER METHODIK AUF DEN SUGGESTIONSEFFEKT

In dieser Untersuchung konnte kein suggestionsspezifischer Effekt auf den Durchmesser der Koronargefäße sowie die anderen erhobenen Parameter nachgewiesen werden. Dass Suggestion in verschiedenen Bereichen der Medizin wirkt, wurde schon ausführlich in der Einleitung besprochen. Auch in dem bereits erwähnten Parallelexperiment, bei dem die Patienten keine unterdosierte Nitroglycerinlösung erhielten, sondern eine Kochsalzlösung, war die Suggestion effektiv (Ronel, Mehilli et

al. 2011). Mögliche Faktoren, die das Ausbleiben eines Suggestionseffektes in dieser Studie beeinflusst haben könnten, werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

5.2.2.1 ANZAHL DER STUDIENPATIENTEN

Zunächst soll diskutiert werden, ob die Anzahl der eingeschlossenen Studienpatienten für die Fragestellung der vorliegenden Studie ausreichend war. Eine exakte Fallzahlschätzung war im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich, da bisher noch keine Arbeit vorliegt, die Suggestionseffekte auf den Diameter der Koronargefäße untersucht hat. Wie bereits in Kapitel 3.9 erläutert, diente bei der Fallzahlschätzung die Tatsache als Anhaltspunkt, dass in placebokontrollierten klinischen Studien Placeboeffekte an physikalischen Parametern innerer Organe im Durchschnitt ein Drittel der Verumwirkung erreichen (Meissner, Distel et al. 2007). Berechnungen zur Fallzahlermittlung mit einer Dosis von 250 µg Nitroglycerin intrakoronar kamen auf Fallzahlen von fünf beziehungsweise vier Studienpatienten pro Studienarm, um eine signifikante Änderung des Gefäßdiameter hervorzurufen (siehe Abschnitt 3.9.1). Aus diesem Grund wurden pro Gruppe 15 Patienten in die Studie eingeschlossen. Da es sowohl in der Suggestion- als auch in der Kontrollgruppe einmalig zu einer Protokollverletzung kam, wurden bei der anschließenden Auswertung der Daten pro Studienarm nur 14 Patienten berücksichtigt. Im Nachhinein lässt sich diskutieren, ob das Patientenkollektiv zu klein war, um auch kleinere Effekte der Suggestion nachzuweisen.

5.2.2.2 ALTER DER STUDIENPATIENTEN

Des Weiteren soll diskutiert werden, ob das Alter der Studienpatienten mit einem Mittelwert von 63 Jahren (Standardabweichung: $\pm 9,6$ Jahre) in der Suggestiongruppe beziehungsweise 61 Jahren (Standardabweichung: $\pm 10,5$ Jahre) in der Kontrollgruppe insgesamt zu hoch war. Das kardiovaskuläre System unterliegt physiologischen Alterungsprozessen, die Auswirkungen auf verschiedene Funktionen der einzelnen Organe und auch die Durchblutung der Koronargefäße haben (Yasue, Matsuyama et al. 1990; Egashira, Inou et al. 1993; Stratton, Levy et al. 2003; Shipley und Muller-Delp 2005). Diese Prozesse sind vielschichtig und zum Teil auch noch nicht endgültig verstanden. Alterungseffekte vermindern zum Beispiel den Einfluss des Parasympathikus auf die Herzfrequenz, das Auswurfvolumen, den Blutdruck und die diastolische Füllung der Herzkammern, was wahrscheinlich auf einen reduzierten basalen Vagotonus zurückzuführen ist. Daneben sind aber auch die Reaktionen des

Herzens auf sympathische Stimulationen vermindert (Stratton, Levy et al. 2003). Die Alterserscheinungen im Bereich der Koronarperfusion sind vermutlich auf eine veränderte Reaktivität der Endothelien zurückzuführen. Die vasodilatierende Wirkung von ACh auf die Endothelien der koronaren Widerstandsgefäße nimmt ebenfalls ab (Egashira, Inou et al. 1993). In einer Studie von Yasue und Kollegen, die bereits in der Einleitung erwähnt wurde (siehe Abschnitt 1.7.3.1), reagierten ältere Patienten auf eine intrakoronare Injektion von ACh mit einer Vasokonstriktion, wohingegen die jüngeren Patienten mit einer Vasodilatation reagierten (Yasue, Matsuyama et al. 1990). Die Ergebnisse einer anderen Untersuchung zeigten, dass die vasokonstriktorisches Effekte von Noradrenalin auf epikardiale Arterien im Alter signifikant zunehmen (Saetrum Opgaard, Ytterberg et al. 2000). In einer tierexperimentellen Studie wurde bei Ratten eine Abnahme der Koronarreserve und eine Zunahme des koronaren Gefäßwiderstandes in subendokardialen Gefäßen bei älteren Tieren festgestellt (Hachamovitch, Wicker et al. 1989). Ferner konnte eine stärkere vasokonstriktorisches Reaktion der Koronarien auf ET bei älteren Ratten im Gegensatz zu jüngeren Tieren festgestellt werden. Diese gesteigerten vasokonstriktorisches Effekte von ET wurden allerdings unabhängig von der verminderten Freisetzung von NO gemessen, die ebenfalls bei den älteren Tieren beobachtet werden konnte (Goodwin, Amrani et al. 1999). Dahingegen wurden in jüngeren Untersuchungen von Shipley und Kollegen gegensätzliche Ergebnisse erzielt. Sie konnten in ihren Versuchen mit isolierten koronaren Widerstandsgefäßen von Ratten nachweisen, dass mit zunehmendem Alter die koronaren Arteriolen vermindert auf vasokonstriktorisches Reize wie ET, Kaliumchlorid oder die Veränderung intraluminaler Druckwerte reagieren. Diese Abschwächung vasokonstriktorisches Reaktionen kann vermutlich auf eine erhöhte basale Freisetzung von NO in diesen Gefäßen zurückgeführt werden. Zudem konnte ein vermehrter basaler Koronarfluss sowie eine Umverteilung der Koronarperfusion bei älteren Versuchstieren beobachtet werden (Shipley und Muller-Delp 2005). Da in der Arbeit von Shipley und Kollegen ausschließlich koronare Widerstandsgefäße untersucht wurden, lässt sich vermuten, dass Alterungsprozesse abhängig davon, ob es sich um koronare Leitungs- oder Widerstandsgefäße handelt, die Reaktivität der Endothelien auf unterschiedliche Weise verändern (Shipley und Muller-Delp 2005).

In der hier vorgestellten Studie wurde den Patienten eine verdünnte Nitroglycerinlösung intrakoronar injiziert. 0,3 mg sublingual verabreichtes

Nitroglycerin führte in der Untersuchung von Yasue und Kollegen unabhängig vom Alter der Patienten gleichermaßen zu einer Dilatation der Koronargefäße (Yasue, Matsuyama et al. 1990). Somit spielen bei der Wirkung von Nitroglycerin Alterungsprozesse vermutlich keine Rolle. In der vorliegenden Untersuchung wurde allerdings nicht der Effekt von Nitroglycerin auf das Koronargefäß, sondern der zusätzliche Effekt der Suggestion auf den Effekt des pharmakologisch unterdosierten Nitroglycerins untersucht. Dass in diesem Rahmen normale Alterserscheinungen der Gefäße einen Einfluss auf die Reaktion der Koronargefäße hatten, ist daher nicht auszuschließen.

5.2.2.3 DOSIERUNG DER STUDIENMEDIKATION

Ein möglicherweise limitierender Faktor im Rahmen der vorliegenden Untersuchung war die Dosisfindung der Studienmedikation. Um Suggestionseffekte auf die Koronargefäße zu untersuchen, sollte die Dosierung des Nitroglycerins so niedrig sein, dass es für sich alleine gesehen keinerlei oder lediglich eine minimale Wirkung auf den Durchmesser der Koronargefäße sowie den Blutdruck und die Herzfrequenz der Patienten erzielt. Da allerdings hierzu bisher keine systematischen Untersuchungen vorliegen, war eine genaue Festlegung der passenden Dosierung für die Studienmedikation nicht möglich.

In einer Versuchsreihe mit KHK-Patienten hatten 0,025 mg intravenös verabreichtes Nitroglycerin keinen Effekt mehr auf Herzfrequenz, Blutdruck und Koronardiameter vor und hinter Koronarstenosen. Dahingegen nahm im Bereich der Koronarstenosen der Koronardiameter nach der Injektion von 0,025 mg Nitroglycerin signifikant zu (Sievert, Bussmann et al. 1987). In einer anderen Untersuchung konnten 0,1 mg intrakoronar verabreichtes Nitroglycerin eine maximale Koronardilatation in nicht stenosierten Gefäßabschnitten hervorrufen. Daneben konnte eine Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks der Patienten beobachtet werden. Im Bereich von Koronarstenosen reichte eine Dosis von 0,05 mg Nitroglycerin aus um eine maximale Dilatation zu erzielen (Jost, Sturm et al. 1996). Die Gefäßabschnitte, die im Rahmen dieser Arbeit vermessen wurden, waren allesamt nicht atherosklerotisch verändert. In Anlehnung an die Ergebnisse von Sievert und Kollegen wurde für die vorliegende Untersuchung eine noch geringere Dosierung von 0,01 mg Nitroglycerin gewählt.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie lässt sich erkennen, dass der Referenzdurchmesser unabhängig von der Suggestion zunahm, wohingegen der systolische Blutdruck ebenfalls suggestionsunabhängig abnahm. Dies muss als Hinweis dafür gedeutet werden, dass das intrakoronar verabreichte Nitroglycerin doch eine Wirkung auf den Koronardiameter und den Blutdruck hatte und damit retrospektiv zu hoch dosiert wurde.

5.2.2.4 SUGGESTION

Ein anderer Punkt, der Beachtung finden sollte, betrifft die Suggestion. Diese wurde jeweils von dem Kardiologen durchgeführt, der auch für die koronarangiographische Untersuchung zuständig war. Für diesen Zweck lag im Bereich des Herzkatheterlabors eine Karte mit standardisierten Aussagen bereit. Jeder der Kardiologen sollte sich vorher mit diesen Aussagen vertraut machen und sie dann mit seinen eigenen Worten im Rahmen der Intervention wiedergeben (siehe Abschnitt 3.5.3). Dieses Vorgehen sollte möglichst authentische Rahmenbedingungen schaffen. Der Nachteil dieser Methode bestand jedoch darin, dass die Suggestionsqualität nicht mehr exakt vergleichbar war. Insgesamt gab es sechs verschiedene Ärzte, die die Suggestion durchführten. Jeder von ihnen tat dies auf seine eigene Art und Weise. Die Unterschiede wurden von den Studienassistentinnen protokolliert. Dabei zeigte die Suggestionsqualität beziehungsweise der Suggestionsinhalt eine große Varianz. Es gab Ärzte, die sehr eindringlich und ernst mit den Patienten redeten und andere Ärzte, die die vorgegebenen Aussagen eher nebenbei erwähnten. Die Aussagen wurden zwar von einem Hypnospezialisten entwickelt, die Ärzte, welche die Suggestion durchführten, waren jedoch mit Hypnosetechniken nicht vertraut. Aufgrund der Bedingungen im Herzkatheterlabor des Deutschen Herzzentrums München war es nicht möglich nur einen Kardiologen, der vorher speziell geschult wurde, für die Suggestion einzusetzen, was möglicherweise zu einer Verbesserung der Suggestionsqualität geführt hätte. Bei einer Studie, die einen so hochsensiblen Parameter wie den Suggestionseffekt untersucht, sollte jedoch gerade die Suggestion unter optimalen Bedingungen stattfinden. Dies kann als weiterer Grund für das Ausbleiben signifikanter Effekte auf den Diameter der Koronargefäße sowie die anderen erhobenen Parameter diskutiert werden.

In dem gleichzeitig durchgeführten Parallelexperiment konnte allerdings ein signifikanter Effekt der Suggestion auf die Koronargefäße nachgewiesen werden. In

diesem Experiment waren die gleichen Ärzte an der Suggestion beteiligt wie in der hier vorgestellten Untersuchung.

Zudem konnte in Studien der Schmerzforschung beobachtet werden, dass das Geschlecht des ausführenden Versuchsleiters einen Einfluss auf den Placeboeffekt haben kann. Demnach geben männliche Probanden eine geringere Schmerzintensität an, wenn sie von Frauen nach ihren Schmerzen gefragt werden, als wenn sie von Männern interviewt werden (Levine und De Simone 1991; Aslaksen, Myrbakk et al. 2007). In einer Studie von Flaten und Kollegen, bei der die Versuchsassistenten ausschließlich weiblich waren, konnte nur bei männlichen Probanden eine Placeboanalgesie nachgewiesen werden, wohingegen bei weiblichen Probanden kein signifikanter Placeboeffekt auftrat (Flaten, Aslaksen et al. 2006). Diese Beobachtung konnte allerdings in einer weiteren Untersuchung nicht bestätigt werden: In dieser Studie war der Placeboeffekt bei männlichen Probanden, die von männlichen Studienassistenten zu ihrem Schmerzlevel befragt wurden, stärker ausgeprägt, als bei denen, die von weiblichen Assistenten betreut wurden (Aslaksen und Flaten 2008). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass bei Placeboeffekten zwar Charaktereigenschaften des ausführenden Versuchsleiters eine Rolle spielen (Kallai, Barke et al. 2004), jedoch nicht rein geschlechtsspezifisch sind (Aslaksen, Myrbakk et al. 2007). In der hier vorliegenden Untersuchung wurde die Suggestion bis auf einen Fall ausschließlich von männlichen Kardiologen durchgeführt, was allerdings ein rein zufälliges Phänomen war. Zudem konnte in der späteren Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass auch die Probanden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Suggestionseffektes zeigten.

5.2.2.5 MESSZEITPUNKT

Auch die Auswahl der Messzeitpunkte des Placeboeffekts könnte einen Einfluss auf das Ergebnis der vorliegenden Studie gehabt haben. In dieser Untersuchung wurde das jeweilige Zielgefäß eine Minute nach der Verabreichung der Studienmedikation erneut aufgenommen, um anschließend mittels QCA-Messung die Veränderung des Gefäßdiameters berechnen zu können. Auch Blutdruck und Herzfrequenz wurden bis zu zwei Minuten nach der Intervention aufgezeichnet. Die Befragung zu den Brustschmerzen und der aktuellen psychischen Belastung fand dann unmittelbar nach Beendigung der Intervention im Herzkatheterlabor statt. Somit sind zwischen Suggestion und Aufnahme des Zielgefäßes häufig nur wenige Minuten vergangen

(meist circa zwei Minuten) und zwischen Suggestion und der erneuten Befragung der Patienten nach Brustschmerzen und aktueller Belastung ebenfalls weniger als fünf Minuten. In vielen Studien der Placeboforschung wurde der Placeboeffekt erst zu einem späteren Zeitpunkt gemessen. Obwohl nie systematisch untersucht, lässt sich am Beispiel dieser Studien zeigen, dass Placeboeffekte erst mit einer gewissen Latenz nach Verabreichung des Placebos auftreten können. Benedetti und Kollegen haben in ihrer Versuchsreihe Patienten mit postoperativen Schmerzen null, 15 und 60 Minuten nach der Placebogabe zu ihren aktuellen Schmerzen befragt. Ein signifikanter Effekt des Placebos konnte erst nach 60 Minuten nachgewiesen werden. In der gleichen Untersuchung wurde einem Teil der Patienten Proglumid verabreicht. Der analgetische Effekt von Proglumid trat bereits nach 15 Minuten auf und war nach 60 Minuten sogar noch stärker (Benedetti, Amanzio et al. 1995). Meissner und Kollegen haben in ihrer Studie die suggestionsspezifische Änderung der Magenmotilität fünf bis zehn Minuten nach der Verabreichung eines Placebos untersucht. Auch in dieser Arbeit konnte ein signifikanter Effekt der Suggestion nachgewiesen werden (Meissner 2009). In einer Versuchsreihe zu Placeboeffekten auf den Blutdruck wurde der Blutdruck ebenfalls fünf bis zehn Minuten nach der oralen Verabreichung des Placebos gemessen. Als Ergebnis dieser Arbeit konnte ein signifikanter suggestionsspezifischer Effekt, der zu einer Abnahme des systolischen Blutdrucks führte, nachgewiesen werden (Meissner und Ziep 2011). Die hier aufgeführten Beispiele für Messzeitpunkte anderer Studien könnten ein Hinweis dafür sein, dass der in der vorliegenden Studie gewählte Zeitrahmen zu kurz war, um einen signifikanten Placeboeffekt messen zu können. In dem gleichzeitig durchgeführten Parallelexperiment, das bis auf die Studienmedikation dieselbe Methodik und damit auch dieselben Messzeitpunkte hatte, konnte allerdings ein Placeboeffekt auf die Koronargefäße gemessen werden (Ronel, Mehilli et al. 2011).

5.3 ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten weder einen signifikanten Suggestionseffekt auf den Koronardiameter noch auf Blutdruck, Herzfrequenz, Brustschmerzen und psychische Belastung der Patienten.

Im Rahmen der Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch eine fast signifikante Interaktion zwischen der Suggestion und dem Alter der Patienten bezüglich der aktuellen

psychischen Belastung. Dabei nahm bei jüngeren Patienten die Belastung eher ab. Da jedoch nur sechs der Patienten in der Suggestionstherapiegruppe unter 61 Jahren alt waren, die Standardabweichung in diesem Bereich sehr groß war (siehe Tabelle 16) und zudem im Rahmen der explorativen Analyse zahlreiche statistische Tests durchgeführt wurden, können keine weiterreichenden Interpretationen dieser Tendenz formuliert werden. Sie sollte jedoch in weiteren Untersuchungen im Auge behalten werden.

Ein anderes Phänomen, das in der Subgruppenanalyse beobachtet werden konnte, war eine fast signifikante Interaktion zwischen der Suggestion und dem Somatisierungssyndrom in Bezug auf die Änderung der Brustschmerzen. Patienten mit einem Somatisierungssyndrom tendierten demnach eher zu einer Zunahme der Brustschmerzen. Ein Somatisierungssyndrom lag allerdings nur bei vier der Studienpatienten der Suggestionstherapiegruppe vor. Zudem war auch hier die Standardabweichung relativ hoch (vergleiche Tabelle 19). Daher kann an dieser Stelle keine Aussage über eine mögliche Interaktion zwischen der Suggestion und einem Somatisierungssyndrom getroffen werden. Für zukünftige Studien wäre es möglicherweise interessant dieses Phänomen genauer zu untersuchen.

Wie schon im vorherigen Abschnitt diskutiert, könnte in der vorliegenden Arbeit die Dosierung der Studienmedikation zu hoch gewesen sein. In dem Parallelexperiment erzielte eine intrakoronar injizierte Kochsalzlösung eine suggestionsabhängige Konstriktion der Koronargefäße, während die Intensität der Brustschmerzen abnahm. Auch in dieser Paralleluntersuchung wurde dem Placebo per Suggestion eine vasodilatierende Wirkung vorausgesagt. Dass die Koronargefäße nicht weiter, sondern enger wurden, könnte auf einem verminderten Sympathikotonus beziehungsweise einer reduzierten β -adrenergen Aktivität (siehe Abschnitt 1.6.2.1) und möglicherweise einer gesteigerten Aktivität des Parasympathikus beruhen. Unabhängig von den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen, konnte in diesem Experiment gezeigt werden, dass eine Placebointervention einen direkten Effekt auf die Koronargefäße haben kann (Ronel, Mehilli et al. 2011). Die Beobachtungen aus dem Parallelexperiment könnten ein weiterer Hinweis dafür sein, dass das Nitroglycerin in dem hier vorgestellten Experiment zu hoch dosiert war: Das verabreichte Nitroglycerin könnte der Vasokonstriktion entgegengewirkt haben und somit einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse dieser Untersuchung gehabt haben.

5.4 AUSBLICK

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bestand darin zu untersuchen, ob die Wirkung des pharmakologisch unterdosierten Vasodilatators Nitroglycerin durch Suggestion beeinflusst werden kann. Bisher gibt es keine Studie, die den Effekt einer verbalen Suggestion auf den Koronardiameter untersucht hat. Im Rahmen dieser Pilotstudie wurde mit einem kleinen Patientenkollektiv und innovativen Verfahren die oben genannte These geprüft und evaluiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten die These nicht bestätigen. Die einzelnen Überlegungen, die in Kapitel 5.2 und 5.3 diskutiert wurden, legen allerdings nahe, dass unter anderen Bedingungen ein solcher Effekt hätte erzielt werden können.

Zahlreiche Studien der Suggestionforschung belegen, dass Placebo-Interventionen einen Einfluss auf die Funktionen des Körpers haben können. Diese Placeboeffekte stellen keine unspezifische Reaktion des Körpers dar, sondern können organspezifische Wirkungen erzielen. Zudem weisen die Ergebnisse vieler Arbeiten darauf hin, dass Placebos auch auf die Regionen des Körpers einen Effekt haben können, die durch das autonome Nervensystems reguliert werden (Meissner 2011). Bereits 1961 konnten Grenfell und Kollegen in ihren Versuchsreihen bei hypertensiven Patienten beobachten, dass die parenterale Verabreichung eines Placebos, dem eine blutdrucksenkende Wirkung vorausgesagt wurde, den systolischen Blutdruck bis zu 59 Wochen lang senken kann (Grenfell, Briggs et al. 1961). Auch in aktuellen Studien konnten Placebos mittels Suggestion die Höhe des systolischen Blutdrucks beeinflussen. Dieses Phänomen trat unabhängig von anderen autonomen Reaktionen des Körpers wie Veränderungen der Herzfrequenz, des diastolischen Blutdrucks und der Leitfähigkeit der Haut auf. Diese Beobachtung zeigt, dass die Placeboeffekte organspezifisch und nicht als Folge einer generalisierten Stress- oder Entspannungsreaktion aufgetreten sind (Meissner und Ziep 2011). Des Weiteren konnten Placebo-Interventionen die Motilität des Magens sowohl steigern als auch vermindern (Meissner 2009). Auch im Bereich der Atemwege konnten organspezifische Placeboeffekte beobachtet werden. Butler und Kollegen konnten in ihrer Versuchsreihe mit Asthmapatienten, die eine Kochsalzlösung in dem Glauben inhalierten, diese würde eine Konstriktion hervorrufen, eine Kontraktion der Bronchialmuskulatur messen. Die Organspezifität wurde auch hier durch eine gleichzeitige Messung der Herzfrequenzvariabilität und der Hautleitfähigkeit

nachgewiesen (Butler und Steptoe 1986). In einem anderen Experiment mit Asthmapatienten konnte die bronchiale Hyperreaktivität, die mittels objektiver Parametern wie der sogenannten Einsekundenkapazität bestimmt wurde, durch die Verabreichung eines Placebos signifikant reduziert werden (Kemeny, Rosenwasser et al. 2007). Eine aktuelle Studie konnte allerdings keinen solchen Effekt nachweisen, so dass hier noch weiterer Forschungsbedarf besteht (Wechsler, Kelley et al. 2011).

Im Bereich von peripheren Gefäßen konnten suggestionsspezifische Effekte auf die Perfusion beobachtet werden. In einer Untersuchung von Maslach und Kollegen konnten Probanden die Hauttemperatur beider Hände gleichzeitig in entgegengesetzte Richtungen verändern, so dass eine Hand wärmer und die andere Hand kühler wurde. Dabei betrug die Temperaturdifferenz bis zu vier Grad Celsius (Maslach, Marshall et al. 1972). Daneben zeigen die Ergebnisse des Parallelexperiments, dass auch die Koronargefäße durch suggestive Interventionen beeinflusst werden können (Ronel, Mehilli et al. 2011).

Aufgrund der hier aufgezählten Ergebnisse anderer Untersuchungen, ist anzunehmen, dass Placebointerventionen signifikante Effekte auf die Perfusion der Koronargefäße haben können. Zudem konnten zahlreiche Studien belegen, dass nicht nur der Effekt eines Medikaments allein, sondern auch die daran geknüpfte Erwartung des Patienten entscheidend für die Wirkung eines Medikaments ist (Amanzio, Pollo et al. 2001; Benedetti, Lanotte et al. 2007). Somit ist es trotz der hier erzielten Ergebnisse durchaus denkbar, dass auch bei Koronargefäßen durch eine suggestive Intervention, die Medikamentenwirkung verstärkt werden kann.

Die Erkenntnisse aus dieser Studie könnten somit genutzt werden, um in weiteren Untersuchungen den Effekt einer Suggestion in Kombination mit einer pharmakologisch unterdosierten Substanz auf den Durchmesser der Koronargefäße genauer zu erforschen. Nachfolgende Forschungsprojekte sollten ein größeres und eventuell auch jüngeres Patientenkollektiv untersuchen. Zudem sollten die Ärzte, die bei der Suggestion mitwirken, an einer speziellen Schulung zu Hypnose- oder Suggestionstechniken teilnehmen. Eine andere Möglichkeit wäre, dass nur ein speziell geschulter Kardiologe beziehungsweise Arzt, für alle Suggestionen zuständig ist. In der vorliegenden Untersuchung wurde allerdings nicht nur der Suggestionseffekt auf den Koronardiameter gemessen, sondern es wurde außerdem der Effekt auf die Brustschmerzen und die aktuelle Belastung beziehungsweise das Stress-Level der

Patienten mit Hilfe einer Befragung bestimmt. Neben dieser Befragung der Patienten als subjektiven Indikator für einen Stresszustand, können aber auch verschiedene objektivierbare Bioparameter den biologischen Stresszustand des Patienten repräsentieren. Solche Bioparameter für eine allgemeine Stressreaktion können erhöhte Stresshormone (Adrenalin, Kortisol) im Blut oder eine veränderte Herzfrequenzvariabilität sein. Auch diese allgemeinen Stressreaktionen können zu einem veränderten Tonus der Koronarien führen (Yeung, Vekshtein et al. 1991; Schoder, Silverman et al. 2000). Ein weiterer wesentlicher Punkt betrifft die Dosierung des Nitroglycerins, welche in dieser Untersuchung vermutlich zu hoch war. In einem Folgeexperiment sollte daher eine noch geringere Dosis als 0,01 mg Nitroglycerin intrakoronar injiziert werden. Im Parallelexperiment führte die Suggestion, die auf eine Dilatation der Koronargefäße abzielte, allerdings zu einer Vasokonstriktion. Diese Konstriktion ging vermutlich mit einem verminderten Sympathikotonus beziehungsweise einer reduzierten β -adrenergen Aktivität einher (Ronel, Mehilli et al. 2011). Daher sollte überlegt werden, ob in einer Folgestudie eventuell ein Medikament, das ebenfalls einen hemmenden Einfluss auf den Sympathikotonus hat, als Studienmedikation eingesetzt wird. Daneben könnte darüber nachgedacht werden, auch die Suggestion so zu verändern, dass diese auf eine Verminderung des Sympathikotonus und damit eine Reduktion der Herzarbeit abzielt.

Die Existenz eines organspezifischen Placeboeffekts auf die Koronargefäße würde den bisherigen Therapiestrategien im Bereich der KHK neue Möglichkeiten eröffnen. Suggestive Interventionen in Kombination mit einem Medikament könnten dazu beitragen, dass geringere Gaben von Therapeutika notwendig werden und Mechanismen der Arzt-Patienten-Beziehung bewusster in die Therapieplanung integriert werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit bestand darin zu untersuchen, ob eine suggestive Intervention Effekte auf den Diameter der Koronargefäße sowie Blutdruck, Herzfrequenz, Brustschmerzen und die aktuelle psychische Belastung der Patienten haben kann. Hierzu wurde eine klinisch experimentelle Studie im Herzkatheterlabor des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt.

Im Anschluss an eine Routine-Herzkatheteruntersuchung erhielten insgesamt 30 Studienpatienten eine intrakoronare Injektion einer Nitroglycerinlösung. Diese Lösung war mit einer Konzentration von 0,01 mg pharmakologisch unterdosiert. Um herauszufinden, ob durch eine Suggestion die Wirkung der unterdosierten Nitroglycerinlösung potenziert werden kann, wurde diese nach dem *Open/Hidden-Model* von Benedetti und Kollegen (siehe Kapitel 1.3) verabreicht. Demnach erhielt die Interventionsgruppe (hier Suggestion Gruppe) der Patienten die Nitroglycerinlösung in Kombination mit einer verbalen Suggestion, die eine Erweiterung der Koronargefäße voraussagte. Die Kontrollgruppe erhielt die Nitroglycerinlösung unbemerkt, dass heißt ohne darüber informiert worden zu sein. Als Referenzgefäß wurde der mediale Abschnitt der großen epikardialen Arterien festgelegt. Der Zeitpunkt der letzten Aufnahme des Referenzgefäßes, die während der diagnostischen Koronarangiographie gemacht wurde, wurde als „T0“ und eine weitere Aufnahme, die eine Minute nach Verabreichung der Nitroglycerinlösung durchgeführt wurde, als Zeitpunkt „T1“ definiert. Während des gesamten Versuchsablaufs wurden kontinuierlich der intraarterielle Blutdruck und die Herzfrequenz aufgezeichnet. Außerdem wurden die Patienten kurz vor der Injektion der Nitroglycerinlösung und nach Beendigung der koronarangiographischen Untersuchung auf einer Skala von null bis zehn zur Intensität ihrer Brustschmerzen sowie dem Grad ihrer aktuellen psychischen Belastung befragt. Um mögliche Einflussfaktoren auf den Suggestionseffekt bestimmen zu können, wurden unter Anwendung psychometrischer Tests der Angstzustand der Patienten und das Vorliegen psychischer Veränderungen erfasst. Außerdem wurden die Patienten zu ihren Vorerfahrungen mit nitroglycerinhaltigen Medikamenten befragt.

Die primären Zielparameter dieser Untersuchung waren die Veränderung des Referenzdurchmessers (RD), minimalen Lumendurchmessers (MLD) und des

prozentualen Stenosediameters (DS) zwischen T0 und T1, die mittels QCA-Messungen ermittelt werden konnten. Als sekundäre Zielparameter wurden die Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Brustschmerzen und aktueller psychischer Belastung der Patienten vor und nach Durchführung des Experiments festgelegt. Aus den Unterschieden der Zielparameter zwischen der Suggestiongruppe (Effekt des unterdosierten Nitroglycerins in Kombination mit einer verbalen Suggestion) und der Kontrollgruppe (Effekt des unterdosierten Nitroglycerins) ließ sich dann der alleinige Suggestionseffekt berechnen.

Da es sowohl in der Suggestion- als auch in der Kontrollgruppe einmalig zu einer Protokollverletzung kam, wurden die Daten dieser Patienten bei der anschließenden Auswertung nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der vorliegenden Versuchsreihe zeigen keinen Effekt der Suggestion in Kombination mit der pharmakologisch unterdosierten Nitroglycerinlösung auf den Diameter der Koronargefäße, Blutdruck, Herzfrequenz, Brustschmerzen sowie die aktuelle psychische Belastung der Patienten. Der Referenzdurchmesser nahm unabhängig von der Suggestion in beiden Gruppen über die Zeit hin zu, wohingegen der systolische Blutdruck abnahm. Diese beiden Phänomene können daher nicht als suggestionsspezifisch interpretiert werden. Auch in der Subgruppenanalyse konnte keine signifikante Interaktion zwischen verschiedenen Einflussvariablen (Geschlecht, Alter, Nitratvorerfahrung, KHK in anderen Gefäßabschnitten, Somatisierungssyndrom, Zustandsangst) und der Suggestion nachgewiesen werden.

Die Befunde anderer Arbeiten zeigen allerdings, dass in verschiedenen Bereichen des Körpers organspezifische Suggestionseffekte auftreten können (siehe Kapitel 5.4). Die in der Diskussion ausführlich erläuterten Schwierigkeiten bei der Durchführung der hier vorgestellten Pilotstudie sowie die Ergebnisse des Parallelexperiments, lassen einen suggestionsspezifischen Effekt im *Open/Hidden-Model* im Bereich der Koronargefäße nicht ausschließen. Weitere experimentelle Studien zur Erforschung von Placebowirkungen auf Koronargefäße könnten daher in Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze leisten.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Ader, R. und N. Cohen (1975). "Behaviorally conditioned immunosuppression." Psychosom Med **37**(4): 333-340.
- Ader, R., M. G. Mercurio, J. Walton, D. James, M. Davis, V. Ojha, A. B. Kimball und D. Fiorentino (2010). "Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study." Psychosom Med **72**(2): 192-197.
- Akil, H., R. F. Haskett, E. A. Young, L. Grunhaus, J. Kotun, V. Weinberg, J. Greden und S. J. Watson (1993). "Multiple HPA profiles in endogenous depression: effect of age and sex on cortisol and beta-endorphin." Biol Psychiatry **33**(2): 73-85.
- Amanzio, M. und F. Benedetti (1999). "Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems." J Neurosci **19**(1): 484-494.
- Amanzio, M., A. Pollo, G. Maggi und F. Benedetti (2001). "Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids." Pain **90**(3): 205-215.
- Anda, R., D. Williamson, D. Jones, C. Macera, E. Eaker, A. Glassman und J. Marks (1993). "Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults." Epidemiology **4**(4): 285-294.
- Aslaksen, P. M. und M. A. Flaten (2008). "The roles of physiological and subjective stress in the effectiveness of a placebo on experimentally induced pain." Psychosom Med **70**(7): 811-818.
- Aslaksen, P. M., I. N. Myrbakk, R. S. Hoifodt und M. A. Flaten (2007). "The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli." Pain **129**(3): 260-268.
- Barelton, G. B., C. J. Kirkpatrick und B. Bültmann (2008). "Gefäße". Pathologie. W. Böcker, H. Denk, P. Heitz und H. Moch. München, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 4.Auflage: 498-507.
- Beecher, H. K. (1955). "The powerful placebo." J Am Med Assoc **159**(17): 1602-1606.
- Benedetti, F. (1996). "The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia." Pain **64**(3): 535-543.
- Benedetti, F., M. Amanzio, S. Baldi, C. Casadio und G. Maggi (1999). "Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors." Eur J Neurosci **11**(2): 625-631.

- Benedetti, F., M. Amanzio und G. Maggi (1995). "Potentiation of placebo analgesia by proglumide." Lancet **346**(8984): 1231.
- Benedetti, F., M. Amanzio, S. Vighetti und G. Asteggiano (2006). "The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect." J Neurosci **26**(46): 12014-12022.
- Benedetti, F., L. Colloca, E. Torre, M. Lanotte, A. Melcarne, M. Pesare, B. Bergamasco und L. Lopiano (2004). "Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus." Nat Neurosci **7**(6): 587-588.
- Benedetti, F., M. Lanotte, L. Lopiano und L. Colloca (2007). "When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect." Neuroscience **147**(2): 260-271.
- Benedetti, F., H. S. Mayberg, T. D. Wager, C. S. Stohler und J. K. Zubieta (2005). "Neurobiological mechanisms of the placebo effect." J Neurosci **25**(45): 10390-10402.
- Blumenthal, J. A. (2008). "Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment." Cleve Clin J Med **75 Suppl 2**: S48-53.
- Bode-Boger, S. M. und G. Kojda (2005). "Organic nitrates in cardiovascular disease." Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) **51**(3): 307-320.
- Broten, T. P., J. L. Romson, D. A. Fullerton, D. M. Van Winkle und E. O. Feigl (1991). "Synergistic action of myocardial oxygen and carbon dioxide in controlling coronary blood flow." Circ Res **68**(2): 531-542.
- Brunoni, A. R., M. Lopes, T. J. Kaptchuk und F. Fregni (2009). "Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis." PLoS One **4**(3): e4824.
- Butler, C. und A. Steptoe (1986). "Placebo responses: an experimental study of psychophysiological processes in asthmatic volunteers." Br J Clin Psychol **25 (Pt 3)**: 173-183.
- Camacho, T. C., R. E. Roberts, N. B. Lazarus, G. A. Kaplan und R. D. Cohen (1991). "Physical activity and depression: evidence from the Alameda County Study." Am J Epidemiol **134**(2): 220-231.
- Cannon, W. B. (1942). "'Voodoo' death." American Anthropologist **44**: 169-181.
- Carney, R. M., R. D. Saunders, K. E. Freedland, P. Stein, M. W. Rich und A. S. Jaffe (1995). "Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease." Am J Cardiol **76**(8): 562-564.

- Case, R. B., A. Felix, M. Wachter, G. Kyriakidis und F. Castellana (1978). "Relative effect of CO₂ on canine coronary vascular resistance." Circ Res **42**(3): 410-418.
- Case, R. B. und H. Greenberg (1976). "The response of canine coronary vascular resistance to local alterations in coronary arterial P CO₂." Circ Res **39**(4): 558-566.
- Clarkson, T. B., R. W. Prichard, T. M. Morgan, G. S. Petrick und K. P. Klein (1994). "Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates." JAMA **271**(4): 289-294.
- Cobb, L. A., G. I. Thomas, D. H. Dillard, K. A. Merendino und R. A. Bruce (1959). "An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic." N Engl J Med **260**(22): 1115-1118.
- Colloca, L. und F. Benedetti (2006). "How prior experience shapes placebo analgesia." Pain **124**(1-2): 126-133.
- Connolly, S. J., R. Sheldon, K. E. Thorpe, R. S. Roberts, K. A. Ellenbogen, B. L. Wilkoff, C. Morillo und M. Gent (2003). "Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial." JAMA **289**(17): 2224-2229.
- Dai, X. Z. und R. J. Bache (1984). "Effect of indomethacin on coronary blood flow during graded treadmill exercise in the dog." Am J Physiol **247**(3 Pt 2): H452-458.
- Dakak, N., A. A. Quyyumi, G. Eisenhofer, D. S. Goldstein und R. O. Cannon, 3rd (1995). "Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease." Am J Cardiol **76**(3): 125-130.
- Davidson, K. W., J. E. Schwartz, S. A. Kirkland, E. Mostofsky, D. Fink, D. Guernsey und D. Shimbo (2009). "Relation of inflammation to depression and incident coronary heart disease (from the Canadian Nova Scotia Health Survey [NSHS95] Prospective Population Study)." Am J Cardiol **103**(6): 755-761.
- de Craen, A. J., T. J. Kaptchuk, J. G. Tijssen und J. Kleijnen (1999). "Placebos and placebo effects in medicine: historical overview." J R Soc Med **92**(10): 511-515.
- de la Fuente-Fernandez, R., T. J. Ruth, V. Sossi, M. Schulzer, D. B. Calne und A. J. Stoessl (2001). "Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease." Science **293**(5532): 1164-1166.
- De Pascalis, V., C. Chiaradia und E. Carotenuto (2002). "The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting." Pain **96**(3): 393-402.
- Delgado, P. L. und F. A. Moreno (2000). "Role of norepinephrine in depression." J Clin Psychiatry **61 Suppl 1**: 5-12.

- Dietz, N. M., J. M. Rivera, S. E. Eggener, R. T. Fix, D. O. Warner und M. J. Joyner (1994). "Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans." J Physiol **480 (Pt 2)**: 361-368.
- Dimsdale, J. E. und J. Moss (1980). "Plasma catecholamines in stress and exercise." JAMA **243(4)**: 340-342.
- Duncker, D. J. und R. J. Bache (2008). "Regulation of coronary blood flow during exercise." Physiol Rev **88(3)**: 1009-1086.
- Dusting, G. J. (1996). "Nitric oxide in coronary artery disease: roles in atherosclerosis, myocardial reperfusion and heart failure." EXS **76**: 33-55.
- Egashira, K., T. Inou, Y. Hirooka, H. Kai, M. Sugimachi, S. Suzuki, T. Kuga, Y. Urabe und A. Takeshita (1993). "Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans." Circulation **88(1)**: 77-81.
- Egashira, K., Y. Katsuda, M. Mohri, T. Kuga, T. Tagawa, T. Kubota, Y. Hirakawa und A. Takeshita (1996). "Role of endothelium-derived nitric oxide in coronary vasodilatation induced by pacing tachycardia in humans." Circ Res **79(2)**: 331-335.
- Ehlert, U., J. Gaab und M. Heinrichs (2001). "Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis." Biol Psychol **57(1-3)**: 141-152.
- Ehmke, H. (2008). "Das Kreislaufsystem" Physiologie. R. Klinke, H. C. Pape, A. Kurtz und S. Silbernagl. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 6. Auflage: 174-219.
- Enck, P., S. Zipfel und S. Klosterhalfen (2009). "[The placebo effect in medicine]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **52(6)**: 635-642.
- Eschenhagen, T. (2009). "Pharmakologie des kardiovaskulären Systems - das Herz". Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann und K. Starke. München, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 10. Auflage: 395-445.
- Everson, S. A., D. E. Goldberg, G. A. Kaplan, R. D. Cohen, E. Pukkala, J. Tuomilehto und J. T. Salonen (1996). "Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer." Psychosom Med **58(2)**: 113-121.
- Feigl, E. O. (1983). "Coronary physiology." Physiol Rev **63(1)**: 1-205.
- Feigl, E. O. (1998). "Neural control of coronary blood flow." J Vasc Res **35(2)**: 85-92.

- Feldman, R. L., J. D. Marx, C. J. Pepine und C. R. Conti (1982). "Analysis of coronary responses to various doses of intracoronary nitroglycerin." Circulation **66**(2): 321-327.
- Flaten, M. A., P. M. Aslaksen, A. Finset, T. Simonsen und O. Johansen (2006). "Cognitive and emotional factors in placebo analgesia." J Psychosom Res **61**(1): 81-89.
- Förstermann, U. (2009). "Pharmakologie des kardiovaskulären Systems - die Blutgefäße - Behandlung von Hypotonie und Hypertonie". Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann und K. Starke. München, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 10. Auflage: 449-484.
- Frasure-Smith, N., F. Lesperance, M. Juneau, M. Talajic und M. G. Bourassa (1999). "Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction." Psychosom Med **61**(1): 26-37.
- Furchgott, R. F. (1983). "Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle." Circ Res **53**(5): 557-573.
- Furchgott, R. F. und J. V. Zawadzki (1980). "The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine." Nature **288**(5789): 373-376.
- Geers, A. L., K. Kosbab, S. G. Helfer, P. E. Weiland und J. A. Wellman (2007). "Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective." J Psychosom Res **62**(5): 563-570.
- Glagov, S., E. Weisenberg, C. K. Zarins, R. Stankunavicius und G. J. Kolettis (1987). "Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries." N Engl J Med **316**(22): 1371-1375.
- Goodwin, A. T., M. Amrani, A. J. Marchbank, C. C. Gray, J. Jayakumar und M. H. Yacoub (1999). "Coronary vasoconstriction to endothelin-1 increases with age before and after ischaemia and reperfusion." Cardiovasc Res **41**(3): 554-562.
- Gräfe, K., S. Zipfel, W. Herzog und B. Löwe (2004). "Screening psychischer Störungen mit dem Gesundheitsfragebogen für Patienten." Diagnostica **50**(4): 171-181.
- Grenfell, R. F., A. H. Briggs und W. C. Holland (1961). "A double-blind study of the treatment of hypertension." JAMA **176**: 124-128.
- Haase, K. K. und K. R. Karsch (2000). "Koronare Herzkrankheit". Herzkatheter. Einsatz in Diagnostik und Therapie. O. Hess und R. W. R. Simon. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag: 371-379.
- Hachamovitch, R., P. Wicker, J. M. Capasso und P. Anversa (1989). "Alterations of coronary blood flow and reserve with aging in Fischer 344 rats." Am J Physiol **256**(1 Pt 2): H66-73.

- Heusch, G., D. Baumgart, P. Camici, W. Chilian, L. Gregorini, O. Hess, C. Indolfi und O. Rimoldi (2000). "alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans." Circulation **101**(6): 689-694.
- Howren, M. B., D. M. Lamkin und J. Suls (2009). "Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis." Psychosom Med **71**(2): 171-186.
- Ishizaka, H. und L. Kuo (1996). "Acidosis-induced coronary arteriolar dilation is mediated by ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle." Circ Res **78**(1): 50-57.
- Jain, D., S. M. Shaker, M. Burg, F. J. Wackers, R. Soufer und B. L. Zaret (1998). "Effects of mental stress on left ventricular and peripheral vascular performance in patients with coronary artery disease." J Am Coll Cardiol **31**(6): 1314-1322.
- Jost, S., M. Sturm, D. Hausmann, P. Lippolt und P. R. Lichtlen (1996). "Standardization of coronary vasomotor tone with intracoronary nitroglycerin." Am J Cardiol **78**(1): 120-123.
- Kallai, I., A. Barke und U. Voss (2004). "The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men." Pain **112**(1-2): 142-147.
- Keller, C. (2009). "Fettstoffwechsel; Lipidsenker - Pharmakotherapie bei Fettstoffwechselstörungen". Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann und K. Starke. München, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 10. Auflage: 601-608.
- Kemeny, M. E., L. J. Rosenwasser, R. A. Panettieri, R. M. Rose, S. M. Berg-Smith und J. N. Kline (2007). "Placebo response in asthma: a robust and objective phenomenon." J Allergy Clin Immunol **119**(6): 1375-1381.
- Kern, M. J., J. D. Horowitz, P. Ganz, J. Gaspar, W. S. Colucci, B. H. Lorell, W. H. Barry und G. H. Mudge, Jr. (1985). "Attenuation of coronary vascular resistance by selective alpha 1-adrenergic blockade in patients with coronary artery disease." J Am Coll Cardiol **5**(4): 840-846.
- Kirsch, I. (2008). "Challenging received wisdom: antidepressants and the placebo effect." Mcgill J Med **11**(2): 219-222.
- Kirsch, I., B. J. Deacon, T. B. Huedo-Medina, A. Scoboria, T. J. Moore und B. T. Johnson (2008). "Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration." PLoS Med **5**(2): e45.
- Kop, W. J., J. S. Gottdiener, C. M. Tangen, L. P. Fried, M. A. McBurnie, J. Walston, A. Newman, C. Hirsch und R. P. Tracy (2002). "Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia." Am J Cardiol **89**(4): 419-424.

- Koyama, T., J. G. McHaffie, P. J. Laurienti und R. C. Coghill (2005). "The subjective experience of pain: where expectations become reality." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(36): 12950-12955.
- Krum, H., E. Ashton, C. Reid, V. Kalff, J. Rogers, J. Amarena, B. Singh und A. Tonkin (2007). "Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure." J Card Fail **13**(1): 1-7.
- Kuo, L., W. M. Chilian und M. J. Davis (1991). "Interaction of pressure- and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels." Am J Physiol **261**(6 Pt 2): H1706-1715.
- Kuo, L., M. J. Davis und W. M. Chilian (1988). "Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles." Am J Physiol **255**(6 Pt 2): H1558-1562.
- Kuo, L., M. J. Davis und W. M. Chilian (1995). "Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation." Circulation **92**(3): 518-525.
- Kurusu, S., H. Sato, T. Kawagoe, M. Ishihara, Y. Shimatani, K. Nishioka, Y. Kono, T. Umemura und S. Nakamura (2002). "Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction." Am Heart J **143**(3): 448-455.
- Lamontagne, D., A. Konig, E. Bassenge und R. Busse (1992). "Prostacyclin and nitric oxide contribute to the vasodilator action of acetylcholine and bradykinin in the intact rabbit coronary bed." J Cardiovasc Pharmacol **20**(4): 652-657.
- Lapp, H. (2010). "Koronare Herzerkrankung". Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathertertechniken. H. Lapp und I. Krakau. Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag KG, 3. Auflage: 192-203.
- Laude, K., C. Thuillez und V. Richard (2001). "[Coronary endothelial dysfunction after ischemia-reperfusion: mechanisms and possibilities for protection]." Therapie **56**(5): 589-593.
- Laux, L., P. Glanzmann, P. Schaffner und C. D. Spielberger (1981). Das State-Trait-Angstinventar (STAI): Testmappe mit Handanweisung, Fragebögen STAI-G Form X 1 und Fragebögen STAI-G Form X 2. Weinheim, Beltz-Verlag.
- Lehto, S., H. Koukkunen, J. Hintikka, H. Viinamaki, M. Laakso und K. Pyorala (2000). "Depression after coronary heart disease events." Scand Cardiovasc J **34**(6): 580-583.
- Lett, H. S., J. A. Blumenthal, M. A. Babyak, A. Sherwood, T. Strauman, C. Robins und M. F. Newman (2004). "Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment." Psychosom Med **66**(3): 305-315.

- Levine, F. M. und L. L. De Simone (1991). "The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects." Pain **44**(1): 69-72.
- Libby, P. und P. M. Ridker (1999). "Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice." Circulation **100**(11): 1148-1150.
- Libby, P. und P. Theroux (2005). "Pathophysiology of coronary artery disease." Circulation **111**(25): 3481-3488.
- Löwe, B., R. Spitzer, S. Zipfel und W. Herz (2002). PHQ-D, Manual Kompletversion und Kurzform, Autorisierte deutsche Version des "Prime MD Patient Health Questionnaire (PHQ)". M. U. H. Abteilung Innere Medizin II (Allgemeine Klinische und Psychosomatische Medizin und Sektion Allgemeinmedizin). Heidelberg, Pfizer-Verlag.
- Ludmer, P. L., A. P. Selwyn, T. L. Shook, R. R. Wayne, G. H. Mudge, R. W. Alexander und P. Ganz (1986). "Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries." N Engl J Med **315**(17): 1046-1051.
- Maslach, C., G. Marshall und P. G. Zimbardo (1972). "Hypnotic control of peripheral skin temperature: a case report." Psychophysiology **9**(6): 600-605.
- Mayer, B. und M. Beretta (2008). "The enigma of nitroglycerin bioactivation and nitrate tolerance: news, views and troubles." Br J Pharmacol **155**(2): 170-184.
- Meissner, K. (2009). "Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity." J Psychosom Res **66**(5): 391-398.
- Meissner, K. (2011). "The placebo effect and the autonomic nervous system: evidence for an intimate relationship." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **366**(1572): 1808-1817.
- Meissner, K., H. Distel und U. Mitzdorf (2007). "Evidence for placebo effects on physical but not on biochemical outcome parameters: a review of clinical trials." BMC Med **5**: 3.
- Meissner, K., N. Kohls und L. Colloca (2011). "Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **366**(1572): 1783-1789.
- Meissner, K. und D. Ziep (2011). "Organ-specificity of placebo effects on blood pressure." Auton Neurosci **164**(1-2): 62-66.
- Miura, H., R. E. Wachtel, Y. Liu, F. R. Loberiza, Jr., T. Saito, M. Miura und D. D. Gutterman (2001). "Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels." Circulation **103**(15): 1992-1998.

- Musselman, D. L., A. Tomer, A. K. Manatunga, B. T. Knight, M. R. Porter, S. Kasey, U. Marzec, L. A. Harker und C. B. Nemeroff (1996). "Exaggerated platelet reactivity in major depression." Am J Psychiatry **153**(10): 1313-1317.
- Nelson, M. T. und J. M. Quayle (1995). "Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle." Am J Physiol **268**(4 Pt 1): C799-822.
- Oeltjenbruns, J. und M. Schafer (2008). "[Clinical significance of the placebo effect]." Anaesthetist **57**(5): 447-463.
- Pacheco-Lopez, G., H. Engler, M. B. Niemi und M. Schedlowski (2006). "Expectations and associations that heal: Immunomodulatory placebo effects and its neurobiology." Brain Behav Immun **20**(5): 430-446.
- Pacheco-Lopez, G., M. B. Niemi, W. Kou, M. Harting, A. Del Rey, H. O. Besedovsky und M. Schedlowski (2004). "Behavioural endocrine immune-conditioned response is induced by taste and superantigen pairing." Neuroscience **129**(3): 555-562.
- Petrovic, P., E. Kalso, K. M. Petersson und M. Ingvar (2002). "Placebo and opioid analgesia--imaging a shared neuronal network." Science **295**(5560): 1737-1740.
- Pieper, L., H. Schulz, J. Klotsche, T. Eichler und H. U. Wittchen (2008). "[Depression as a comorbid disorder in primary care]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **51**(4): 411-421.
- Pollo, A., E. Torre, L. Lopiano, M. Rizzone, M. Lanotte, A. Cavanna, B. Bergamasco und F. Benedetti (2002). "Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients." Neuroreport **13**(11): 1383-1386.
- Pollo, A., S. Vighetti, I. Rainero und F. Benedetti (2003). "Placebo analgesia and the heart." Pain **102**(1-2): 125-133.
- Quayle, J. M., M. T. Nelson und N. B. Standen (1997). "ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle." Physiol Rev **77**(4): 1165-1232.
- Raison, C. L., L. Capuron und A. H. Miller (2006). "Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression." Trends Immunol **27**(1): 24-31.
- Ressler, K. J. und C. B. Nemeroff (2000). "Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders." Depress Anxiety **12 Suppl 1**: 2-19.
- Reynaert, C., P. Janne, V. Delire, M. Pirard, P. Randour, E. Collard, E. Installe, E. Coche und L. Cassiers (1995). "To control or to be controlled? From health locus of control to morphine control during patient-controlled analgesia." Psychother Psychosom **64**(2): 74-81.

- Richter, C. P. (1957). "On the phenomenon of sudden death in animals and man." Psychosom Med **19**(3): 191-198.
- Ridker, P. M., J. E. Buring, N. R. Cook und N. Rifai (2003). "C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women." Circulation **107**(3): 391-397.
- Ronel, J., J. Mehilli, K. H. Ladwig, H. Blattler, N. Oversohl, R. A. Byrne, A. Bauer, S. Schneider, K. Linde, P. Henningsen, C. Lahmann, M. Noll-Hussong und K. Meissner (2011). "Effects of verbal suggestion on coronary arteries: Results of a randomized controlled experimental investigation during coronary angiography." Am Heart J **162**(3): 507-511.
- Rosmond, R. und P. Bjorntorp (2000). "The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke." J Intern Med **247**(2): 188-197.
- Ross, R. (1999). "Atherosclerosis--an inflammatory disease." N Engl J Med **340**(2): 115-126.
- Rozanski, A., C. N. Bairey, D. S. Krantz, J. Friedman, K. J. Resser, M. Morell, S. Hilton-Chalfen, L. Hestrin, J. Bietendorf und D. S. Berman (1988). "Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease." N Engl J Med **318**(16): 1005-1012.
- Rozanski, A., J. A. Blumenthal und J. Kaplan (1999). "Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy." Circulation **99**(16): 2192-2217.
- Rubanyi, G. M. und M. A. Polokoff (1994). "Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology." Pharmacol Rev **46**(3): 325-415.
- Saetrum Opgaard, O., H. T. Ytterberg, P. R. Saxena und L. Edvinsson (2000). "Influence of ageing on vasomotor responses of human epicardial coronary arteries." Pharmacol Toxicol **86**(4): 183-191.
- Samaha, F. F., F. W. Heineman, C. Ince, J. Fleming und R. S. Balaban (1992). "ATP-sensitive potassium channel is essential to maintain basal coronary vascular tone in vivo." Am J Physiol **262**(5 Pt 1): C1220-1227.
- Samuels, M. A. (2007). "The brain-heart connection." Circulation **116**(1): 77-84.
- Schoder, H., D. H. Silverman, R. Campisi, H. Karpman, M. E. Phelps, H. R. Schelbert und J. Czernin (2000). "Effect of mental stress on myocardial blood flow and vasomotion in patients with coronary artery disease." J Nucl Med **41**(1): 11-16.
- Schoder, H., D. H. Silverman, R. Campisi, J. W. Sayre, M. E. Phelps, H. R. Schelbert und J. Czernin (2000). "Regulation of myocardial blood flow response to mental stress in healthy individuals." Am J Physiol Heart Circ Physiol **278**(2): H360-366.

- Schöpf, J. (2006). "Psychotherapie und biologische Therapie der Depression". Therapie der Depression. J. Schöpf. Darmstadt, Steinkopff Verlag, 2. Auflage: 7-12.
- Schwabe, K., V. Kurowski und E. Giannitsis (2008). "Akutes Koronarsyndrom". Basislehrbuch Innere Medizin. H. Renz-Polster und S. Krautzig. München-Jena, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 4. Auflage: 76-85.
- Sgoutas-Emch, S. A., J. T. Cacioppo, B. N. Uchino, W. Malarkey, D. Pearl, J. K. Kiecolt-Glaser und R. Glaser (1994). "The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response: a prospective study of individuals high and low in heart rate reactivity." Psychophysiology **31**(3): 264-271.
- Shapiro, A. und L. Morris (1978). "The placebo effect in medical and psychological therapies". Handbook of psychotherapy and behaviour change. S. Garfield und A. Bergin. New York, Wiley Verlag, 2. Auflage: 369-410.
- Shapiro, A. K. (1964). "Etiological Factors in Placebo Effect." JAMA **187**: 712-714.
- Sheldon, R., S. Connolly, S. Rose, T. Klingenheben, A. Krahn, C. Morillo, M. Talajic, T. Ku, F. Fouad-Tarazi, D. Ritchie und M. L. Koshman (2006). "Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope." Circulation **113**(9): 1164-1170.
- Shipley, R. D. und J. M. Muller-Delp (2005). "Aging decreases vasoconstrictor responses of coronary resistance arterioles through endothelium-dependent mechanisms." Cardiovasc Res **66**(2): 374-383.
- Sievert, H., W. D. Bussmann, G. Selzer, G. Kober und M. Kaltenbach (1987). "[Coronary-dilating effect of minimal doses of nitroglycerin]." Z Kardiol **76**(10): 626-629.
- Specchia, G., S. de Servi, C. Falcone, A. Gavazzi, L. Angoli, E. Bramucci, D. Ardissino und A. Mussini (1984). "Mental arithmetic stress testing in patients with coronary artery disease." Am Heart J **108**(1): 56-63.
- Spielberger, C. D., R. L. Gorsuch und R. E. Lushene (1970). State-Trait-Anxiety-Inventory. Manual for the State-Trait-Anxiety-Inventory. Palo-Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
- Stockhorst, U. und S. Klosterhalfen (2005). "[Conditioning mechanisms and psychoneuroimmunology]." Psychother Psychosom Med Psychol **55**(1): 5-19.
- Stratton, J. R., W. C. Levy, J. H. Caldwell, A. Jacobson, J. May, D. Matsuoka und K. Madden (2003). "Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal." J Am Coll Cardiol **41**(11): 2077-2083.

- Toyota, E., R. Koshida, N. Hattan und W. M. Chilian (2001). "Regulation of the coronary vasomotor tone: What we know and where we need to go." J Nucl Cardiol **8**(5): 599-605.
- Turnheim, K. (2009). "Diuretika". Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann und K. Starke. München, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 10. Auflage: 509-522.
- van den Brand, M. (1993). "Utilization of coronary angioplasty and cost of angioplasty disposables in 14 western European countries. European Angioplasty Survey Group." Eur Heart J **14**(3): 391-397.
- van Melle, J. P., P. de Jonge, T. A. Spijkerman, J. G. Tijssen, J. Ormel, D. J. van Veldhuisen, R. H. van den Brink und M. P. van den Berg (2004). "Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis." Psychosom Med **66**(6): 814-822.
- Vanhoutte, P. M. (2004). "Endothelium-dependent hyperpolarizations: the history." Pharmacol Res **49**(6): 503-508.
- Vanhoutte, P. M. und T. J. Rimele (1982). "Role of the endothelium in the control of vascular smooth muscle function." J Physiol (Paris) **78**(7): 681-686.
- Voudouris, N. J., C. L. Peck und G. Coleman (1989). "Conditioned response models of placebo phenomena: further support." Pain **38**(1): 109-116.
- Vrints, C. J., H. Bult, J. Bosmans, A. G. Herman und J. P. Snoeck (1992). "Paradoxical vasoconstriction as result of acetylcholine and serotonin in diseased human coronary arteries." Eur Heart J **13**(6): 824-831.
- Wager, T. D., J. K. Rilling, E. E. Smith, A. Sokolik, K. L. Casey, R. J. Davidson, S. M. Kosslyn, R. M. Rose und J. D. Cohen (2004). "Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain." Science **303**(5661): 1162-1167.
- Walsh, B. T., S. N. Seidman, R. Sysko und M. Gould (2002). "Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing." JAMA **287**(14): 1840-1847.
- Watkins, L. L. und P. Grossman (1999). "Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease." Am Heart J **137**(3): 453-457.
- Wechsler, M. E., J. M. Kelley, I. O. Boyd, S. Dutile, G. Marigowda, I. Kirsch, E. Israel und T. J. Kaptchuk (2011). "Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma." N Engl J Med **365**(2): 119-126.
- WHO (2010). Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien ICD-10: DCR-10 und Referenztabellen ICD-10 v.s. DSM IV-TR. Bern, Huber-Verlag.

- Wittstein, I. S., D. R. Thiemann, J. A. Lima, K. L. Baughman, S. P. Schulman, G. Gerstenblith, K. C. Wu, J. J. Rade, T. J. Bivalacqua und H. C. Champion (2005). "Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress." N Engl J Med **352**(6): 539-548.
- Wolpe, J. (1958). Psychotherapy by reciprocal inhibition. Stanford, Stanford University Press, 1. Auflage.
- Yasue, H., K. Matsuyama, K. Okumura, Y. Morikami und H. Ogawa (1990). "Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis." Circulation **81**(2): 482-490.
- Yeung, A. C., V. I. Vekshtein, D. S. Krantz, J. A. Vita, T. J. Ryan, Jr., P. Ganz und A. P. Selwyn (1991). "The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress." N Engl J Med **325**(22): 1551-1556.
- Young, M. A., D. R. Knight und S. F. Vatner (1987). "Autonomic control of large coronary arteries and resistance vessels." Prog Cardiovasc Dis **30**(3): 211-234.
- Zebrack, J. S., J. B. Muhlestein, B. D. Horne und J. L. Anderson (2002). "C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina." J Am Coll Cardiol **39**(4): 632-637.
- Zeiger, A. M., H. Drexler, H. Wollschlaeger, B. Saurbier und H. Just (1989). "Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium." J Am Coll Cardiol **14**(5): 1181-1190.

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Atheromatöse Plaques.....	24
Abbildung 2: Quantitative Koronarangiographie, Vermessung mittels CMS.....	43

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Verteilung der Studienpatienten auf die Studienarme.....	49
Tabelle 2:	Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren	50
Tabelle 3:	Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen...	51
Tabelle 4:	Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Medikamenteneinnahme	52
Tabelle 5:	Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der QCA-Messungen zum Zeitpunkt T0 (Ausgangswerte).....	52
Tabelle 6:	Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Ausgangswerte der hämodynamischen Messungen	53
Tabelle 7:	Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Ausgangswerte der Brustschmerzen und der aktuellen Belastung	53
Tabelle 8:	Ergebnisse der psychometrischen Tests	55
Tabelle 9:	QCA-Messungen zum Zeitpunkt T1 (Endwerte).....	56
Tabelle 10:	Veränderung der QCA-Parameter (T 0 -> T 1)	56
Tabelle 11:	Endwerte der hämodynamischen Messungen	57
Tabelle 12:	Veränderung der hämodynamischen Parameter	57
Tabelle 13:	Endwerte der Brustschmerzen und der aktuellen Belastung	58
Tabelle 14:	Veränderung der Brustschmerzen und der aktuellen Belastung	58
Tabelle 15:	Veränderung der Zielparameter bei männlichen und weiblichen Patienten.....	59
Tabelle 16:	Veränderung der Zielparameter bei Patienten im Alter von über/ gleich 61 Jahren und unter 61	60
Tabelle 17:	Veränderung der Zielparameter bei Patienten mit und ohne Nitratvorerfahrung	61
Tabelle 18:	Veränderung der Zielparameter bei Patienten mit und ohne KHK in anderen Gefäßabschnitten.....	62
Tabelle 19:	Veränderung der Zielparameter bei Patienten mit und ohne Somatisierungssyndrom	63
Tabelle 20:	Veränderung der Zielparameter bei Patienten mit einem Zustandsangst-Score von größer/gleich 33 und unter 33	64

10 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, an seiner Klinik zu promovieren.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Schömig und Frau Prof. Dr. J. Mehilli dafür danken, dass wir die klinisch experimentellen Untersuchungen im Herzkatheterlabor des Deutschen Herzzentrums München durchführen konnten. Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. J. Mehilli für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bei diesem Projekt und die Betreuung der Studie vor Ort. Außerdem danke ich dem gesamten Team des Herzkatheterlabors für die engagierte Unterstützung bei der Durchführung unseres Experiments im Sommer 2008.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. K. Meissner und Herrn Dr. J. Ronel für die Bereitstellung des Themas sowie die hervorragende Betreuung und Förderung meiner Arbeit. Sie sind mir sowohl bei den experimentellen Untersuchungen als auch beim späteren Niederschreiben der Studienergebnisse immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ein ganz großes Dankeschön auch für die raschen Rückmeldungen und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens. Frau Dr. K. Meissner danke ich zudem für ihre Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse.

Ich danke Frau N. Oversohl für die freundschaftliche Atmosphäre und ihre wertvollen Anregungen im Rahmen unserer Zusammenarbeit vor, während und nach den klinisch experimentellen Untersuchungen.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei allen Patienten bedanken, die an unserer Studie teilgenommen haben, denn ohne sie wäre diese Untersuchung nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich noch den Menschen in meinem privaten Umfeld danken, die mich, sei es durch ihren Zuspruch und ihre Motivation oder auch das Korrekturlesen, ebenfalls bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

11 ANHANG

Checkliste zur Studieneignung

Station	
Name	
Geburtsdatum	
Aufnahmetag	

<i>Einschlusskriterien</i>		
Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung aus medizinischer Indikation	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Alter zwischen 18 und 65 Jahren	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Schriftliche Einwilligung zur Datenschutzerklärung	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>

<i>Ausschlusskriterien vor Herzkatheter</i>		
Herzenzymerhöhung	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Akuter Myokardinfarkt (nonSTEMI, STEMI)	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Regelmäßige Einnahme von Nitraten	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Nitrat-Unverträglichkeit	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Hypotonie	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Schwangerschaft	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Niereninsuffizienz	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Schilddrüsenerkrankungen	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Akute behandlungspflichtige psychiatrische Erkrankungen	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>

Kognitive Einschränkungen	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Prinz-Metall-Angina	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Erfüllen aller Aufnahmekriterien vor Herzkatheter?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Falls ja: <u>Termin für Herzkatheteruntersuchung</u>		
Ausschlusskriterien während Herzkatheter		
Intrakoronare Injektion von Nitroglycerin im Verlauf der Herzkatheteruntersuchung	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Interventionspflichtige Koronarstenose	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Prinz Metall Angina	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>

Entscheidung zur Randomisierung	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Falls ja: <u>Randomisierungsnummer:</u>		

Case Report Form

Datum	
Katheteriseur	
Studienassistentin	
Randomisierungsnummer	
Interventionsgruppe (A, B, C, D)	
Mit Suggestion	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

1) Während der Herzkatheteruntersuchung**a) Befragung (vor T0)**

Aktuelle Belastungsskala (0-10): _____

Aktuelle Schmerzskala (0-10): _____

b) Herzfrequenz und arterieller Blutdruck (von T0 bis T1, alle 30 sec)

Nr.	Uhrzeit	HF	RR	Sugg.	Med.	Bemerkungen
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						
11.						
12.						

c) Befragung (nach T1)

Aktuelle Belastungsskala (0-10): _____

Aktuelle Schmerzskala (0-10): _____

2. Innerhalb 6 Std. nach der Herzkatheteruntersuchung (Basisdokumentation)

Alter: _____ Geschlecht (m/w): _____

Größe (cm): _____ Gewicht (kg): _____

Aktueller Aufnahmegrund

Kontrolluntersuchung

Abklärung von Schmerzen

Zufallsbefund

Andere: _____

Aktuelle Medikation

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF)

_____	_____
_____	_____
_____	_____

QCA-Parameter

Definierter unstenosierter Gefäßabschnitt: **mittlere LAD**

	T0	T1
MLD³		
RD⁴		
DS⁵		

Stenosierter Gefäßabschnitt: _____

	T0	T1
MLD		
RD		
DS		

³ Minimaler Lumendurchmesser

⁴ Referenzdiameter

⁵ Stenosediameter