

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. P. Griss

Klinik für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. H. Bertalanffy

**Auswirkung der intrazerebroventrikulären
Baclofenapplikation auf den arteriellen Blutdruck der Ratte**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt

von

Turgay Efe

aus Bandirma / Türkei

Marburg / Lahn 2003

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am

09. Oktober 2003

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: PD Dr. med. R. Becker

Correferent: Prof. Dr. med. F. Czubayko

Für meine Eltern Bedri und Dudu,

In Liebe und Dankbarkeit.

„So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig.
Man muß sie für fertig erklären, wenn man nach Zeit und
Umständen das Möglichste getan hat“.

Johann Wolfgang von Goethe, „Italienreise“ (1787)

**Auswirkung der intrazerebroventrikulären
Baclofenapplikation auf den arteriellen Blutdruck der Ratte**

von

Turgay Efe

Inhaltsverzeichnis

1.0	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	GABA-B-Rezeptoren und Baclofen	3
1.3	Ätiologie und Pathophysiologie der Spastik	6
1.4	Therapie der Spastik	8
1.5	Intrathekale Baclofenapplikation und das zentrale autonome Netzwerk	10
1.6	Zielsetzung der Studie	15
2.0	Materialien und Methoden	16
2.1	Chemikalien	16
2.1.1	Chemikalien für die Blutdruckmessung	16
2.2	Materialien	16
2.2.1	Materialien für die Blutdruckmessung	16
2.3	Geräte	17
2.3.1	Geräte für die Blutdruckmessung	17
2.4	Versuchstiere	17
2.5.	Methodik	17
2.5.1	Narkose	17
2.5.2	Blutdruckmessung	18
2.5.3	Zielpunktbestimmung	21
2.5.4	Implantation der Injektionskanüle	22
2.6	Blutdruckauswertung und statistische Bearbeitung der Daten	23

3.0	Ergebnisse	25
3.1	Intrazerebroventrikuläre Baclofenapplikation	25
3.2	Intrazerebroventrikuläre Ringerlösungapplikation	36
4.0	Diskussion	37
4.1	Narkose	37
4.2	Baclofen	39
4.3	Blutdruck	40
5.0	Zusammenfassung	46
6.0	Literaturverzeichnis	48

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ca.	circa
CAN	zentrales autonomes Netzwerk
d	Tag
et al.	et altera
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
°C	Grad Celsius
h	Stunde
Hg	Quecksilber
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
HVA	Homovanillinsäure
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
i. v.	intravenös
izv.	intrazerebroventrikulär
ITB	intrathekale Baclofenapplikation
max.	maximal
mg	Milligramm
min.	minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
NaCl	Kochsalz
ng	Nanogramm

Verzeichnis der Abkürzungen

NTS	Nucleus tractus solitarius
PVN	Nucleus paraventricularis hypothalami
PVNmc	Nucleus paraventricularis hypothalami, pars magnocellularis
PVNpc	Nucleus paraventricularis hypothalami, pars parvocellularis
RR	Blutdruck
RVLM	rostrale ventrolaterale Medulla
SEM	Standardabweichung der Mittelwerte
t	Zeitpunkt
Tab.	Tabelle
ZNS	zentrales Nervensystem

1.0 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Ziel der experimentellen Arbeit ist es, den Einfluss der intrazerebroventrikulären Baclofenapplikation auf den arteriellen Blutdruck der Ratte zu untersuchen. Der GABA-B-Agonist Baclofen wird heute als intrathekale Applikation zur Therapie schwerer Spastik unterschiedlicher Ätiologie eingesetzt. Bei der oralen Applikationsform konnten aufgrund der geringen Lipophilie von Baclofen keine befriedigenden Liquorkonzentrationen erreicht werden. Die intrathekale Baclofenapplikation (ITB) wurde 1984 erstmalig von Penn und Kroin bei Spastik spinaler Genese beschrieben (Penn, 1984; Kroin, 1984). Es folgten mehrere Publikationen über die Therapie der spinalen Spastik mit intrathekaler Baclofeninjektion (Broseta, 1990; Lazorthes, 1990; Loubser, 1991; Coffey, 1993). Im Anschluss an den Nachweis der Wirksamkeit der ITB erfolgte 1994 die Zulassung für Baclofen durch das Bundesgesundheitsamt bei Spastik spinaler Genese. 1993 postulierte Albright als erster die intrathekale Baclofenapplikation bei Spastik zerebraler Genese bei Kindern und Jugendlichen mit gutem Erfolg. Auch andere Veröffentlichungen beschrieben einen positiven Einfluss auf die Spastik zerebraler Genese durch die intrathekale Baclofenapplikation (Gerszten, 1998; Meythaler, 1996; 1999). Seit 1999 ist die ITB auch als Therapie bei supraspinaler Spastik zugelassen. Bei der Behandlung der Spastik mit intrathekal verabreichtem Baclofen wurde nicht nur eine Verbesserung der Motorik festgestellt, sondern auch eine Stabilisierung von vegetativen Regulationsstörungen (Becker, 1999). Patienten mit Spastik leiden nicht nur durch den gesteigerten Muskeltonus an Schmerzen und der Gefahr der Kontrakturbildung, sondern auch an vegetativen Regulationsstörungen, in Form einer arteriellen Hypertonie, Tachykardie, Hyperhidrose, psychovegetativer Unruhe, Hypersalivation und tracheobronchialer Hypersekretion. Die in der Literatur beschriebenen Auswirkungen von Baclofen auf das vegetative Nervensystem, insbesondere auf den arteriellen Blutdruck, sind uneinheitlich.

Persson und Takenaka beschrieben einen Anstieg des Blutdruckes nach Baclofeninjektion in den Seitenventrikel von Ratten (Persson, 1980; Takenaka, 1979). Sweet und Bousquet konnten einen Abfall des arteriellen Blutdruckes nach Baclofenapplikation in den lateralen Ventrikel von Ratten gleicher Spezies nachweisen (Sweet, 1979; Bousquet, 1981). Aufgrund der Tatsache, dass es keine übereinstimmende Meinung über die Auswirkung der intrathekalen Baclofenapplikation auf den Blutdruck gibt und klinische Beobachtungen ergeben haben, dass Baclofen den Blutdruck senkt und vegetative Regulationsstörungen vermindert (Becker, 1999), soll durch diese Arbeit die klinische Beobachtung am Menschen auf tierexperimenteller Basis untermauert und die Ergebnisse mit denen in der Literatur verglichen werden.

In parallel laufenden Versuchsreihen wurden die pharmakologischen Effekte von Baclofen auf den Neurotransmitterstoffwechsel im Nucleus paraventricularis hypothalami (PVN) mittels Mikrodialyse und Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie untersucht. Der PVN stellt ein übergeordnetes hypothalamisches Regulationszentrum des kardiovaskulären Systems dar (Joyner, 1993; Martin, 1997). Dass Baclofen gerade bei intrathekaler Applikation den Blutdruck und die vegetativen Dysregulationen nachhaltig so positiv beeinflusst (Becker, 1999), legt den Schluss nahe, dass zentrale Kerngebiete wie der PVN als Angriffspunkt eine maßgebliche Rolle spielen.

In dieser Arbeit wurden nicht nur die Auswirkungen der intrazerebroventrikulären Baclofenapplikation auf den arteriellen Blutdruck untersucht, sondern auch die zerebralen Neurotransmitterveränderungen im PVN diskutiert.

1.2 GABA-B-Rezeptor und Baclofen

Baclofen ist ein selektiver GABA-B-Agonist. 1981 erfolgte die Subtypisierung des Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptors (Dunlap, 1981; Hill, 1981). Von da an wurden der GABA-A- und der GABA-B-Rezeptor unterschieden. Nach weiteren Untersuchungen am GABA-System (Ogata, 1990) wurden durch verschiedene Autoren die Existenz von GABA-B-Rezeptor-Subtypen diskutiert (Calabresi, 1991; Dutar, 1988; Raiteri, 1992). 1998 konnte schließlich der GABA-B-R1- und 1999 der GABA-B-R2-Rezeptor nachgewiesen werden (Abb. 1.2.1). Der GABA-B-R1 besteht aus zwei Splice-Varianten, dem GABA-B-R1-A- und -R1-B-Rezeptor (Jones, 1998; Kaupmann, 1998; White, 1998; Kuner, 1999). GABA-B-Rezeptoren befinden sich ubiquitär im ganzen Körper und sind sowohl an den prä- als auch an den postsynaptischen Neuronen lokalisiert. Bowery fand die GABA-B-Rezeptoren im Gehirn und im peripheren Nervensystem (Bowery, 1987; 1989), Price konnte sie im Rückenmark nachweisen (Price, 1987; 1984). Im Rückenmark konnte die höchste Konzentration in den Laminae II und III nachgewiesen werden (Waldvogel, 1990). Der GABA-B-Rezeptor ist über pertussistoxinsensitive GTP-bindende Proteine an Calcium- und Kaliumkanäle gekoppelt (Scott, 1991; Dolphin, 1992). Präsynaptisch scheint der GABA-B-Rezeptor an Calcium- und postsynaptisch an Kaliumkanäle gekoppelt zu sein (Bormann, 1988; Bowery, 1989).

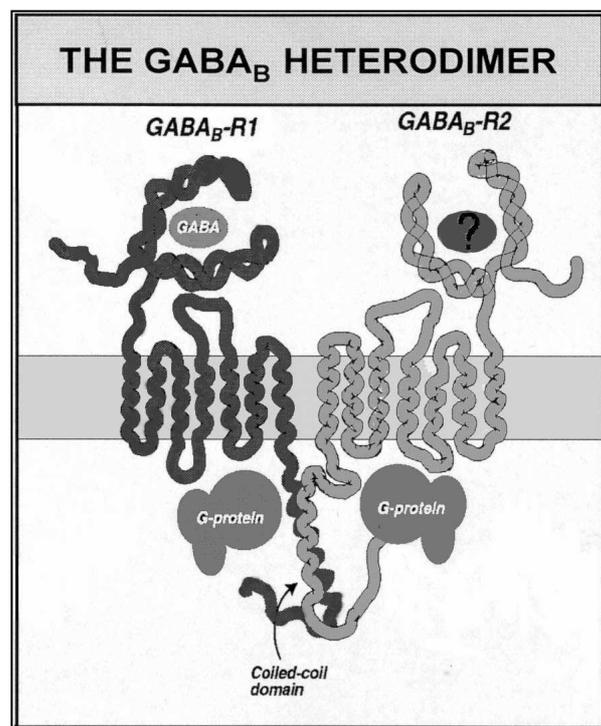


Abb. 1.2.1: GABA-B-Heterodimer nach Kuner, 1999

Bei Aktivierung der präsynaptisch lokalisierten GABA-B-Rezeptoren kommt es über die Hemmung des Calciumeinstroms zur Verkürzung der Aktionspotentiale und konsekutiv zu einer gehemmten Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter (Allerton, 1989). Die postsynaptische Aktivierung der GABA-B-Rezeptoren führt durch einen verstärkten Kaliumausstrom zu einer Hyperpolarisation mit nachfolgender Hemmung der neuronalen Aktivität (Schwarz, 1988; Karlson, 1989). GABA ist der wichtigste hemmende Neurotransmitter. Durch Blockierung der GABA-Rezeptoren können Krampfanfälle ausgelöst werden. Die Bildung von GABA erfolgt aus Glutamat unter der Einwirkung der Glutamat-Decarboxylase. Glutamat seinerseits ist der wichtigste erregende Neurotransmitter. Aus dem wichtigsten erregenden Neurotransmitter entsteht der wichtigste hemmende Neurotransmitter.

Baclofen wurde bereits vor 30 Jahren erfolgreich als orales Antispastikum eingesetzt (Albright, 1996). Als zentral angreifendes Antispastikum hat es heute auch noch einen festen Platz in der oralen antispastischen Therapie. Baclofen entsteht durch die Substitution eines Chlor-phenyl-Rings am β -C-Atom der γ -Aminobuttersäure (Abb. 1.2.2). Es liegt in zwei optisch aktiven Formen vor, von denen die rechts konfigurierte, im polarisierten Licht linksdrehende (R-(-)-Enantiomer), die biologisch aktive Form ist (Olpe, 1978). Die Hauptwirkung von Baclofen scheint darin zu liegen, dass es präsynaptisch die Freisetzung erregender Transmitter, wie z. B. Glutamat und Aspartat hemmt und damit erregende Einflüsse auf die spinalen Motoneurone verhindert. Postsynaptisch scheint es die Motoneurone direkt zu hemmen (Otsuka, 1980; Davidoff, 1985; Zieglsängsberger, 1988; Bittinger, 1989). Neben der antispastischen und dämpfenden Wirkung auf mono- und polysynaptische Reflexübertragung (Kroin, 1984), konnten auch auf tierexperimenteller Basis nozizeptive Effekte von Baclofen nachgewiesen werden (Yaksh, 1981). Dabei entfaltet Baclofen seine Wirkung nicht über Morphinrezeptoren und ist durch Naloxon nicht zu antagonisieren. Zur Therapie der Trigeminusneuralgie wird Baclofen mit großem Erfolg eingesetzt (Fromm, 1992).

Baclofen wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert und hat eine Halbwertszeit von ca. 3-9 Stunden (Wuis, 1989; Faigle, 1972; 1980). In den ersten 72 Stunden wird es zu 75% über die Faeces ausgeschieden, danach zum größten Teil über die Nieren. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt zwischen 70 und 80% (Krauss, 1998). Nach 1-6 Stunden werden maximale Plasmakonzentrationen erreicht (Wuis, 1990). Nach therapeutischer Dosierung liegt die mittlere Plasmakonzentration zwischen 80 und 400 ng/l (Young, 1981; 1981). Aufgrund der geringen Lipophilie von Baclofen kann es nach oraler Applikation schlecht die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Für therapeutische Zwecke müssen hohe Dosen von 60-100 mg/d Baclofen verabreicht werden. Unter diesen hohen Dosen traten häufig Nebenwirkungen in Form von Müdigkeit und Verwirrtheit auf. Um die Plasmakonzentration zu senken und die Wirkstoffkonzentration am Rückenmark zu erhöhen, schlugen 1984 Penn und Kroin vor, Baclofen intrathekal zu verabreichen (Penn, 1984; Kroin, 1984). Nach intrathekaler Dauerapplikation zwischen 0,05 und 1,2 mg/d konnten Plasmakonzentrationen unter 5 ng/ml erreicht werden. Diese Plasmakonzentrationen waren um das 100-fache niedriger als bei maximaler oraler Dosierung (Penn, 1988). Die Liquorkonzentration lag hierbei zwischen 130 und 950 ng/ml (Müller, 1988).

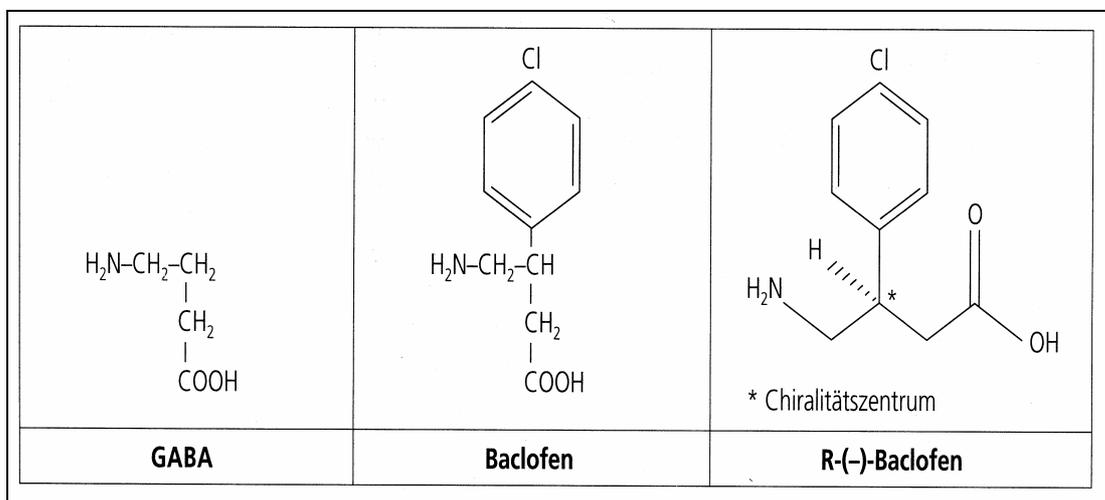


Abb. 1.2.2: Strukturformel von GABA und Baclofen (Lioresal) aus Ochs, 1995

1.3 Ätiologie und Pathophysiologie der Spastik

Unter dem Begriff der Spastik versteht man eine Schädigung des 1. motorischen Neurons mit dem klinischen Bild der geschwindigkeitsabhängigen Muskeltonuserhöhung, gesteigerten Muskeigenreflexen (Lance, 1980), fast immer eine Parese sowie oft spinale Automatismen (Feuerstein, 2001). Der Grad der Muskeltonuserhöhung ist abhängig von der Schwere der Schädigung und fehlt bzw. ist gemindert in Ruhe und im Schlaf. Entsprechend dem Schädigungsort kann es hierbei zu verschiedenen Erscheinungsbildern der Spastik kommen. Die Spastik entwickelt sich nicht allein durch die Läsion des 1. motorischen Neurons, sondern vielmehr durch den Verlust deszendierender hemmender Einflüsse mit der daraus resultierenden Imbalance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen auf die Motorik. Spastik ist gekennzeichnet durch Plus- und Minussymptome (Tab. 1.3.1). Hierbei sind die Plus Symptome führend und äußern sich durch Steigerung tonischer und phasischer Reflexe. Zusätzlich sind die Fremdreflexe der unteren Extremität enthemmt, wodurch es zu spontanen und schmerzhaften Spasmen sowie zu Beuge- und Strecksynergien kommen kann. Durch akustische und viszerale Reize kann es zu einer spastikverstärkenden Tonuserhöhung kommen (Glenn, 1990). Als Minussymptome finden sich in unterschiedlicher Ausprägung Paresen, Verlust der Feinmotorik und Haltungsanomalien.

Minus-Syptome	Plus-Syptome
Parese	Tonussteigerung Steigerung der tonischen und phasischen Reflexe
Verlust an Feinmotorik	Babinski-Zeichen
Haltungsanomalie	Klonus

Tab. 1.3.1: Plus-Minus-Symptomatik bei Spastik; modifiziert aus Lehmann-Horn, 2000

Für das klinische Erscheinungsbild der Spastik ist weniger die Ätiologie (entzündlich, traumatisch, vaskulär, hereditär), sondern vielmehr die Lokalisation der Läsion von übergeordneter Bedeutung. Bei der Kontrolle über den menschlichen Muskeltonus sind im wesentlichen Kerne der Formatio reticularis, das Tectum, der Nucleus ruber und mesencephale Kerngebiete, insbesondere der Nucleus vestibularis lateralis, beteiligt (Abb. 1.3.2). Je nachdem ob spinale, kortikale, subkortikale oder pontomesencephale Strukturen der tonisierenden Systeme der Motorik geschädigt sind, kommt es zu erheblich unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern. So entsteht die typische Wernicke-Mann-Haltung (Beugespastik an der oberen Extremität, Streckspastik an der unteren Extremität mit Zirkumduktion des Beines) als Ausdruck intakter rubrospinaler Bahnen (Abb. 1.3.2 (1)). Liegt die Läsion kaudal des Deiters Kerns kommt es durch den Ausfall des Tractus vestibulospinalis zur Enthemmung der Beuger mit Beugesynergien der unteren Extremitäten. Durch den Ausfall des Tractus reticulospinalis des absteigenden hemmenden Systems ist zusätzlich der Adduktorentonus gesteigert und der Flexor-Reflex enthemmt. (Abb. 1.3.2 (3)) (Eccles, 1959).

Bezüglich der Entstehung der Spastik wurden verschiedene Theorien angeführt. Die Sprouting-Hypothese geht von einem Aussprossen von Neuronen proximal der Läsionsstelle aus (Liu, 1958; Goldberger, 1974). Durch dieses Aussprossen können funktionstüchtige Synapsen gebildet werden (Tsukahara, 1981). Die Imbalance-Theorie geht von einem Ungleichgewicht zwischen hemmenden und bahnenden Systemen aus (Eccles, 1959). Hierdurch resultiert eine gesteigerte Erregbarkeit der Alpha- und Gamma-Motoneurone.

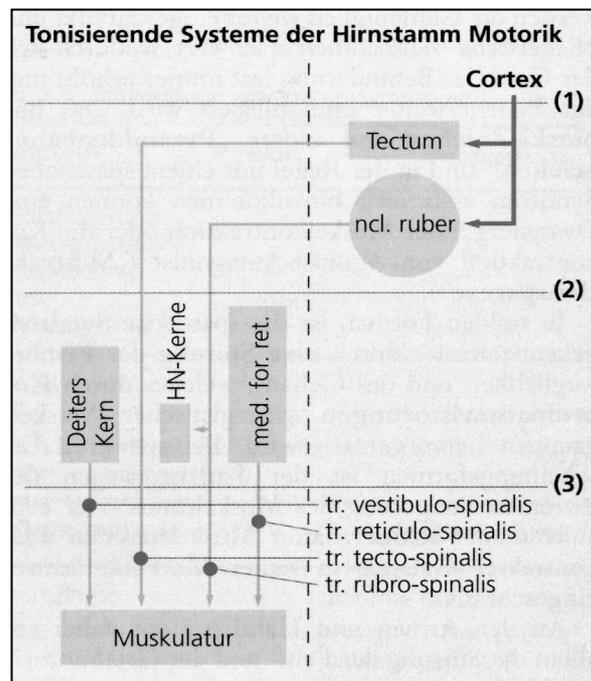


Abb. 1.3.2: Läsionsorte und tonus-kontrollierende Systeme aus Ochs, 1995

Zur klinischen Beurteilung der Spastik werden verschiedene Einteilungen benutzt (Tab. 1.3.2). Hierzu zählt der Ashworth-Score zur Beurteilung des Muskeltonus, der Spasmen-Frequenz-Score zur Beschreibung der Frequenz der auftretenden Spasmen und der Adduktor-Tonus-Score. Am häufigsten werden der Ashworth-Score und der Spasmen-Frequenz-Score benutzt.

Ashworth-Score:

0 = normaler Tonus

1 = leichtgradig erhöhter Tonus

2 = mäßiggradig erhöhter Tonus, leicht überwindbar

3 = stark erhöhter Tonus, passive Durchbewegung erschwert

4 = extreme Steigerung des Muskeltonus, betroffene Region in rigider Extensions-Flexionsstellung fixiert

Spasmen-Frequenz-Score: während 24 Stunden

0 = kein Spasmus

1 = einmal Spasmus

2 = 1-5 mal Spasmus

3 = 6-9 mal Spasmus

4 = > 10 mal Spasmus

Tab. 1.3.2: Klinische Beurteilung der Spastik; modifiziert aus Pott, 2001

1.4 Therapie der Spastik

Die Therapie der Spastik beinhaltet mehrere Pfeiler. Hierzu zählen:

A. Physiotherapie:

Mit Krankengymnastik, ggf. in Kombination mit Eis, Sauna oder Unterwassermassage wird versucht, durch bestimmte Lagerung Ausgangsstellungen zu wählen, die reflexhemmend sind, z. B. bei spinaler Spastik Bauchlage, bei Adduktionsspastik Reitsitz (Ochs, 2000). Taktile oder akustische Reize sollten vermieden werden, da sie tonussteigernd wirken können (Glenn, 1990).

B. Medikamentöse Therapie:

Ziel der medikamentösen Therapie ist es, eine Verstärkung des inhibitorischen Systems und eine Schwächung des exzitatorischen Systems zu erreichen. Die zur Spastiktherapie eingesetzten Medikamente lassen sich in mehrere Gruppen unterteilen, die an verschiedenen Stellen im Organismus angreifen (Abb. 1.4.1).

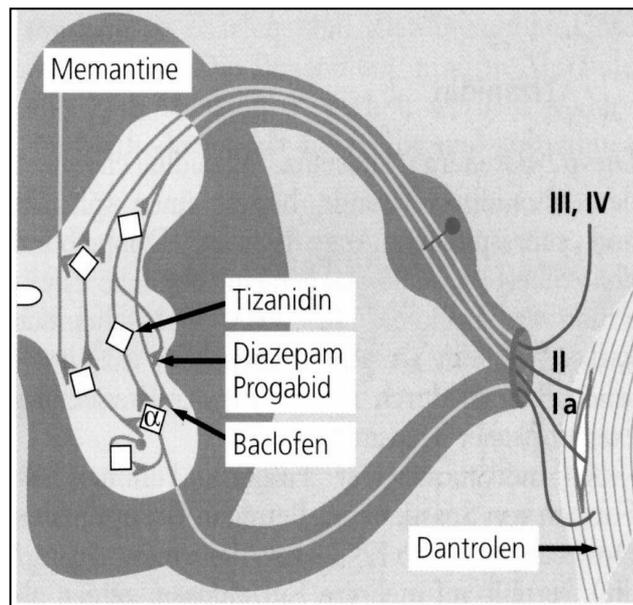


Abb. 1.4.1: Medikamentöse Angriffspunkte bei der Behandlung der Spastik aus Ochs, 1995

Baclofen, Tizanidin und Diazepam greifen überwiegend auf spinaler Ebene an. Memantine entfalten ihre Wirkung

hauptsächlich spinal und supraspinal, während Dantrolen peripher im Bereich der neuromuskulären Übertragung angreift. Bei unzureichendem Therapieerfolg einer Monotherapie können die Medikamente auch ergänzend eingesetzt werden. Hierbei können jedoch nicht nur synergistische Effekte im Bereich ihrer primären Wirkung erreicht werden, häufig kommt es auch zur Potenzierung der Nebenwirkungen durch Kombination dieser Medikamente.

1. Medikamente, die eine Verstärkung des inhibitorischen Systems bewirken:

GABA-A-Rezeptoragonist: Diazepam (Valium[®])

GABA-B-Rezeptoragonist: Baclofen (Lioresal[®])

2. Medikamente, die eine Schwächung des exzitatorischen Systems bewirken:

Tizanidin (Sirdalud[®]), Memantin (Akatinol-Memantine[®])

2. Botulinum - Toxin A (Das, 1989)

3. Dantrolen (Dantamacrin[®])

4. Andere Muskelrelaxantien:

Tetrazepam (Myolastan[®]), Chininsulfat/Theophyllin (Limptar[®])

C. Operative Therapie:

- Selektive posteriore Rhizotomie (Sindou, 1991)
- Neurostimulation
- Orthopädische Operationen mit Verlagerung oder Verlängerung von Sehnen (Sindou, 1991)
- Intrathekale Baclofenapplikation (Penn, 1984; Kroin, 1984)

1.5 Intrathekale Baclofenapplikation und das zentrale autonome Netzwerk

Wie bereits erwähnt, leiden Patienten mit Spastik auch an vegetativen Dysregulationen (Becker, 1999). Bereits 1977 beschrieb Jennet bei einer größeren Anzahl von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma vegetative Regulationsstörungen (Jennet, 1977). Dabei entfielen 30% auf eine Störung der Atmung, 24% hatten eine Tachykardie, 15% einen Hypertonus und 13% Temperaturregulationsstörungen. Becker beschrieb bei einem Patientenkollektiv mit Spastik supraspinaler Genese vegetative Regulationsstörungen, wie z. B. eine arterielle Hypertonie (2 von 6 Patienten), Tachykardie (3 von 6 Patienten), Hyperhidrose (4 von 6 Patienten), Hypersalivation (5 von 6 Patienten), tracheobronchialer Hypersekretion (5 von 6 Patienten) und ausgeprägter Unruhe (5 von 6 Patienten). Nachdem diese Patienten mit herkömmlichen Medikamenten unbefriedigend therapiert worden sind, wurde erstmalig Baclofen intrathekal zur Behebung vegetativer Regulationsstörungen verabreicht (Becker, 1999). Durch die ITB bildete sich bei 5 Patienten die klinische Symptomatik komplett zurück (Becker, 1999). Um die Auswirkung von Baclofen auf den arteriellen Blutdruck herauszufinden, wurden zahlreiche tierexperimentelle Versuche durchgeführt. Die Applikation von Baclofen in den Nucleus tractus solitarius (NTS) bewirkte eine Zunahme des arteriellen Blutdruckes (Sved, 1989; Takenaka, 1996; Callera, 2000; Vitela, 2001). Baclofeninjektion in die rostrale ventrolaterale Medulla (RVLM) führte zu einem Blutdruckabfall (Amano, 1993).

Persson, Hedner, Trippenbach und Takenaka beschrieben einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation (Persson, 1980; Hedner, 1981; Trippenbach, 1994; Takenaka, 1996). Baclofeninjektion in den ventromedialen Hypothalamus senkte wiederum den arteriellen Blutdruck und führte zu einer direkten Sympathikusdepression (Takenaka, 1996). In mehreren Publikationen wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit vegetativen Regulationsstörungen der Katecholaminspiegel und damit die Sympathikusaktivität erhöht ist (Wortsmann, 1980; Pasztor, 1980; Clifton, 1983; Robertson, 1983; Rosner, 1984). Möglicherweise greift Baclofen gerade in den Katecholaminstoffwechsel und in die Sympathikusaktivität ein und hat somit einen positiven Einfluss auf den arteriellen Blutdruck und auf andere vegetative Entgleisungen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Interaktion von Baclofen mit dem vegetativen Nervensystem sehr komplex ist. Wie Baclofen den arteriellen Blutdruck und die vegetativen Regulationsstörungen beeinflusst, darüber herrscht bis jetzt weitgehend Unklarheit.

Das zentrale autonome Netzwerk (CAN) nimmt als übergeordnetes Steuerorgan des vegetativen Nervensystems bei der Regulation des arteriellen Blutdruckes eine wichtige Rolle ein (Abb. 1.5.2). Dessen Identifikation und Charakterisierung gelang in den letzten 20 Jahren (Loewy, 1990). Innerhalb dieses zentralen autonomen Netzwerkes kommt dem Nucleus tractus solitarius (NTS) eine zentrale modulierende, integrative und regulierende Funktion zu. Der NTS steht unter dem Einfluss höherer neokortikaler Regionen, dem Posenzephalon, Dienzephalon und Kerngebieten des oberen Hirnstammes. Seinen peripheren Input erhält der NTS durch Geschmacksfasern, kardiovaskuläre, respiratorische und gastrointestinale Afferenzen. Der NTS wirkt auf zwei Wegen regulierend auf das zentrale autonome Netzwerk. Zum einen werden ascendierende Projektionen an höhere autonome Kerngebiete abgegeben, zum anderen projiziert der NTS zur rostralen ventrolateralen und ventromedialen Medulla sowie zum Nucleus ambiguus, von wo aus der Nucleus intermediolateralis des Thorakalmarks innerviert wird (Barron, 1993).

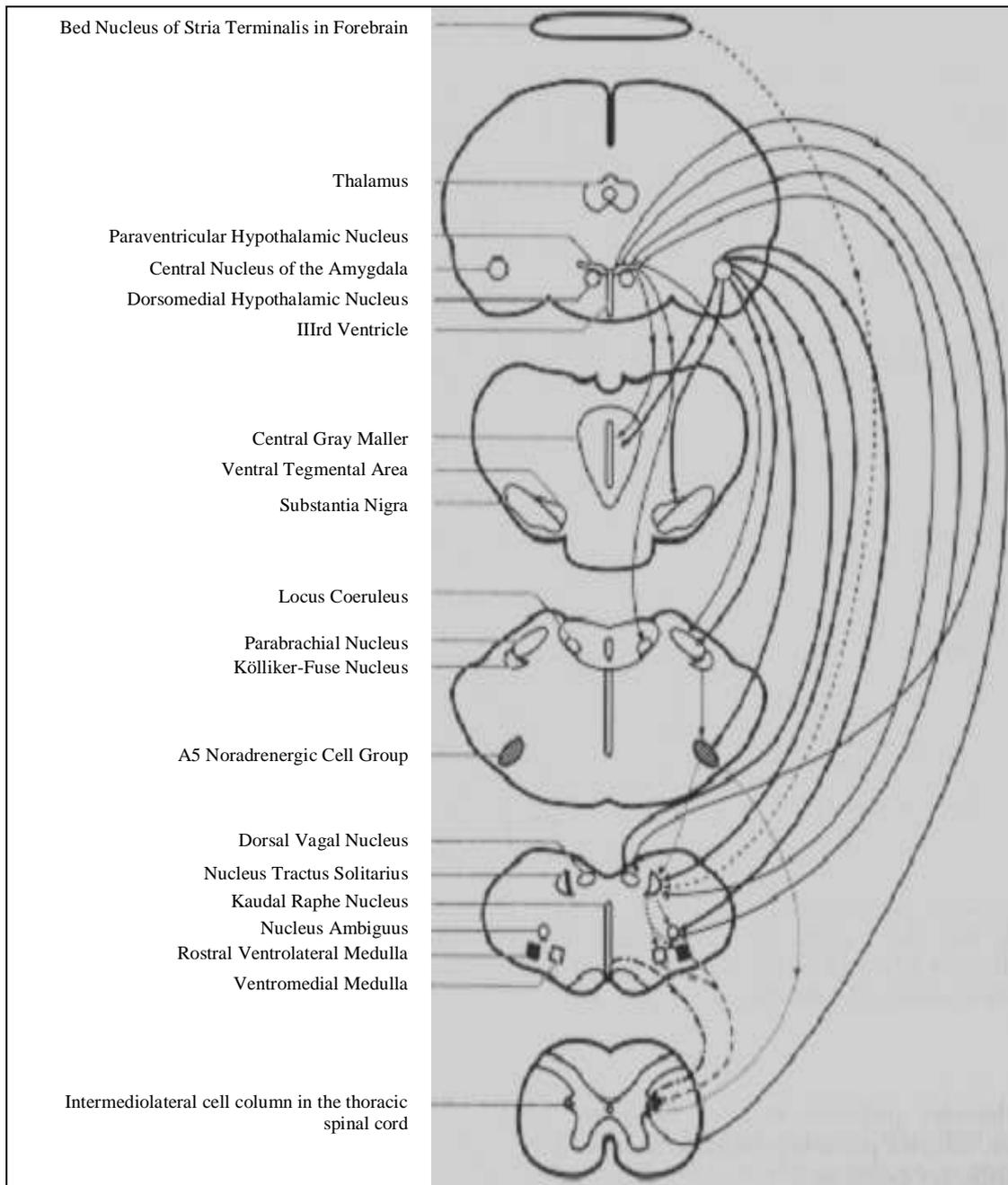


Abb. 1.5.1: : Deszendierende Projektionen des zentralen autonomen Netzwerkes; modifiziert nach Loewy, 1990

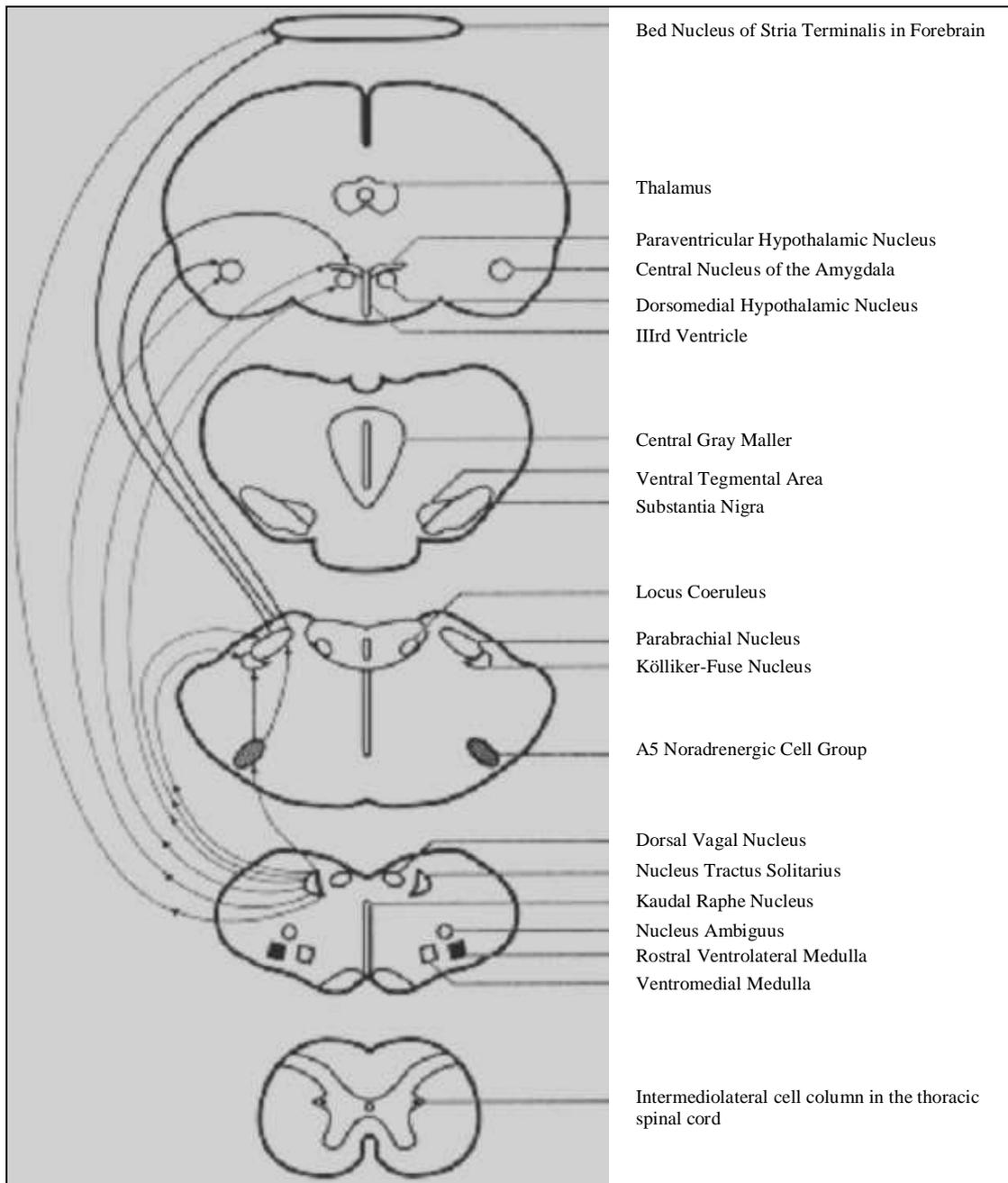


Abb. 1.5.2: Aszendierende Projektionen des zentralen autonomen Netzwerkes; modifiziert nach Loewy, 1990

Der Nucleus tractus solitarius kann jedoch in Bezug auf den blutdrucksenkenden Effekt von Baclofen nicht als primärer Angriffspunkt in Frage kommen, da es bei intranukleärer Baclofenapplikation in den NTS zu einer Blutdrucksteigerung kommt (Sved, 1992; Takenaka, 1994; 1995). Von besonderem Interesse bezüglich der intrazerebroventrikulären Baclofenapplikation sind der Nucleus paraventricularis hypothalami (PVN) und die rostrale ventrolaterale Medulla (RVLM). Für die RVLM ist der kreislaufregulatorische Einfluss nachgewiesen und es konnte auch gezeigt werden, dass die Baclofeninjektion in die RVLM zu einem Blutdruckabfall führt (Amano, 1993) und die Applikation des GABA-B-Antagonisten Bicucullin eine Blutdrucksteigerung bewirkt (Avanzino, 1994).

Von größerem Interesse ist jedoch der PVN. Der PVN besteht aus zwei Anteilen, dem Pars parvocellularis (PVNpc) und dem Pars magnocellularis (PVNmc). Die Pars parvocellularis stellt hierbei die größte Konzentration des sog. „autonomic upper motor neurons“ dar. Die Pars magnocellularis repräsentiert die neurohumorale Steuerzentrale des vegetativen Nervensystems, die über die Freisetzung von Vasopressin aus dem Hypophysenhinterlappen den Blutdruck beeinflussen kann. Die Ausschüttung von Vasopressin wird zum einen über die Osmorezeptoren und zum anderen vom Einfluss sympathischer Afferenzen reguliert (Saphier, 1993). Neben der hormonellen Beeinflussung des Blutdruckes durch den PVN konnten auch nicht hormonelle Steuerungsfunktionen für den PVN nachgewiesen werden. Durch intranukleäre Injektionen des GABA-B-Antagonisten Bicucullin in den PVN konnte eine Steigerung des Blutdruckes erreicht werden (Martin, 1997). Bezüglich des CAN konnte nachgewiesen werden, dass bei der Regulation des nahezu gesamten sympathischen outflows neben anderen Kerngebieten auch der PVN mitbeteiligt ist (Strack, 1989). Kubo wies auch den regulierenden Einfluss des PVN durch Glutamatausschüttung auf den Chemorezeptorreflex des Glomus caroticum nach (Kubo, 2000). Zusätzlich konnten nach glutaminerger Stimulation des PVN eine Erhöhung des Blutdruckes und des Herzminutenvolumens festgestellt werden (Martin, 1992). Der PVN ist die einzige Region im Gehirn, der bei Stimulation alle kardiovaskulären und Verhaltenskomponenten der Fluchtreaktion triggern kann (Coote, 1973; Tibirica, 1993).

Somit stellt der PVN mit seinen beiden Anteilen ein übergeordnetes hypothalamisches Regulationszentrum des kardiovaskulären Systems dar (Joyner, 1993; Martin, 1997). Letztlich konnten auch inhibitorische Fasern vom PVN zum Nucleus tractus solitarius nachgewiesen werden, über die auch ein Blutdruckanstieg zu erklären ist (Mifflin, 1988).

1.6 Zielsetzung der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Auswirkung der intrazerebroventrikulären Baclofenapplikation auf den arteriellen Blutdruck der Ratte zu untersuchen. Dies erschien wichtig, da auf tierexperimenteller Basis bereits mehrfach ein blutdrucksteigernder Effekt der intrathekalen Baclofenapplikation gezeigt wurde (Trippenbach, 1994; Takenaka, 1996; Vitela, 2001), der aber den Beobachtungen beim Menschen deutlich widerspricht. So konnte bei einem Patientenkollektiv mit schwerer supraspinaler Spastik vegetative Regulationsstörungen, wie z. B. eine arterielle Hypertonie, durch intrathekale Baclofenapplikation behoben werden (Becker, 1999). Diese Tatsache ist nicht unbedeutend, da ca. 30% der Patienten vegetative Dysregulationen aufwiesen. Baclofen ist ein GABA-B-Agonist und wird seit 30 Jahren erfolgreich als orales Antispastikum eingesetzt. Als zentral eingreifendes Antispastikum hat es heute auch noch einen festen Platz in der oralen antispastischen Therapie. Es wurde bewusst die intrathekale Applikation gewählt, da Baclofen aufgrund seiner geringen Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke schlecht überwinden kann. Somit konnte eine ausreichende Konzentration im zentralen Nervensystem erzielt werden. Diese Applikationsform kommt auch der klinischen Ausgangslage am nächsten.

Vor Versuchsbeginn wurde die folgende Hypothese festgelegt:

- Baclofenapplikation in den lateralen Ventrikel senkt den arteriellen Blutdruck der Ratte.

2.0 Materialien und Methoden

2.1 Chemikalien

2.1.1 Chemikalien für die Blutdruckmessung

- Baclofen (Lioresal[®]) intrathekal 0,05 mg/ml, Novartis Pharma
- Chloralhydrat, Merck; Darmstadt/Deutschland
- Ringerlösung, B. Braun; Melsungen/Deutschland
- 0,9% NaCl-Lösung, B. Braun; Melsungen/Deutschland
- 3% Wasserstoffperoxid, B. Braun; Melsungen/Deutschland

2.2 Materialien

2.2.1 Materialien für die Blutdruckmessung

- Scalpell, Aesculap; Tuttlingen/Deutschland
- Pinzette (anatomisch), Aesculap; Tuttlingen/Deutschland
- Pinzette (chirurgisch), Aesculap; Tuttlingen/Deutschland
- Pinzette (Dumant), Aesculap; Tuttlingen/Deutschland
- Nadelhalter (geschlossen) nach Mayo, Aesculap; Tuttlingen/Deutschland
- Halbrundnadeln (atraumatisch), Aesculap; Tuttlingen/Deutschland
- Nahtmaterial 4/0 (Polyamid monofil, Seralon-blau), Serag-Wiessner; Naila
- Präparierschere, Aesculap; Tuttlingen/Deutschland
- Einwegspritzen (10 ml), B. Braun; Melsungen/Deutschland
- Klemme (Pean), Aesculap; Tuttlingen/Deutschland
- Abbocath-T Braunüle (26 x 19 mm), Abbot; Sligo/Irland
- Druckaufnehmer, B. Braun; Melsungen/Deutschland
- Spülsystem, B. Braun; Melsungen/Deutschland

2.3 Geräte

2.3.1 Geräte für die Blutdruckmessung

- Infusionsmanschette
- OP-Tisch, Fa. Kobe; Marburg/Deutschland
- Stereotaxiestell, David Kopf Instruments; USA
- Kleinbohrer, Minimet 40; Proxxon; Marburg/Deutschland
- Temperature Controller (Heizmatte, Rektalthermometer), CMA / 150; Stockholm / Schweden
- Blutdruckmonitor, Servomed 23 606 010; Schweden
- Mikroinjektionspumpe, CMA / 100; Stockholm / Schweden
- LötKolben 260, Ersan; Marburg/Deutschland

2.4 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden männliche Wistar-Ratten der Firma Harlan-Winkelmann (Borchen) zwischen 3-6 Monaten alt benutzt, deren Gewicht zwischen 250-300 g betrug. Die Ratten wurden im 12:12 Hell-Dunkelrhythmus gehalten. Die Raumtemperatur betrug $23 \pm 1^\circ\text{C}$, die relative Luftfeuchtigkeit $55 \pm 5\%$. Die Tiere bekamen Futter (Altromin®, Lage) und Wasser ad libidum. Am Abend vor den Versuchen wurde den Tieren das Futter entzogen, bei weiterhin ungehindertem Zugang zu Wasser.

2.5 Methodik

2.5.1 Narkose

Zur Narkoseeinleitung wurden 500-600 mg/kgKG Chloralhydrat intraperitoneal injiziert. Über einen intraperitonealen Zugang wurde eine konstante Menge von 100 mg/kgKG/h Chloralhydrat mit einem Perfusor zur Narkoseerhaltung verabreicht.

Die suffiziente Narkosetiefe (Stadium III: Toleranzstadium) der Versuchstiere wurde durch den Zwischenzehen-Reflex untersucht. Bei ungenügender Sedation führt das Kneifen der Haut zwischen den Zehen zum Zurückziehen der Gliedmaßen. Der Zwischenzehen-Reflex wurde in regelmäßigem Abstand durchgeführt. Die Narkosedauer betrug ca. 4,3 Stunden. Die Messung der Körpertemperatur erfolgte rektal mittels eines Temperaturfühlers. Über eine Heizmatte konnte die Körpertemperatur auf $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ gehalten werden. Bei der Auswahl des Anästhetikums war uns PD Dr. rer. nat. H. W. Clement aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universitätsklinik Freiburg behilflich, der mit Chloralhydrat viele tierexperimentelle Studien durchgeführt hat (Clement, 2002; 1992; 1990).

2.5.2 Blutdruckmessung

Nachdem das Versuchstier narkotisiert wurde und der Zwischenzehen-Reflex negativ ausgefallen war, wurde es auf dem OP-Tisch an beiden Vorder- und Hinterbeinen mit entsprechenden Klemmen fixiert. Zur Messung der Körpertemperatur wurde eine Sonde rektal eingeführt und die Heizmatte auf $37,5^\circ\text{C}$ eingestellt. Nach Feststellung der suffizienten Anästhesie wurde ein Längsschnitt entlang dem Verlauf der Arteria femoralis durchgeführt. Die umliegenden Strukturen wurden mittels Klemmen zur Seite gehalten, um die Arteria und Vena femoralis optimal darstellen zu können. Unter mikroskopischer Sicht erfolgte ein Freipräparieren der Arteria femoralis von den umliegenden Strukturen. Anschließend wurde die Arteria femoralis mit einer kleinen Braunüle (Abbocath-T, 26 x 19 mm) punktiert und mittels chirurgischem Nahtmaterial fixiert. Die Kanüle wurde über einen Druckaufnehmer samt Spülsystem an den Blutdruckmonitor Servomed angeschlossen. Der Druckaufnehmer, das Spülsystem und die Kanüle wurden vorher mit 0,9%-iger Kochsalzlösung gefüllt. Um keine falschen Messwerte zu erhalten, wurde darauf geachtet, dass sich im druckaufnehmenden System keine Blasen befanden. Am Blutdruckmonitor wurde der arterielle Blutdruckmessbereich zwischen 0 und 180 mmHg festgelegt und über einen Schreiber mit einem Vorschub von 5 mm/min kontinuierlich aufgezeichnet.

Nachdem eine reibungslose Registrierung der intraarteriellen Blutdruckmessung am Blutdruckmonitor sichtbar war, wurde die eröffnete Stelle in der Leiste wieder zugenäht. Zusätzlich wurde den Versuchstieren noch ein intraperitonealer Zugang gelegt, um während der Versuche die Injektion von Ringerlösung (2 ml/h) zu ermöglichen. Daneben erfolgte auch eine zweistündige Kontrolle der Blutgase, der Blutglukose und der Elektrolyte. Somit sollten Dehydrationszustände vermieden und physiologische Anforderungen gewährleistet sein.

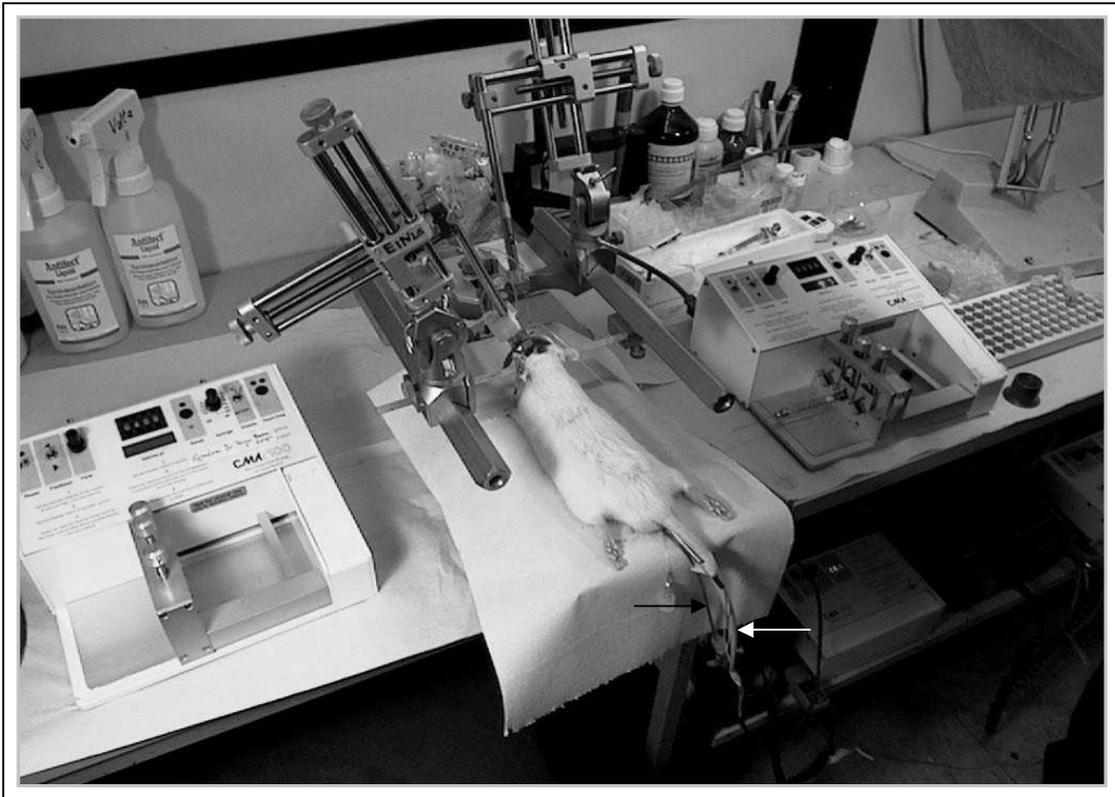


Abb. 2.5.2.1: Arbeitsplatz mit Stereotaxiestell und Mikroinjektionspumpen zur Baclofen- bzw. Ringerlösungapplikation und zur Chloralhydrat- respektive Ringerlösunginjektion. Entsprechend den Koordinaten aus dem Paxinos-Stereotaxieatlas erfolgte die Implantation der Injektionskanüle in den lateralen Ventrikel. Intraarterielle Blutdruckmessung in der Arteria femoralis (schwarzer Pfeil). Die Messung der Körpertemperatur erfolgt rektal mittels einer Sonde (weisser Pfeil).

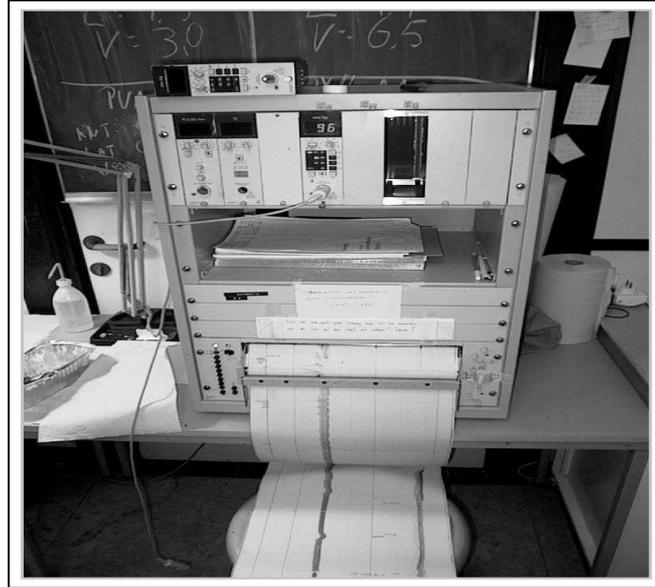


Abb.2.5.2.2: Blutdruckmonitor (Servomed) mit kontinuierlicher Blutdruckmessung mittels eines Schreibers

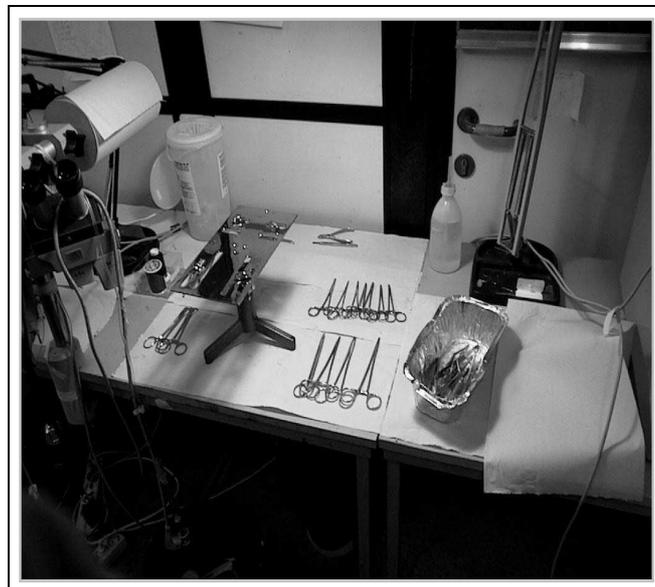


Abb. 2.5.2.3: Arbeitsplatz für die Punktion der Arteria femoralis

Der Dummy fungierte als „Zeiger“ für die eigentliche Position der Injektionskanüle. Hierzu wurden die beiden seitlichen Fixierstifte des Stereotaxiegestells auf den Nullpunkt eingestellt. Die vordere Spitze des Dummys wurde in die Mitte der beiden symmetrisch eingestellten Fixierstifte eingestellt. Für den Nullpunkt des Dummys wurde die anteriore Koordinate am Stereotaxiegrundgestell abgelesen. Die laterale und die vertikale Koordinate konnte am Stativ des Dummys abgelesen werden. Zu diesen Nullpunktkoordinaten wurden dann die theoretischen Koordinaten aus dem Paxinos-Stereotaxieatlas hinzuaddiert bzw. subtrahiert (siehe Abb 2.5.3.1). Der Dummy wurde auf die neuen Koordinaten eingestellt. Das Stativ mit der Injektionskanüle wurde am Stereotaxiegrundgestell so positioniert, dass seine Spitze mit der Dummyspitze fusionierte. So konnte am Stativ der Injektionskanüle die endgültige laterale und vertikale Koordinate sowie am Stereotaxiegrundgestell die anteriore Koordinate für den Seitenventrikel abgelesen werden. Diese Werte wurden bis zum Neujustieren der Injektionskanüle beibehalten.

2.5.4 Implantation der Injektionskanüle

Die Implantation der Injektionskanüle in den lateralen Ventrikel erfolgte nach ausreichender Sedation mit Chloralhydrat und Einbringung der Blutdruckmesskanüle in die Arteria femoralis. Die zwei seitlichen am Stereotaxiegestell befindlichen Fixierstifte wurden in die Gehörgänge der Ratte eingeführt. Der Oberkiefer wurde mit Hilfe eines in der Höhe verstellbaren Schneidezahnhalters fixiert. Der Schneidezahnhalter wurde auf die vertikale Koordinate von + 1,5 cm eingestellt. Durch diese Fixationseinstellung ist gewährleistet, dass sich die Bregma- und Lambdanaht in der gleichen horizontalen Ebene befinden. Mit einem Skalpell wird durch einen medialen Schnitt die Kopfhaut freigelegt und durch kleine Klemmen seitlich auseinandergehalten. Nach Freilegung der Schädelkalotte wurde das Periost mittels 3%-iger Wasserstoffperoxidlösung entfernt. Blutungen aus der Schädeldecke wurden durch Hitzekoagulation mit einem Lötkolben gestillt.

Die Injektionskanüle wurde nach den Koordinaten des lateralen Ventrikels am Stereotaxiegestell befestigt und das Segment für den lateralen Ventrikel auf der Schädelkalotte eingezeichnet. Die Trepanation erfolgte mittels einer kleinen Bohrmaschine. Die so dargestellte Dura mater wurde durch eine seitliche Inzision eröffnet und zurückgeklappt, um eine Beschädigung der empfindlichen Kanülenspitze zu verhindern. Den Koordinaten entsprechend erfolgte die Implantation der Injektionskanüle unmittelbar kaudal der Sutura coronaria und lateral der Sutura sagittalis in den lateralen Ventrikel. Auf die eröffnete Schädelkalotte wurde ein in Ringerlösung getränktes Watteschwämmchen gelegt, um Austrocknungen in diesem Bereich zu verhindern. Nach Implantation der Kanüle erfolgte die Registrierung des arteriellen Blutdruckes mit dem Blutdruckmonitor. Die Applikation von Baclofen respektive der Ringerlösung wurde mit der Mikroinjektionpumpe durchgeführt. Die Flussgeschwindigkeit wurde auf 2,0 $\mu\text{l}/\text{min}$ eingestellt. Das Injektionsvolumen betrug standardisiert 40 μl . Auf dem Schreiber wurde der Beginn und das Ende der Verum- bzw. Placeboapplikation notiert.

2.6 Blutdruckauswertung und statistische Bearbeitung der Daten

Nach der Implantation der Injektionskanüle in den lateralen Ventrikel wurde der Blutdruck alle 5 Minuten auf dem Schreiber aufgezeichnet und dann in eine Excel-Tabelle überführt. Für die Messzeitpunkte vor der Injektion von Baclofen bzw. Ringerlösung wurde vor dem Wert ein Minus gesetzt. Der Schreiber hatte einen Vorschub von 5 mm/min. Bei der statistischen Bearbeitung der Blutdruckdaten wurden alle Messwerte als Prozentwerte normiert, um eine bessere Vergleichbarkeit und statistische Bearbeitung zu ermöglichen. Die Mittelwerte aus den systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwerten der 2-stündigen Vorläufe ($t = -120$ bis $t = -5$ min.) wurden jeweils als individuelle 100%-Werte mit der Größe 1 angenommen. Jeder weitere Einzelmesswert nach der Verum- bzw. Placeboapplikation wurde als Prozentualwert dokumentiert und bezog sich auf die Vorlaufmittelwerte. Der letzte Vorlaufwert $t = -5$ min. wurde dabei immer mit 1 angenommen.

Somit konnten stärkere interindividuelle Blutdruckunterschiede eliminiert werden. Als Nullpunkt ($t = 0$) wurde der Zeitpunkt der Baclofen- bzw. Ringerlösunginjektion gewählt. Nach der entsprechenden Applikation wurde der Blutdruck bis zum Messzeitraum $t = 115$ min. alle 5 Minuten registriert.

Um serielle Messungen statistisch bearbeiten zu können, wird in der Literatur häufig die Methode verwendet, Gruppen an einer Serie einzelner Messpunkte zu vergleichen. Hierzu kann der Wilcoxon-Mann-Whitney Test oder der t-Test benutzt werden, um die Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten zu vergleichen. Aus der Sicht des Biomathematikers ist das oben genannte Verfahren nicht ganz einwandfrei, da vor Studienbeginn nicht festgelegt wurde, zu welchem Zeitpunkt die zu untersuchende Hypothese überprüft werden soll, was im Rahmen dieser explorativen Studie aber auch noch nicht möglich war. Die seriellen Messwerte sind keine unabhängigen Messwerte, da sie durch die zuvor und danach ermittelten Messwerte beeinflusst werden können (Matthews, 1990). Matthews hat daher vorgeschlagen, Gruppen mit seriellen Messwerten in einer anderen Weise zu vergleichen. In einem ersten Schritt wird für jeden individuellen Verlauf die Fläche unter der Kurve (area under the curve = AUC) berechnet. In einem zweiten Schritt können dann mit einfachen Testverfahren, wie dem Wilcoxon-Mann-Whitney Test, die AUC der beiden Gruppen verglichen werden. Dieses Testverfahren lässt valide Aussagen bei der Untersuchung des Blutdruckes und multipler Neurotransmitter zu (Matthews, 1990). Die Auswertung der Blutdruckdaten erfolgte mit Unterstützung von Herrn Dr. H. H. Müller aus der Medizinischen Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität durch ein in SAS speziell erstelltes Statistikprogramm.

3.0 Ergebnisse

Insgesamt kamen 32 Wistar-Ratten zur Auswertung. Es wurden 17 Tieren 1,5 μg Baclofen und 15 Kontrolltieren das äquivalente Volumen an Ringerlösung in den Seitenventrikel appliziert. Das Injektionsvolumen war mit 40 μl standardisiert.

3.1 Intrazerebroventrikuläre Baclofenapplikation

Die kontinuierliche Registrierung des Blutdruckes der Versuchstiere war gut reproduzierbar und lieferte zuverlässige Blutdruckkurven. Die Abb. 3.1.1 zeigt einen repräsentativen Blutdruckverlauf nach izv. Baclofenapplikation.

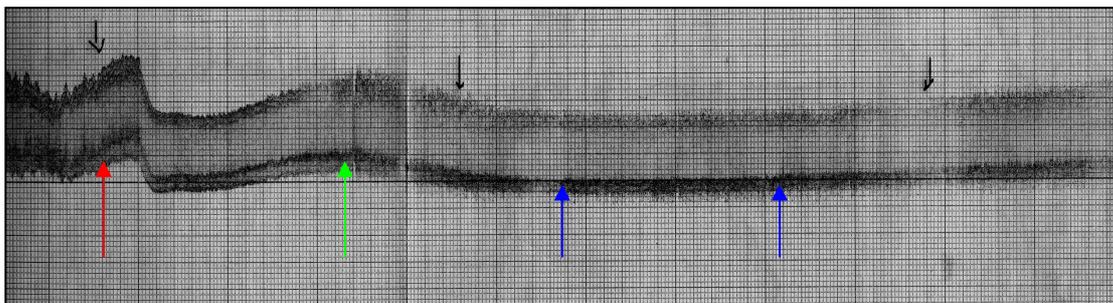


Abb. 3.1.1: Blutdruckverlauf nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation (1,5 μg). In der Baclofengruppe kamen $n = 17$ Versuchstiere zur Auswertung. Der arterielle Blutdruck wurde in mmHg angegeben und alle 5 Minuten notiert. Der rote Pfeil markiert den Messzeitraum $t = 0$ min. der Baclofenapplikation. Der grüne Pfeil zeigt den kurzzeitigen Blutdruckanstieg nach initialem Blutdruckabfall. Die blauen Pfeile zeigen den erneuten Blutdruckabfall bis zum Erreichen des vorherigen postinterventionell erniedrigten Ausgangsniveaus.

Nach Beginn der 1,5 µg Baclofeninjektion (t = 0 min.) folgte innerhalb der ersten 10 Minuten ein steiler Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Der max. systolische und diastolische Blutdruckabfall wurde innerhalb der ersten 20 Minuten erreicht. Zu diesem Zeitpunkt war der systolische Blutdruckwert ca. 10% niedriger als in der Kontrollgruppe. Der diastolische Blutdruck zeigte eine Senkung von ca. 9% im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Dem initialen steilen Blutdruckabfall folgte ein kurzzeitiger Blutdruckanstieg, der ca. 5-10 Minuten anhielt, bevor der Druck wieder sank und das vorherige postinterventionell erniedrigte Ausgangsniveau erreichte. Nach der Baclofeninjektion hielt die max. Erniedrigung des systolischen und diastolischen Blutdruckes ca. 40-45 Minuten an. Danach kam es wieder zu einem kontinuierlichen Anstieg des arteriellen Blutdruckes, bis der systolische und diastolische Druck sich nach ca. 90 Minuten dem präinterventionellen Ausgangswert wieder näherte. Die statistische Überprüfung der area under the curve der beiden Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test erbrachte für den Messzeitraum t = 0 bis t = 115 min. für den systolischen (p = 0.09) und den diastolischen (p = 0.37) Blutdruck keinen signifikanten Blutdruckabfall. Die nachfolgenden Abbildungen 3.1.2 - 3.1.5 zeigen die Tendenz des absoluten mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckes mit Standardabweichung der Mittelwerte. Die statistische Überprüfung der area under the curve der beiden Gruppen mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney Test erfolgte nicht mit den absoluten mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerten. Die Abbildungen 3.1.6 - 3.1.9 stellen den Verlauf des normierten mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckes mit Standardabweichung der Mittelwerte dar. Für die statistische Überprüfung der individuellen Verläufe der area under the curve der beiden Gruppen mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney Test wurden die normierten mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerte benutzt.

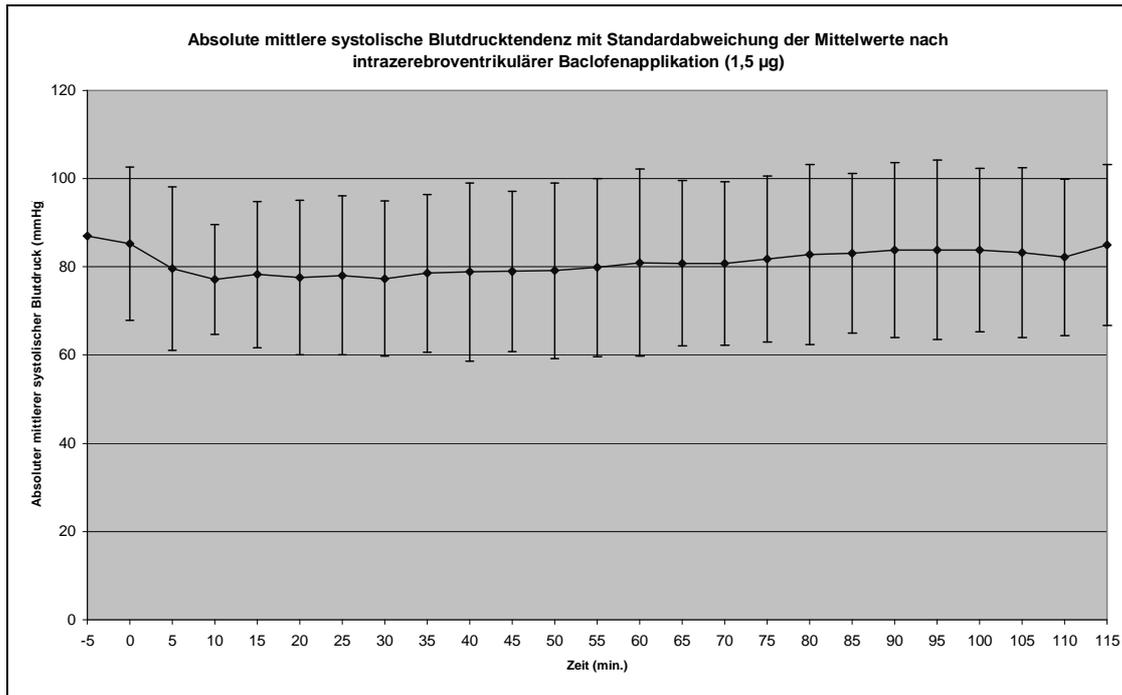


Abb. 3.1.2: Absolute mittlere systolische Blutdrucktendenz mit Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation (1,5 µg). Die Mittelwerte (n = 17; ± SEM) wurden in mmHg aufgetragen. Die Registrierung des arteriellen Blutdruckes erfolgte alle 5 Minuten. Die Baclofenapplikation erfolgte zum Messzeitraum t = 0 min.. Der Messzeitraum t = -5 min. stellt die Mittelwerte der systolischen Blutdruckwerte der 2-stündigen Vorläufe (t = -120 bis t = -5 min.) dar. Die statistische Überprüfung der area under the curve der beiden Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test erfolgte nicht mit den absoluten mittleren systolischen Blutdruckwerten. Die Abbildung soll die Blutdrucktendenz nach Baclofenapplikation darstellen. Die Baclofenapplikation bewirkte innerhalb der ersten 10 Minuten eine Erniedrigungstendenz des systolischen Blutdruckes. Nach einer kurzzeitigen Anstiegstendenz wurde das vorherige postinterventionell erniedrigte Ausgangsniveau wieder erreicht.

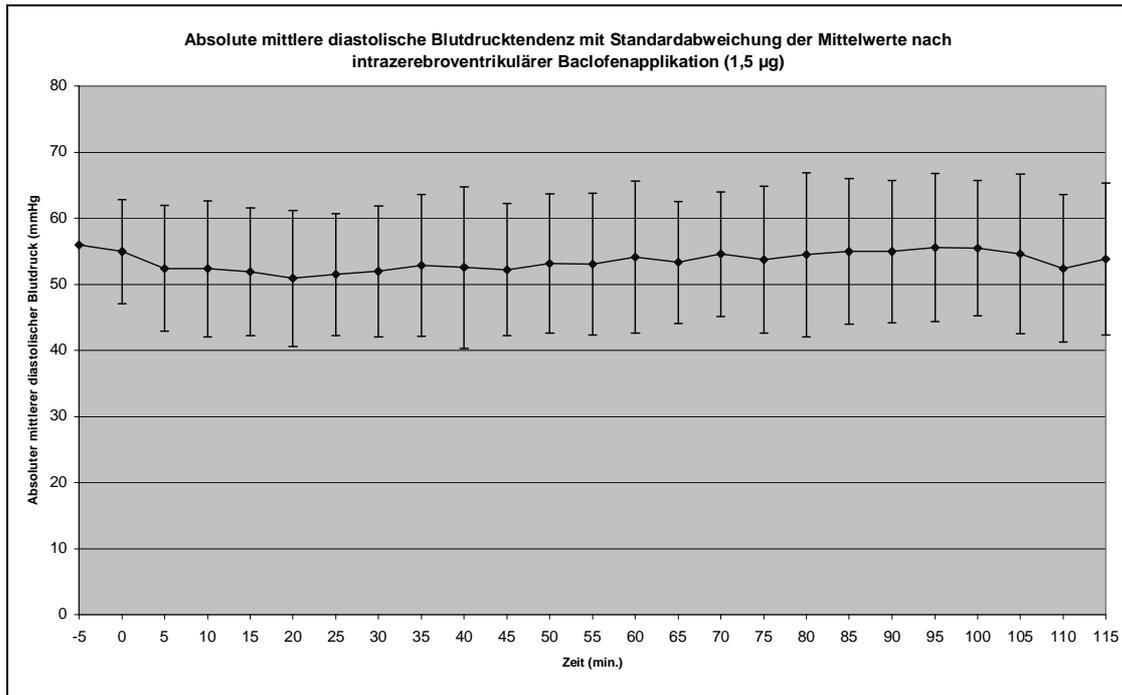


Abb. 3.1.3: Absolute mittlere diastolische Blutdrucktendenz mit Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation (1,5 µg). Die Mittelwerte ($n = 17$; \pm SEM) wurden in mmHg aufgetragen. Die Registrierung des arteriellen Blutdruckes erfolgte alle 5 Minuten. Die Baclofenapplikation erfolgte zum Messzeitraum $t = 0$ min.. Der Messzeitraum $t = -5$ min. stellt die Mittelwerte der diastolischen Blutdruckwerte der 2-stündigen Vorläufe ($t = -120$ bis $t = -5$ min.) dar. Die statistische Überprüfung der area under the curve der beiden Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test erfolgte nicht mit den absoluten mittleren diastolischen Blutdruckwerten. Die Abbildung soll die Blutdrucktendenz nach Baclofenapplikation darstellen. Die Baclofenapplikation bewirkte innerhalb der ersten 10 Minuten eine Erniedrigungstendenz des diastolischen Blutdruckes.

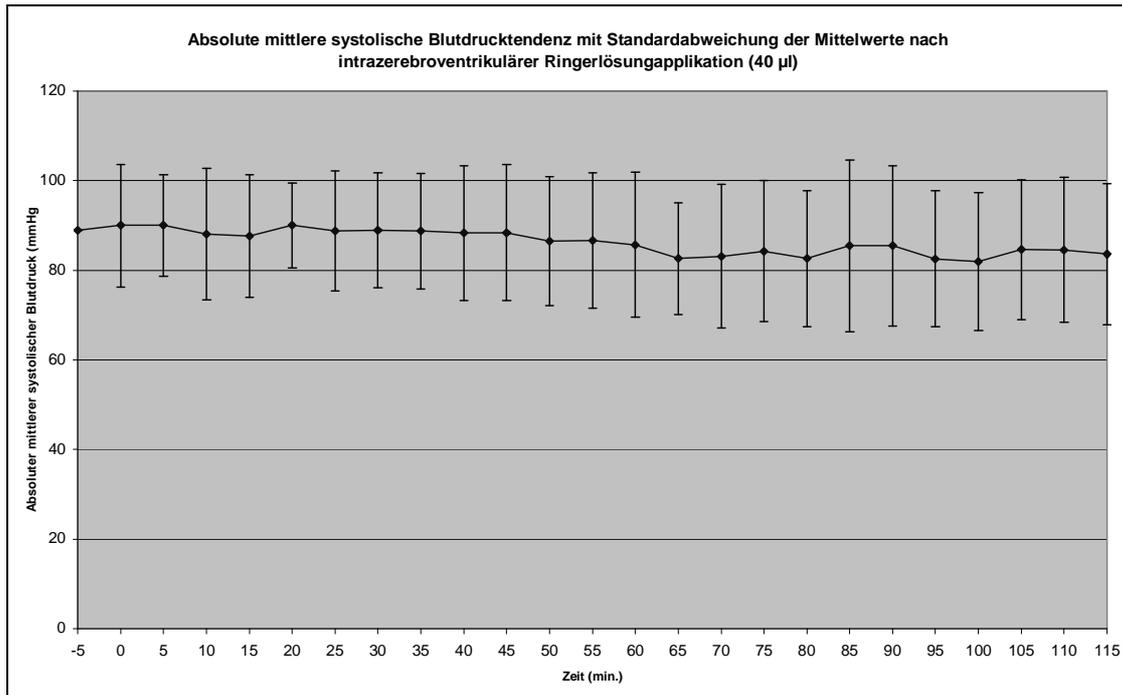


Abb. 3.1.4: Absolute mittlere systolische Blutdrucktendenz mit Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) nach intrazerebroventrikulärer Ringerlösungapplikation (40 µl). Die Mittelwerte ($n = 15$; \pm SEM) wurden in mmHg aufgetragen. Die Registrierung des arteriellen Blutdruckes erfolgte alle 5 Minuten. Die Ringerlösungapplikation erfolgte zum Messzeitraum $t = 0$ min.. Der Messzeitraum $t = -5$ min. stellt die Mittelwerte der systolischen Blutdruckwerte der 2-stündigen Vorläufe ($t = -120$ bis $t = -5$ min.) dar. Die statistische Überprüfung der area under the curve der beiden Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test erfolgte nicht mit den absoluten mittleren systolischen Blutdruckwerten. Die Abbildung soll die Blutdrucktendenz nach Ringerlösungapplikation darstellen. Nach der Ringerlösungapplikation kam es innerhalb der ersten 10 Minuten zu keinen relevanten systolischen Blutdruckveränderungstendenzen.

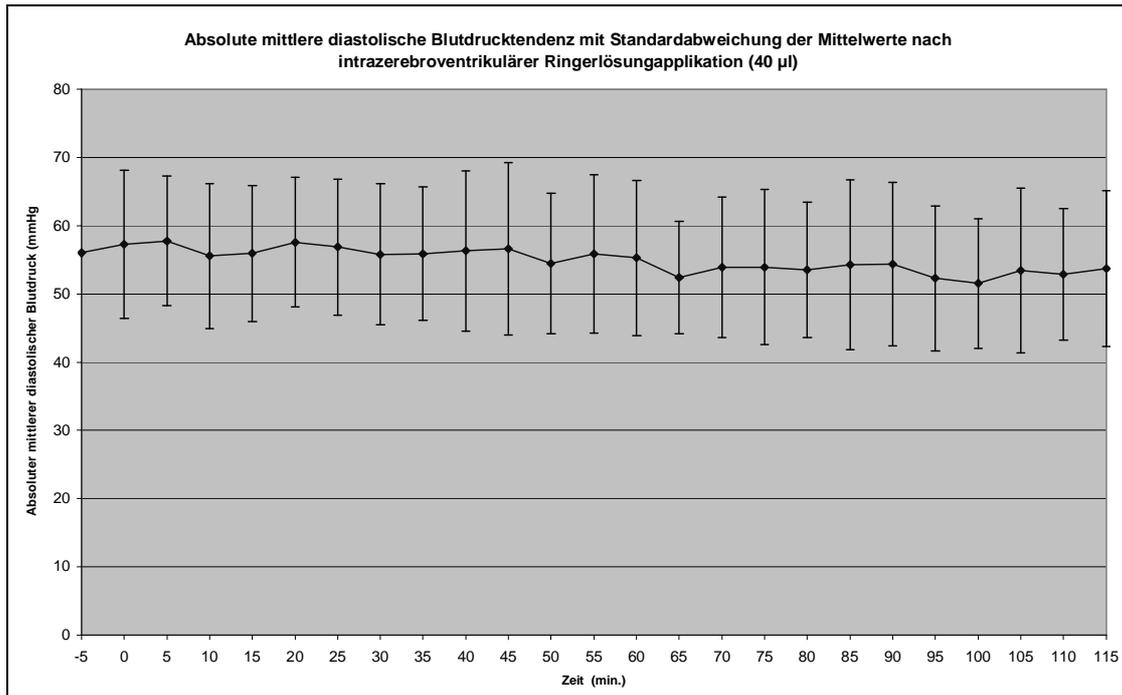


Abb. 3.1.5: Absolute mittlere diastolische Blutdrucktendenz mit Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) nach intrazerebroventrikulärer Ringerlösungapplikation (40 μ l). Die Mittelwerte ($n = 15$; \pm SEM) wurden in mmHg aufgetragen. Die Registrierung des arteriellen Blutdruckes erfolgte alle 5 Minuten. Die Ringerlösungapplikation erfolgte zum Messzeitraum $t = 0$ min.. Der Messzeitraum $t = -5$ min. stellt die Mittelwerte der diastolischen Blutdruckwerte der 2-stündigen Vorläufe ($t = -120$ bis $t = -5$ min.) dar. Die statistische Überprüfung der area under the curve der beiden Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test erfolgte nicht mit den absoluten mittleren diastolischen Blutdruckwerten. Die Abbildung soll die Blutdrucktendenz nach Ringerlösungapplikation darstellen. Nach der Ringerlösungapplikation kam es innerhalb der ersten 10 Minuten zu keinen relevanten diastolischen Blutdruckveränderungstendenzen.

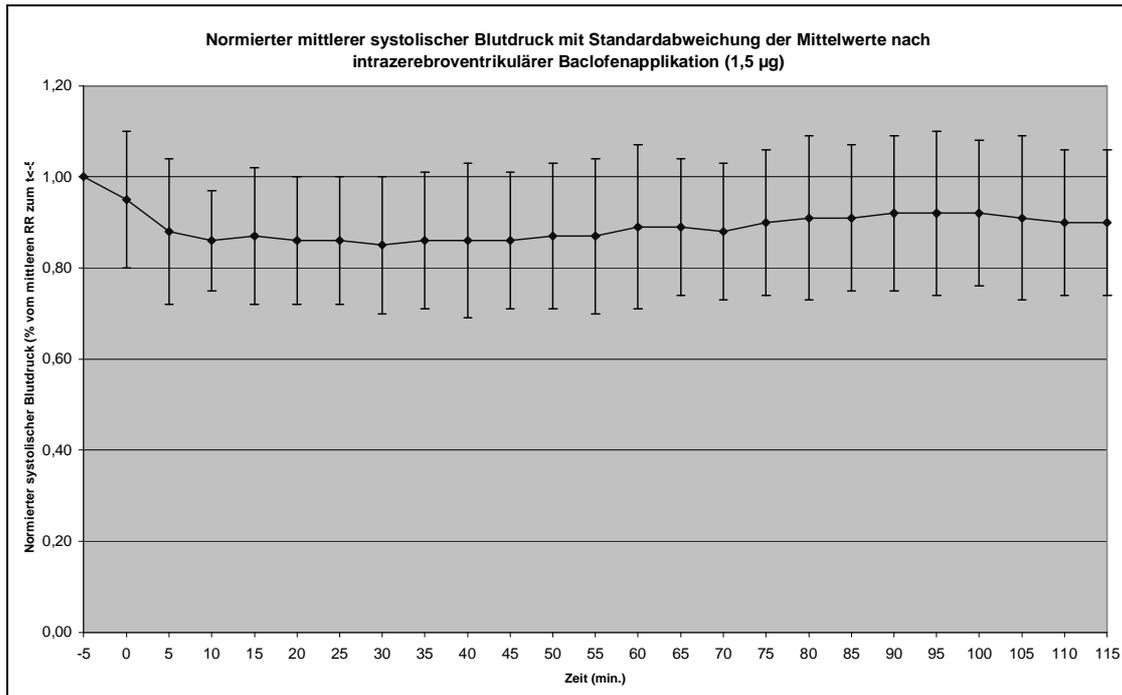


Abb. 3.1.6: Normierter mittlerer systolischer Blutdruck mit Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation (1,5 µg). Der arterielle Blutdruck wurde alle 5 Minuten notiert. Die Baclofenapplikation erfolgte zum Messzeitraum $t = 0$ min.. Die Mittelwerte ($n = 17$; \pm SEM) der 2-stündigen Vorläufe ($t = -120$ bis $t = -5$ min.) wurden jeweils als individuelle 100%-Werte mit der Größe 1 angenommen und jeder weitere Einzelmesswert als Prozentualwert, bezogen auf diesen Vorlaufmittelwert, dokumentiert. Der letzte Vorlaufmittelwert ($t = -5$ min.) wurde dabei immer mit 1 angenommen. Für die statistische Überprüfung der individuellen Verläufe der area under the curve der beiden Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test wurden die normierten mittleren systolischen Blutdruckwerte benutzt. Nach der Baclofenapplikation kam es innerhalb der ersten 10 Minuten zu einem steilen Abfall des systolischen Blutdruckes. Dem folgte ein kurzzeitiger Blutdruckanstieg bevor das vorherige postinterventionell erniedrigte Ausgangsniveau wieder erreicht wurde. Die statistische Überprüfung erbrachte in dem Messzeitraum $t = 0$ bis $t = 115$ min. für den systolischen Blutdruck keinen signifikanten Blutdruckabfall ($p = 0.09$).

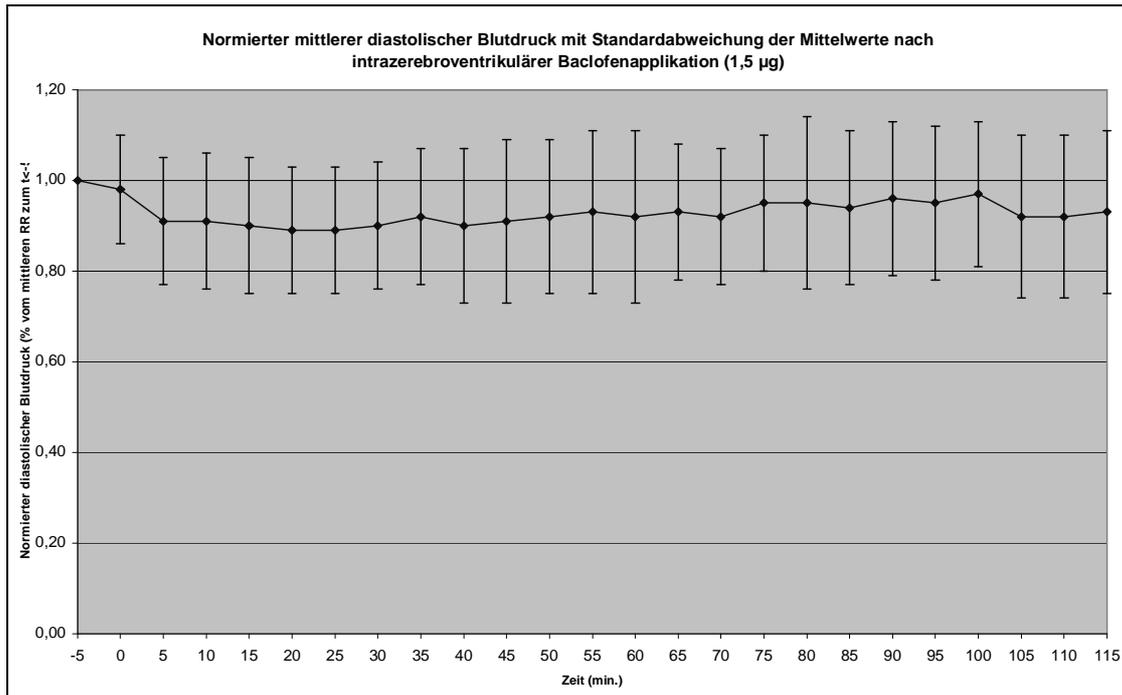


Abb. 3.1.7: Normierter mittlerer diastolischer Blutdruck mit Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation (1,5 µg). Der arterielle Blutdruck wurde alle 5 Minuten notiert. Die Baclofenapplikation erfolgte zum Messzeitraum $t = 0$ min.. Die Mittelwerte ($n = 17$; \pm SEM) der 2-stündigen Vorläufe ($t = -120$ bis $t = -5$ min.) wurden jeweils als individuelle 100%-Werte mit der Größe 1 angenommen und jeder weitere Einzelmesswert als Prozentualwert, bezogen auf diesen Vorlaufmittelwert, dokumentiert. Der letzte Vorlaufmittelwert ($t = -5$ min.) wurde dabei immer mit 1 angenommen. Für die statistische Überprüfung der individuellen Verläufe der area under the curve der beiden Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test wurden die normierten mittleren diastolischen Blutdruckwerte benutzt. Nach der Baclofenapplikation kam es innerhalb der ersten 10 Minuten zu einem steilen Abfall des diastolischen Blutdruckes. Die statistische Überprüfung erbrachte in dem Messzeitraum $t = 0$ bis $t = 115$ min. für den diastolischen Blutdruck keinen signifikanten Blutdruckabfall ($p = 0.37$).

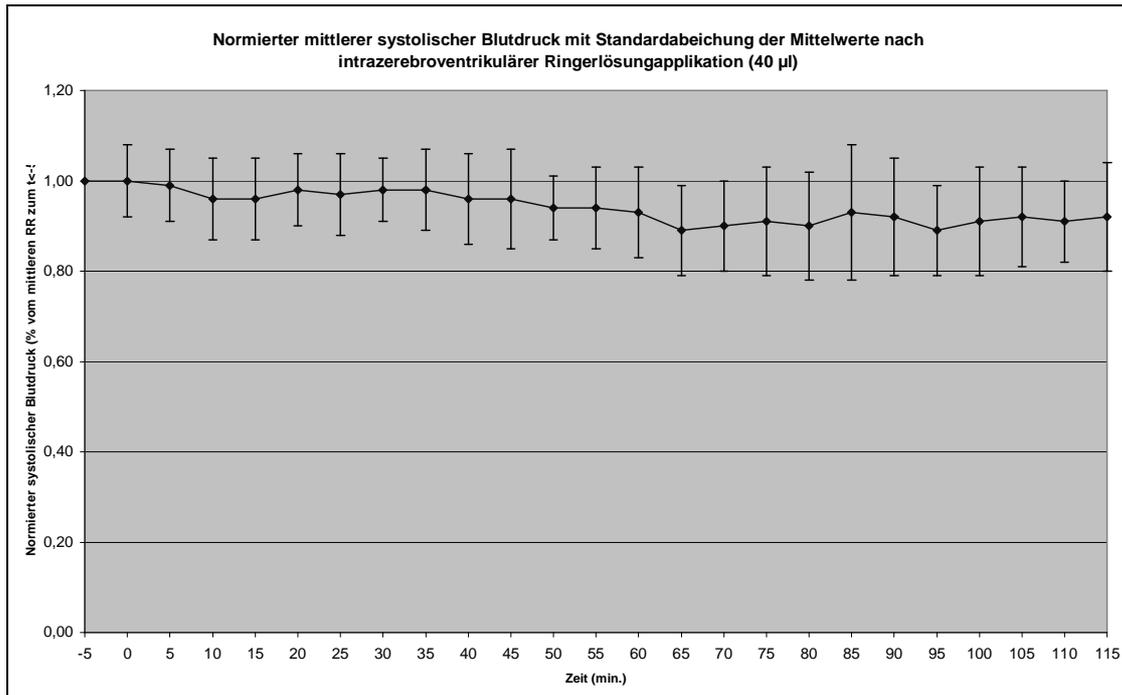


Abb. 3.1.8: Normierter mittlerer systolischer Blutdruck mit Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) nach intrazerebroventrikulärer Ringerlösungapplikation (40 µl). Der arterielle Blutdruck wurde alle 5 Minuten notiert. Die Baclofenapplikation erfolgte zum Messzeitraum $t = 0$ min.. Die Mittelwerte ($n = 15$; \pm SEM) der 2-stündigen Vorläufe ($t = -120$ bis $t = -5$ min.) wurden jeweils als individuelle 100%-Werte mit der Größe 1 angenommen und jeder weitere Einzelmesswert als Prozentualwert, bezogen auf diesen Vorlaufmittelwert, dokumentiert. Der letzte Vorlaufwert ($t = -5$ min.) wurde dabei immer mit 1 angenommen. Für die statistische Überprüfung der individuellen Verläufe der area under the curve der beiden Gruppen mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney Test wurden die normierten mittleren systolischen Blutdruckwerte benutzt. Nach der Ringerlösungapplikation kam es innerhalb der ersten 10 Minuten zu keinen relevanten systolischen Blutdruckveränderungen.

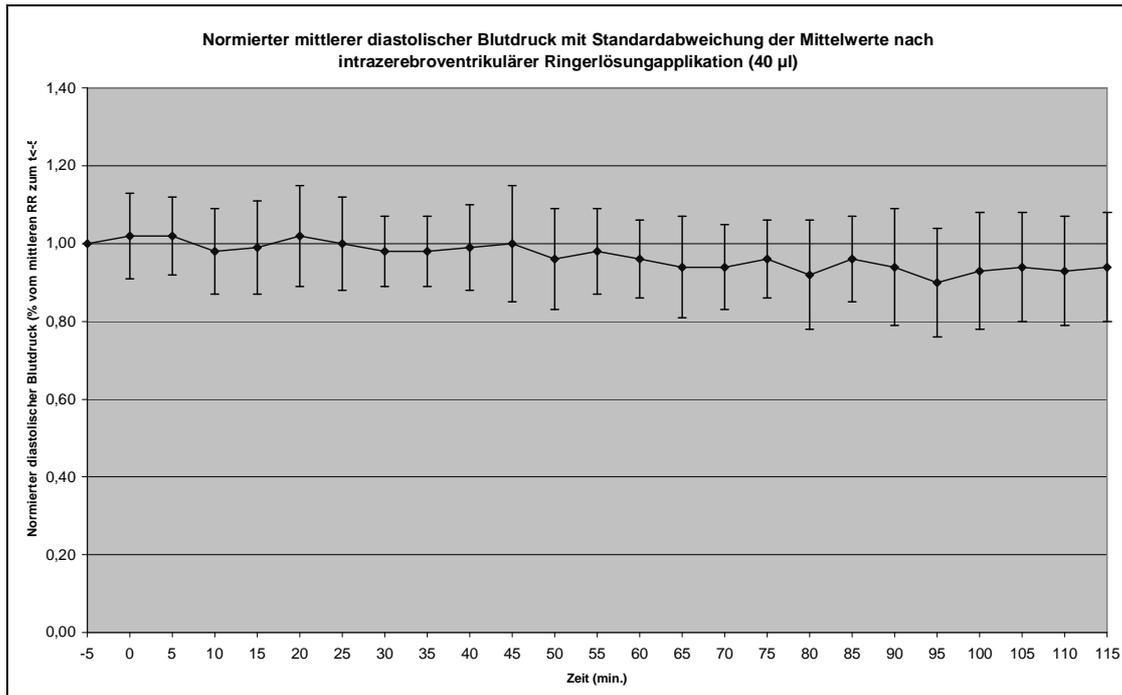


Abb. 3.1.9: Normierter mittlerer diastolischer Blutdruck mit Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) nach intrazerebroventrikulärer Ringerlösungapplikation (40 µl). Der arterielle Blutdruck wurde alle 5 Minuten notiert. Die Baclofenapplikation erfolgte zum Messzeitraum $t = 0$ min.. Die Mittelwerte ($n = 15$; \pm SEM) der 2-stündigen Vorläufe ($t = -120$ bis $t = -5$ min.) wurden jeweils als individuelle 100%-Werte mit der Größe 1 angenommen und jeder weitere Einzelmesswert als Prozentualwert, bezogen auf diesen Vorlaufmittelwert, dokumentiert. Der letzte Vorlaufwert ($t = -5$ min.) wurde dabei immer mit 1 angenommen. Für die statistische Überprüfung der individuellen Verläufe der area under the curve der beiden Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test wurden die normierten mittleren diastolischen Blutdruckwerte benutzt. Nach der Ringerlösungapplikation kam es innerhalb der ersten 10 Minuten zu keinen relevanten diastolischen Blutdruckveränderungen.

Die Applikation von Baclofen in den lateralen Ventrikel bewirkte innerhalb der ersten 20 Minuten nicht nur einen Blutdruckabfall, sondern war auch in der Lage, regelmäßige Blutdruckoszillationen zu „glätten“ (Abb. 3.1.10). Diese Blutdruckoszillationen traten regelmäßig sowohl in der Baclofen- als auch in der Kontrollgruppe auf. Die Applikation der Ringerlösung führte im Gegensatz zur Baclofeninjektion zu keiner „Glättung“ der Blutdruckoszillationen (Abb. 3.1.11). Die Versuchstiere in der Baclofengruppe waren nach Baclofeninjektion scheinbar weniger Blutdruckoszillationen ausgesetzt.

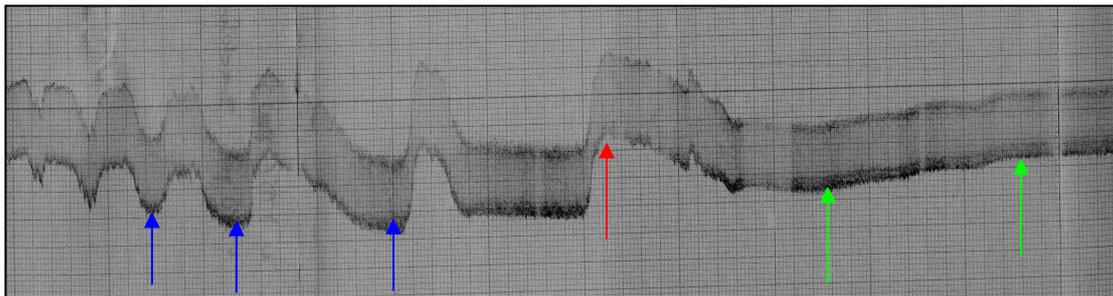


Abb. 3.1.10: Auswirkung der intrazerebroventrikulären Baclofenapplikation (1,5 μ g) auf Blutdruckoszillationen. Regelmäßige Blutdruckoszillationen vor der Baclofenapplikation (blaue Pfeile). Zeitpunkt der Baclofenapplikation (roter Pfeil). Keine weiteren Blutdruckoszillationen nach Baclofenapplikation (grüne Pfeile).

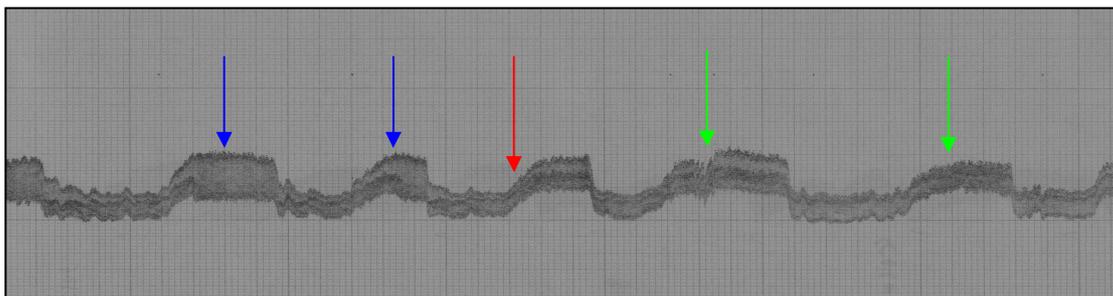


Abb. 3.1.11: Auswirkung der intrazerebroventrikulären Ringerlösungapplikation (40 μ l) auf Blutdruckoszillationen. Regelmäßige Blutdruckoszillationen vor der Ringerlösungapplikation (blaue Pfeile). Zeitpunkt der Baclofenapplikation (roter Pfeil). Nach der Ringerlösungapplikation treten weitere Blutdruckoszillationen (grüne Pfeile) auf.

3.2 Intrazerebroventrikuläre Ringerlösungapplikation

Nach Injektion der Ringerlösung gab es bezüglich des registrierten systolischen und diastolischen Blutdruckes keine relevanten Veränderungen. Im Vergleich zu der Baclofengruppe konnte für die Ringerlösung innerhalb der ersten 10 Minuten für den systolischen Blutdruck eine max. Senkung von 3% registriert werden. Der diastolische Blutdruck zeigte eine max. Senkung von ca. 2%. Während Baclofen seine max. Blutdrucksenkung nach ca. 10-20 Minuten erreichte, bewirkte die Ringerlösunginjektion in diesem Messzeitraum eine Erniedrigung des diastolischen Blutdruckes von ca. 1%. Für den systolischen Blutdruck konnte zu diesem Zeitpunkt eine Senkung von ca. 3% registriert werden. Die Abb. 3.2.1 repräsentiert einen Blutdruckverlauf nach intrazerebroventrikulärer Ringerlösungapplikation. Hier ist deutlich zu sehen, dass im Verlauf der Kurve keine relevanten Veränderungen des arteriellen Blutdruckes zu registrieren waren. Im Bereich des grünen Pfeils zeigten die Versuchstiere in der Baclofengruppe einen nicht signifikanten systolischen und diastolischen Blutdruckabfall. Die Tiere in der Ringerlösunggruppe zeigen in diesem Bereich keine relevanten Blutdruckveränderungen.

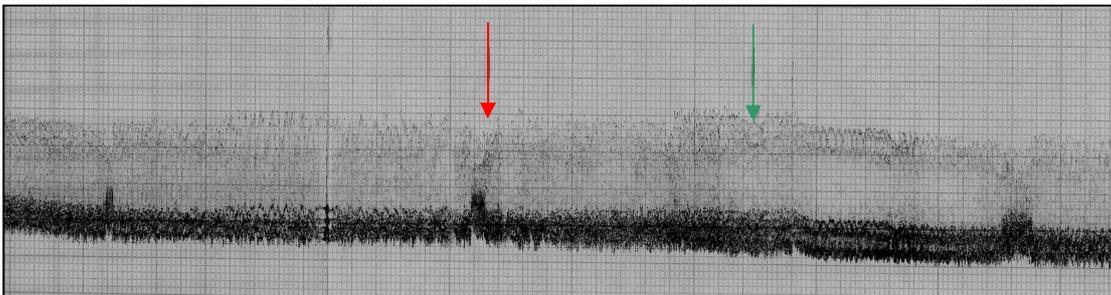


Abb. 3.2.1: Blutdruckverlauf nach intrazerebroventrikulärer Ringerlösungapplikation (40 μ l). In der Ringerlösunggruppe kamen n = 15 Versuchstiere zur Auswertung. Der arterielle Blutdruck wurde in mmHg angegeben und alle 5 Minuten notiert. Der rote Pfeil markiert den Messzeitraum t = 0 min. der Ringerlösungapplikation. Im Verlauf der Blutdruckaufzeichnung waren nach der Ringerlösungapplikation keine relevanten Blutdruckveränderungen (grüner Pfeil) zu registrieren.

4. Diskussion

4.1 Narkose

Von einer guten Narkose wird eine suffiziente Analgesie, vollständige Bewusstlosigkeit, gute Muskelrelaxation und eine geringe Beeinflussung der zu untersuchenden Parameter gefordert. Im Allgemeinen hat jedes Anästhetikum entsprechende Auswirkungen auf den Organismus. Durch sorgfältige Auswahl des Anästhetikums, sollte die Beeinflussung der zu untersuchenden Parameter so gering wie möglich gehalten werden. In dieser Arbeit wurde als Narkosemittel Chloralhydrat verwendet, um sowohl geringe Einflüsse auf den arteriellen Blutdruck als auch auf die zerebralen Neurotransmitter der parallel laufenden Versuche auszuüben. In zahlreichen tierexperimentellen Studien wurde Chloralhydrat als Anästhetikum verwendet (Zausinger, 2002; Wang, 2000; Heimann, 1994; Denson, 1992; 1990, Gregg, 1988). Hierbei ist von besonderer Wichtigkeit, dass die zu untersuchenden Parameter durch das Anästhetikum so wenig wie möglich beeinflusst werden. In einer Publikation von Gregg sollte untersucht werden, ob durch Diazepam die kardiotoxischen Effekte von Bupivacain nach intravenöser Applikation bei Ratten reduziert werden kann (Gregg, 1988). Im Verlauf der Studie wurde neben anderen physiologischen Parametern auch der arterielle Blutdruck der Versuchstiere gemessen. Als Anästhetikum wurden 400 mg/kgKG Chloralhydrat intraperitoneal appliziert. Eine relevante Beeinflussung des arteriellen Blutdruckes durch Chloralhydrat wurde in dieser Studie nicht beschrieben. Wir haben eine höhere initiale Dosis gewählt (500-600 mg/kgKG) und uns für eine kontinuierliche Applikation (100 mg/kgKG/h) von Chloralhydrat entschieden, da die einzelnen Versuche ca. 4,3 Stunden gedauert haben. Die initiale Dosis hätte nicht ausgereicht, um die Tiere während der gesamten Versuchsdauer vollständig zu sedieren. Bei ungenügender Narkosetiefe wäre es wahrscheinlich zu einer Beeinflussung des arteriellen Blutdruckes gekommen. Somit wäre eine objektive Beurteilung der Auswirkung der intrazerebroventrikulären Baclofenapplikation auf den arteriellen Blutdruck nicht möglich gewesen.

Neben dem arteriellen Blutdruck sollte das Anästhetikum auch zusätzlich so wenig wie möglich Einfluss auf die Neurotransmitter der parallel laufenden Versuche nehmen. In zahlreichen Publikationen wurde Chloralhydrat bei Untersuchungen an Neurotransmittern als Anästhetikum eingesetzt (Koorn, 1994, Saleh, 1993; Hara, 1997, Clement, 2002; 1992; 1990). In einer Publikation von Koorn wurde die Auswirkung von Etomidate auf die Dopaminfreisetzung im Corpus striatum nach Carotidenocclusion bei Ratten mittels zerebraler Mikrodialyse untersucht (Koorn, 1994). Als Narkoseeinleitung wurden 400 mg/kgKG und zur Narkoseerhaltung 100 mg/kgKG Chloralhydrat alle 2 Stunden intraperitoneal appliziert. Der Versuchsaufbau von Koorn entspricht dem der parallel gelaufenen Versuche. Wir haben zur Narkoseeinleitung 500-600 mg/kgKG und zur Narkoseerhaltung 100 mg/kgKG/h Chloralhydrat intraperitoneal verabreicht. Eine Beeinflussung der Neurotransmitter durch Chloralhydrat wurde durch Koorn nicht beschrieben. In einer ähnlichen Studie von Clement wurde der Effekt von Larazoid, nach Schädigung des nigrostrialen Systems, an Ratten untersucht (Clement, 2002). Hierzu wurde eine Voltametrie-sonde in das Corpus striatum implantiert und die Dopackonzentration nach intranigraler Dopaminapplikation bzw. unilateraler Carotisocclusion untersucht. Als Anästhetikum wurde Chloralhydrat mit einer Dosis von 400 mg/kgKG intraperitoneal appliziert. Auch Clement beschrieb keine Beeinflussung der Neurotransmitter durch Chloralhydrat.

Wie bereits erwähnt, hat jedes Medikament Auswirkungen auf den Organismus. Auch die Narkose mit Chloralhydrat hat sicherlich einen gewissen Einfluss auf den arteriellen Blutdruck. Die Blutdrucksenkung in der Baclofengruppe könnte auch als eine Nebenwirkung des Chloralhydrats interpretiert werden. Jedoch muss dabei bedacht werden, dass die Versuchstiere in der Ringergruppe unter der gleichen Dosis an Chloralhydrat keine relevanten Blutdruckveränderungen aufwiesen. Somit scheint die Blutdrucksenkung ein Effekt von Baclofen zu sein.

Auf Neuroleptanalgesie wurde bewusst verzichtet, da es hierbei zu Atemdepressionen kommen kann und die Versuchstiere müssten beatmet werden. Auf Benzodiazepine wurde ebenfalls verzichtet, um die GABA-Rezeptoren nicht zu blockieren.

4.2 Baclofen

Baclofen gehört zu den wichtigsten zentralen Muskelrelaxantien und ist ein selektiver GABA-B-Agonist. Bis Mitte der 80-iger Jahre erfolgte nur eine orale Applikation des Medikamentes. Wie bereits erwähnt, haben Penn und Kroin bereits 1984 die intrathekale Baclofenapplikation (ITB) vorgeschlagen, da aufgrund der geringen Lipophilität von Baclofen unzureichende Liquorkonzentrationen erreicht wurden. Nachdem international verschiedene Arbeitsgruppen (Broseta, 1984; Lazorthes, 1990; Ochs, 1989) diese Therapieform aufgegriffen haben und die positiven Ergebnisse bestätigten, kam es 1994 zur Zulassung durch das Bundesgesundheitsamt von intrathekal appliziertem Baclofen für Spastik spinaler Genese und 1999 folgte die Zulassung für Spastik supraspinaler Genese. Baclofen gehört heute zur Standardtherapie bei der Behandlung der Spastik.

Neben der antispastischen Wirkung konnten auch auf tierexperimenteller Basis nozizeptive Effekte von Baclofen nachgewiesen werden (Levy, 1977; Wuis, 1989). Dabei werden die analgetischen Effekte nicht über die Morphinrezeptoren vermittelt und sind durch den Opiatantagonisten Naloxon nicht zu antagonisieren. Heute wird Baclofen auch bei neuropathischen Schmerzzuständen, wie der Trigeminalneuralgie, erfolgreich eingesetzt (Fromm, 1992). Becker beschrieb bei einem Patientenkollektiv mit schwerer supraspinaler Spastik die positive Beeinflussung von vegetativen Regulationsstörungen nach intrathekaler Baclofenapplikation (Becker, 1999).

Diese Tatsache ist nicht unbedeutend, da in dem Patientenkollektiv ca. 30% der Personen vegetative Dysregulationen aufwiesen. In dem Patientenkollektiv litten 2 von 6 Patienten an arterieller Hypertonie. Diese konnten mit der ITB rasch beseitigt werden und eine weitere medikamentöse Therapie war nicht erforderlich (Becker, 1999). Weitgehende Unklarheit herrscht noch über die pharmakologischen Mechanismen, durch die Baclofen zu einer Besserung der vegetativen Dysregulationen führt. Robertson und Clifton konnten zeigen, dass Spastik allein mit adrenergen Fehlsteuerungen einhergehen kann (Robertson, 1983; Clifton, 1983).

Ob jedoch die Besserung der vegetativen Fehlregulationen durch Linderung der Spastik oder konsekutiv durch den nozizeptiven Effekt von Baclofen bedingt ist, bleibt ungeklärt. Aus früheren Studien ist bekannt, dass die Baclofenapplikation in die RVLM der Ratte (Amano, 1993) und der Katze (Stanovnik, 1978) zu einer Hemmung des Sympathikus führt. Die positive Beeinflussung von vegetativen Fehlregulationen könnte auch durch Inhibition exzitatorischer Transmitter, wie z. B. Glutamat, erklärt werden. Krause konnte zeigen, dass nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation der Glutamatspiegel im Nucleus paraventricularis hypothalami um 35% fiel (Krause, 2002). Diese Daten verdeutlichen, wie komplex die Regulationsvorgänge des vegetativen Nervensystems sind. Zur weiteren Klärung, inwieweit der GABA-B-Agonist Baclofen dieses System beeinflusst und welche speziellen pharmakologischen Mechanismen diesem zugrunde liegen, sollten zusätzliche klinische und experimentelle Arbeiten folgen.

4.3 Blutdruck

Die in der bisherigen Literatur erschienenen Ergebnisse der intrathekalen Baclofenapplikation (ITB) bei Spastik spinaler und supraspinaler Genese haben gezeigt, dass durch den GABA-B-Agonisten Baclofen der Muskeltonus signifikant gesenkt werden kann und das Auftreten von spontanen Spasmen vermindert wird (Penn, 1985; Albright, 1991; Lazorthes, 1990; Hugenholtz, 1992). Leider sind die Meinungen über die Auswirkung von Baclofen bei intrathekaler Applikation auf den arteriellen Blutdruck bis jetzt uneinheitlich.

Eine lokale Injektion von Baclofen (2 µg) in den lateralen Ventrikel bewirkte eine Steigerung des Blutdruckes (Trippenbach, 1994; Takenaka, 1996). Bei Applikation von Baclofen in den ventromedialen Hypothalamus zeigte sich eine Blutdrucksenkung sowie eine direkte Sympathikusdepression (Takenaka, 1996). Wird Baclofen in den Nucleus tractus solitarius (NTS) injiziert, kommt es zu einer Blutdruckerhöhung (Sved, 1989; Takenaka, 1996; Vitela, 2001), während die Applikation in die rostrale ventrolaterale Medulla (RVLM) zu einem Abfall des Blutdruckes führte (Amano, 1993).

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass die intrazerebroventrikuläre Applikation von 1,5 µg Baclofen innerhalb der ersten 20 Minuten zu einer systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung führt, auch wenn die Werte im Wilcoxon-Mann-Whitney Test nicht signifikant waren (systolischer RR: $p = 0.09$; diastolischer RR: $p = 0.37$). Die max. systolische Blutdrucksenkung war um ca. 10% höher als bei der Kontrollgruppe. Die max. diastolische Blutdrucksenkung war um ca. 9% höher als in der Ringerlösunggruppe. Dem steilen Blutdruckabfall folgte ein kurzzeitiger Anstieg des Druckes der ca. 5-10 Minuten anhielt, bevor der ursprünglich erniedrigte Ausgangsdruck wieder erreicht wurde. Die senkende Wirkung von Baclofen auf den Blutdruck hielt ca. 40-45 Minuten an. Nach ca. 90 Minuten näherte sich der diastolische und der systolische Blutdruck wieder dem Ausgangswert.

Diese Ergebnisse würden auch zu der Beobachtung von Becker passen, der in der Verlaufsbeobachtung von einem Patientenkollektiv eine Besserung der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit schwerer supraspinaler Spastik feststellte (Becker, 1999). In dem Patientenkollektiv litten 2 von 6 Patienten an einer arteriellen Hypertonie, die mit herkömmlichen Medikamenten nicht zu therapieren waren. Nach der intrathekalen Baclofenapplikation wurde in der Verlaufsbeobachtung eine Senkung der Hypertonie festgestellt. Anhand dieser Ergebnisse ist es uns nicht möglich, die Ergebnisse anderer Autoren zu untermauern (Takenaka, 1996; Trippenbach, 1994). Diese berichten über einen Blutdruckanstieg nach Baclofenapplikation in den Seitenventrikel. Möglicherweise liegt die Ursache darin, dass wir 1,5 µg und Takenaka 2 µg Baclofen injiziert hat. Auch konnte gezeigt werden, dass sich der Blutdruck der Versuchstiere nach der Baclofenapplikation sehr konstant verhielt.

Sowohl in der Baclofen- als auch in der Ringerlösunggruppe traten in den 2-stündigen Vorläufen ($t = -120$ bis $t = -5$ min.) regelmäßige Blutdruckoszillationen auf. Nach der intrazerebroventrikulären Baclofenapplikation verschwanden diese Oszillationen rasch, während sie nach intrazerebroventrikulärer Ringerlösung weiterhin vorhanden waren. Die vorläufige Vermutung, dass während den Blutdruckoszillationen die Narkose der Versuchstiere ungenügend war, konnte verworfen werden, da die mehrmalige Überprüfung der Narkosetiefe mittels des Zwischenzehen-Reflex negativ ausgefallen war.

Die Ursache der Blutdruckoszillationen in den beiden Gruppen konnte nicht geklärt werden. Die Beobachtung, dass die arterielle Hypertonie bei Spastik gut durch intrathekale Baclofeninjektion behandelt werden kann, legt den Verdacht nahe, dass Baclofen an vegetative Kerngebiete angreift, die für die Blutdruckregulation verantwortlich sind. Auf tierexperimenteller Basis konnte Amano bei Ratten und Stanovnik bei Katzen zeigen, dass GABA-B-Rezeptoren sowohl bei der inhibitorischen Kontrolle des Blutdruckes im Bereich der RVLM, als auch bei der sympathischen Aktivität eine Rolle spielen. Baclofeninjektion in die RVLM führte hier zu einer Blutdrucksenkung (Amano, 1993; Stanovnik, 1978). Von anderen Autoren wurde postuliert, dass bei Patienten mit sympathischen Dysregulationen der Plasmakatecholaminspiegel erhöht war (Pasztor, 1980; Wortsmann, 1980; Clifton, 1983; Robertson, 1983). Bekannt ist, dass bei schwerer Hirnschädigung mit daraus resultierender schwerer Spastik häufig sympathische Dysregulationen auftreten. Die erhöhte sympathische Aktivität könnte mit zur arteriellen Hypertonie bei Spastik führen. In verschiedenen Versuchsreihen konnten durch eine Baclofenapplikation in den posterioren und ventrolateralen Hypothalamus und in isolierten Rückenmarkspräparaten eine Senkung des Sympathikotonus und kardiovaskulär-inhibitorische Effekte erzielt werden (Takenaka, 1991; Wu, 1992). Somit könnte Baclofen durch Hemmung des Sympathikotonus bei Patienten mit sympathischer Dysregulation zu einer Senkung des Blutdruckes beitragen. Ein anderer Effekt des GABA-B-Agonisten Baclofen ist, dass es exzitatorische Transmitter wie Glutamat und Aspartat hemmt und somit inhibitorisch auf die Motoneurone wirkt (Otsuka, 1980; Davidoff, 1985; Bittinger, 1989). Hierdurch könnte es zu einer Minderung der Spastik kommen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Baclofen bei Spastik könnte durch eine Minderung der Spastik bedingt sein. Glutamat spielt aber auch eine wichtige Rolle bei der Aktivierung des Sympathikus. Tibirica hat gezeigt, dass Glutamatapplikation in den Nucleus paraventricularis hypothalami (PVN) zu einer Blutdrucksteigerung und Sympathikusaktivierung führt (Tibirica, 1995). Martin konnte nachweisen, dass eine lokale Applikation des GABA-A-Antagonisten Bicucullin in den PVN zu einer Blutdrucksteigerung führt (Martin, 1997).

In parallel laufenden Versuchsreihen sollten auch die Transmitterveränderungen nach intrazerebroventrikulärer Baclofeninjektion im PVN mittels Mikrodialyse und HPLC erforscht werden. Es stellte sich heraus, dass mit dem von uns nachgewiesenem Blutdruckabfall in den ersten 20 Minuten gleichzeitig auch im Wilcoxon-Mann-Whitney Test ein nicht signifikanter Glutamatabfall ($p = 0.8746$) der AUC beider Gruppen von ca. 35% im PVN sich darstellte (Krause, 2002). Dem initialen Abfall folgte ein Anstieg der Glutamatkonzentration mit entsprechend simultanem Verlauf des Blutdruckes. Somit verläuft die Glutamatkonzentration im PVN deckungsgleich mit dem biphasischen Verlauf des Blutdruckes. Diese Tatsache lässt vermuten, dass Baclofen durch Hemmung des exzitatorischen Transmitters Glutamat zu einer Blutdrucksenkung führt. Jedoch muss beachtet werden, dass Baclofen nicht direkt in den PVN injiziert wurde. Ab dem Messzeitraum $t = 25$ min. blieb die Konzentration von Glutamat im PVN relativ konstant. Der zweite exzitatorische Transmitter Aspartat zeigte dagegen im PVN keinerlei Veränderungen (Krause, 2002).

Bezüglich des inhibitorischen Systems konnte festgestellt werden, dass der Glycinspiegel im PVN nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation in den ersten 20 Minuten einen langsamen Anstieg aufwies und zum Messzeitraum $t = 60$ min. um ca. 40% höher war als in der Kontrollgruppe (Schulte, 2002). Beim Vergleich der AUC beider Gruppen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0.0756$). Offensichtlich bewirkt Baclofen nach intrazerebroventrikulärer Applikation eine langanhaltende Freisetzung inhibitorischer Neurotransmitter im PVN (Schulte, 2002).

Da durch die Injektion von Baclofen in die rostrale ventrolaterale Medulla (RVLM) der Blutdruck gesenkt werden kann (Amano, 1993; Stanovnik, 1978) und durch die Applikation von Bicucullin in den PVN der Blutdruck erhöht werden kann (Martin, 1997), lässt die Vermutung zu, dass diese beiden Kerngebiete bei der Regulation des Blutdruckes durch Baclofen eine übergeordnete Rolle einnehmen. Das die RVLM als zentraler Angriffspunkt von Baclofen fungiert zeigten Amano und Avanzino, als es nach Baclofenapplikation in die RVLM zu einer Blutdrucksenkung und nach der Injektion eines GABA-B-Antagonisten zu einem Blutdruckanstieg kam (Amano, 1993; Avanzino, 1994). Für den PVN konnten auch inhibitorische Effekte nachgewiesen werden (Kubo, 2000).

Die von uns auf tierexperimenteller Basis beschriebenen Ergebnisse bezüglich des arteriellen Blutdruckes nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation stimmen mit denen in der Klinik am Menschen nach ITB beobachteten Veränderungen des Blutdruckes überein (Becker, 1999). Durch eine intranukleäre Baclofenapplikation in den PVN sollte auf tierexperimenteller Basis dennoch geklärt werden, ob Baclofen direkt in diesem Kerngebiet zu einer Senkung des Glutamatspiegels und zu einem langsamen Anstieg des Glycinspiegels führt oder ob es durch Interaktionen mit anderen Kerngebieten zu einer Glutamatsenkung und Glycinerhöhung kommt.

Bezüglich des serotonergen Systems konnte gezeigt werden, dass es nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation zu einem zweigipfligen Anstieg von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) kommt (Czell, 2002). Innerhalb der ersten 20 Minuten kam es zu einem ca. 10%-igen Anstieg, einer Stabilisierung auf diesem Niveau und weitere 60 Minuten später zu einem zweiten Gipfel, ca. 20% über dem Ausgangswert (Czell, 2002).

Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0.3411$). Projiziert man diese Ergebnisse auf den Blutdruckverlauf, so wird deutlich, dass Baclofen neben dem initialen Blutdruckabfall gleichzeitig eine vermehrte Freisetzung des Serotoninmetaboliten 5-HIAA im PVN bewirkt. Die Konzentration des 5-HIAA verhielt sich im Verlauf reziprok zum Blutdruck, d. h. mit steigendem Blutdruck fiel die Konzentration und bei fallendem Blutdruck stieg die Konzentration des 5-HIAA im PVN. Die Bedeutung dieser Neurotransmitterveränderungen nach Baclofenapplikation sind schwer zu deuten. Es bleibt offen, ob es sich hierbei um direkte Effekte von Baclofen handelt oder ob diese durch die Veränderungen des Blutdruckes bedingt sind. Bell konnte zeigen, dass serotonerge Neurone im PVN vorhanden sind und dass diese auch Einfluss auf das kardiovaskuläre System haben (Bell, 1999). So konnte auch nachgewiesen werden, dass Projektionen über 5-HT Neuronen im PVN über 5-HT-2-Rezeptoren den arteriellen Blutdruck steigern können (Bell, 1999). Jedoch kann Serotonin auch über den 5-HT-2-Rezeptor im NTS zu einem Blutdruckabfall führen (Callera, 1997).

Ob die Konzentrationsveränderungen des Neurotransmitters 5-HIAA im PVN durch Baclofen bedingt sind oder durch extranukleäre Effekte zustande gekommen sind, ist noch nicht geklärt. Um diese Frage zu klären, sollten intranukleäre Baclofenapplikation in den PVN folgen.

Bei dem Dopaminmetaboliten Homovanillinsäure (HVA) und Dopac konnte nach intrazerebroventrikulärer Baclofenapplikation ein kurzzeitiger Anstieg der Dopac - Konzentration und eine längeranhaltende Erhöhung des HVA (> 30% im Vergleich zur Kontrollgruppe) und damit indirekt für Dopamin, gezeigt werden (Czell, 2002). Für HVA konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0.0007$). Somit verhalten sich die HVA- und Dopackonzentration im PVN reziprok zum arteriellen Blutdruck. Dies lässt vermuten, dass Baclofen über eine Aktivierung des dopaminergen Systems im PVN den arteriellen Blutdruck der Ratte senken kann.

Der Nachweis von Adrenalin und Noradrenalin im Dialysat gelang nicht bei allen Versuchstieren. Bei den Versuchstieren, die in die Auswertung aufgenommen wurden, konnte für Adrenalin zum Messzeitraum $t = 40-80$ min. ein ca. 20%-iger größerer Anstieg als in der Kontrollgruppe gezeigt werden (Czell, 2002). Jedoch ergab die Überprüfung mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.7990$). Bezüglich des Noradrenalins kam nur die Baclofengruppe in die Auswertung, da Noradrenalin in der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden konnte. Hierbei zeigte sich ein ca. 10%-iger Abfall nach der Baclofenapplikation im Vergleich zu dem Zeitpunkt vor der Baclofenapplikation (Czell, 2002). In welchem Zusammenhang dieser Abfall zum Blutdruck steht, konnte nicht eruiert werden.

5.0 Zusammenfassung

Zielsetzung:

In dieser Arbeit sollte die Auswirkung der intrazerebroventrikulären Baclofenapplikation auf den arteriellen Blutdruck der Ratte untersucht werden, da es in der bisherigen Literatur keine einheitliche Meinung über die Beeinflussung des Blutdruckes durch Baclofen gibt. Die intrazerebroventrikuläre Applikationsform wurde bewusst von uns gewählt, da Baclofen aufgrund seiner geringen Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke schlecht überwindet. Bei oral oder parenteral verabreichtem Baclofen wurden unzureichende Liquorkonzentrationen erreicht und für therapeutische Zwecke mussten hohe Dosen im Bereich von 60-100 mg/d appliziert werden. Vor Versuchsbeginn wurde folgende Hypothese festgelegt:

Baclofenapplikation in den lateralen Ventrikel senkt den arteriellen Blutdruck der Ratte.

Methodik:

Männliche Wistar-Ratten wurden mit Chloralhydrat anästhesiert. Nach Punktion der Arteria femoralis wurden die Versuchstiere in ein Stereotaxiegestell eingespannt und eine Injektionskanüle in den lateralen Ventrikel positioniert. In einem 2-stündigen Vorlauf wurde der Blutdruck mittels eines Schreibers kontinuierlich aufgezeichnet. Zum Messzeitraum $t = 0$ min. erfolgte die Injektion von 1,5 μg Baclofen bzw. das äquivalente Volumen an Ringerlösung. Die Blutdruckveränderungen nach Baclofen- bzw. Ringerlösungapplikation wurden erneut ca. 2 Stunden aufgezeichnet.

Statistische Auswertung der Blutdruckdaten:

Im ersten Schritt wurde für jeden individuellen Verlauf die area under the curve (AUC) berechnet. In einem zweiten Schritt konnten dann mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Test die AUC der beiden Gruppen verglichen werden. Dieses Testverfahren lässt valide Aussagen bei der Untersuchung des Blutdruckes zu .

Ergebnisse:

Baclofen bewirkt in den ersten 20 Minuten einen nicht signifikanten systolischen ($p = 0.09$) und diastolischen ($p = 0.37$) Blutdruckabfall. Die max. Senkung für den systolischen Blutdruck war um 10% höher als bei der Kontrollgruppe. Für den diastolischen Blutdruck wurde eine max. Senkung von 9% registriert. Die max. Senkung des Blutdruckes hielt ca. 40-45 Minuten an, wonach es zu einem kontinuierlichen Blutdruckanstieg kam. Nach ca. 90 Minuten näherte sich der systolische und der diastolische Blutdruck wieder dem Ausgangswert. Neben der Blutdrucksenkung wurde auch eine Stabilisierung des Blutdruckes in der Baclofengruppe festgestellt.

Schlussfolgerung:

- Baclofen führt nach intrazerebroventrikulärer Applikation innerhalb der ersten 20 Minuten zu einer nicht signifikanten Senkung des arteriellen Blutdruckes der Ratte.
- Baclofen führt nach intrazerebroventrikulärer Applikation zu einer Stabilisierung des arteriellen Blutdruckes der Ratte.

6.0 Literaturverzeichnis

1. Albright, A. L. (1996). Intrathecal baclofen in cerebral palsy movement disorders. *J Child Neurol* **11** Suppl 1: 29-35.
2. Albright, A. L., W. B. Barron, et al. (1993). Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin. *Jama* **270**(20): 2475-7.
3. Albright, A. L., M. J. Barry, et al. (1995). Effects of continuous intrathecal baclofen infusion and selective posterior rhizotomy on upper extremity spasticity. *Pediatr Neurosurg* **23**(2): 82-5.
4. Albright, A. L., A. Cervi, et al. (1991). Intrathecal baclofen for spasticity in cerebral palsy. *JAMA* **265**(11): 1418-22.
5. Allerton, C. A., P. R. Boden, et al. (1989). Actions of GABAB-agonist, (-)baclofen, on neurons in deep dorsal horn of the rat spinal cord in vitro. *Br. J. Pharmacol.* **96**: 29-38.
6. Amano, M. and T. Kubo (1993). Involvement of both GABA-A and GABA-B-receptors in tonic inhibit control of blood pressure at the rostral ventrolateral medulla of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **348**(2): 146-53.
7. Avanzino, G. L., P. Ruggeri, et al. (1994). GABA-B-receptor mediated mechanisms in the RVLM studied by microinjections of two GABAB receptor antagonists. *Am J Physiol* **266**(5 Pt 2): 1722-8.
8. Barron, K. D. and S. Chokroverty (1993). *Anatomy of the Autonomic Nervous System: Brain and Brainstem. Clinical Autonomic Disorders.* P. A. Low. Boston, Toronto, London, Little, Brown and Co.: 3-15.
9. Becker, R., O. Alberti, et al. (1997). Continuous intrathecal baclofen infusion in severe spasticity after traumatic or hypoxic brain injury. *J Neurol* **244**(3): 160-6.

10. Becker, R., U. Sure, et al. (1999). Continuous intrathecal baclofen infusion alleviates autonomic dysfunction in patients with severe supraspinal spasticity [letter].
J Neurol Neurosurg Psychiatry **66**(1): 114.
11. Becker, R., E. I. Uhle, et al. (2000). Continuous intrathecal baclofen infusion in the management of central deafferentation pain.
J Pain Symptom Manage **20**(5): 313-15.
12. Bell, A. A., B. L. Butz, et al. (1999). Cardiovascular responses produced by microinjection of serotonin-receptor agonists into the paraventricular nucleus in conscious rats.
J Cardiovasc Pharmacol **33**(2): 175-80.
13. Bittinger, H. (1989). Basic aspects of inhibitory transmitter amino acids in spasticity and pain. Treating spasticity: Pharmacological advances.
C. D. Marsden. Stuttgart: 20 - 30.
14. Bormann, J. (1988). Electrophysiology of GABAB and GABAA receptor subtypes.
Trends in Neurosci. **11**: 112-116.
15. Bousquet, P., Feldman, J., Bloch, R., Scwartz, J. et al. (1982). Cardiovascular effects of intracerebroventricular injections of baclofen in the conscious rat.
Journal of Pharmacy and Pharmacology **34**: 584-5.
16. Bowery, N. (1989). GABA-B-receptors and their significance in mammalian pharmacology.
Trends. Pharmacol. Sci. **10**: 401-7.
17. Bowery, N. G., A. L. Hudson, et al. (1987). GABA-A and GABA-B-receptor site distribution in the rat central nervous system.
Neuroscience **20**(2): 365-83.
18. Bowery, N. G. (1993). GABA-B-receptor pharmacology.
Annu Rev Pharmacol Toxicol **33**: 109-47.
19. Broseta, J., G. Garcia-March, et al. (1990). Chronic intrathecal baclofen administration in severe spasticity.
Stereotact Funct Neurosurg **55**: 147-53.

20. Broseta, J., F. Morales, et al. (1989). Use of intrathecal baclofen administered by programmable infusion pumps in resistant spasticity. *Acta Neurochir Suppl* **46**: 39-45. Burnett, J. C. (1999). Vasopeptidase inhibition; a new concept in blood pressure management. *J Hypertension* **17** (Pt.1): 37.
21. Calabresi, P., N. B. Mercuri, et al. (1991). Involvement of GABA systems in feedback regulation of glutamate- and GABA-mediated synaptic potentials in rat neostriatum. *J Physiol* **440**: 581-99.
22. Callera, J. C., L. G. Bonagamba, et al. (1997). Cardiovascular effects of microinjection of low doses of serotonin into the NTS of unanesthetized rats. *Am J Physiol* **272**(4 Pt 2): R1135-42.
23. Callera, J. C., Bonagamba, L. G., et al. (2000). Activation of GABA receptors in the NTS of awake rats reduces the gain of baroreflex bradycardia. *Autonomic Neuroscience* **84** (1-2): 58-67.
24. Clement, H. W., Grote, C., Heiser, P., Wesemann, W. (2002). Effect of larazoid pretreatment on Dopamine-induced impairment of the rat nigrostriatal system. *J Neural Transm.* 2002 May; **109**(5-6): 673-82.
25. Clement, H. W., Gemsa, D., Wesemann, W. (1992). Serotonin-norepinephrine interactions; a voltametric study on the effect of serotonin receptor stimulation in the Nucleus raphe dorsalis and the Locus coeruleus of the rat. *J Neural Transm. Gen Sect.* 1992; **88**(1): 11-23.
26. Clement, H. W., Grote, C., Wesemann, W. (1990). In vivo studies of the effect of monoamine oxidase inhibitors on dopamine and serotonin in rat brain areas. *J Neurol Transm. Suppl.* 1990; **32**: 85-8.
27. Clifton, G. L., C. S. Robertson, et al. (1983). Cardiovascular response to severe head injury. *J Neurosurg* **59**(3): 447-54.
28. Coffe, Y. J., D. Cahill, et al. (1993). Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* **78**(2): 226-32.

29. Covell, J. W. (1991). Neurohumoral control of the circulation.
Physical Basis of Medical practice; Baltimore: Williams & Wilkins: 276.
30. Czell, D. (2002). Auswirkung intrathekaler Baclofen-Applikation auf den Katecholamin-, Dopamin- und Serotoninhaushalt im Ncl. Paraventricularis hypothalami der Ratte.
Promotionsarbeit im Druck: 60-72.
31. Das, T. K. (1989). Botulinum toxin in treating spasticity.
Clin. Pract. **43** (11): 401-3.
32. Davidoff, R. A. (1985). Antispasticity drugs: mechanism of action.
Ann. Neurol. **17**: 107-16.
33. Davidoff, R. A. and E. S. Sears (1974). The effects of Lioresal on synaptic activity in the isolated spinal cord.
Neurol. **24**: 957-63.
34. Denson, D.D., Behbehani, M.M., Gregg, R.V (1990). Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacain at the nucleus tractus solitarius in conscious rat.
Reg Anesth. 1990 Mar-Apr; 5(2):76-80.
35. Denson, D.D., Behbehani M.M., Gregg, R.V. (1992). Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine of neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat.
Reg Anesth. 1992 Nov-Dec; 17(6):311-6.
36. Dolphin, A. C., M. I. Sweeney, et al. (1992). An electrophysiological and biochemical study of the interaction between GABA-B-receptors and voltage-dependent Ca²⁺ channels. Pharmacology Communications 2. N. G. Bowery and R. R. Ruffolo jr. Chur/Schweiz,
Harwood Academic Publishers: 8-9.
37. Dunlap, K. (1981). Two types of Π -aminobutyric acid receptor on embryonic sensory neurons.
Br. J. Pharmacol. **74**: 579-85.

38. Dutar, P. and R. A. Nicoll (1988). Pre- and postsynaptic GABAB receptors in the hippocampus have different pharmacological properties.
Neuron **1**(7): 585-91.
39. Eccles, R. M. and A. Lundberg (1959). Supraspinal control on interneurons mediating spinal reflexes.
J. Physiol. London **147**: 565-584.
40. Faigle, J. W. and H. Keberle (1972). The chemistry and kinetics of Lioresal.
Postgrad. Med. J. (Suppl.): 9-13.
41. Faigle, J. W., H. Keberle, et al. (1980). Chemistry and pharmacokinetics of baclofen. Spasticity: disordered motor control. R. G. Feldman, R. R. Young and W. P. Koella. Chicago, London, Symposia Specialists Medical Books, Year Book Medical Publishers: 461-475.
42. Feuerstein, T. J. (2001). Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.:
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage: 275; 323.
43. Fromm, G. G., C. F. Terrence, et al. (1992). Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: Double-blind study and long-term follow-up.
Ann. Neurol. **15**: 240-44.
44. Gerszten, P. C., A. L. Albright, et al. (1997). Effect on ambulation of continuous intrathecal baclofen infusion.
Pediatr Neurosurg **27**(1): 40-4.
45. Gerszten, P. C., A. L. Albright, et al. (1998). Intrathecal baclofen infusion and subsequent orthopedic surgery in patients with spastic cerebral palsy.
J Neurosurg **88**(6): 1009-13.
46. Glenn, M. B. and J. Whyte (1990). The practical management of spasticity in children and adults.
Philadelphia, Lea & Febiger: 45.
47. Goldberger, M. E. and M. Murray (1974). Restitution of function and collateral sprouting in cat spinal cord: The deafferented animal.
J. Comp. Neurol. **158**: 37 - 54.

48. Goudreau, J. L., K. J. Lookingland, et al. (1994). 5-Hydroxytryptamine 2 receptor-mediated regulation of periventricular-hypophysial dopaminergic neuronal activity and the secretion of alpha-melanocyte-stimulating hormone. *J Pharmacol Exp Ther* **268**(1): 175-9.
49. Goudreau, J. L., E. J. Wagner, et al. (1994). Gamma-Aminobutyric acid receptor-mediated regulation of periventricular-hypophysial dopaminergic neurons: possible role in mediating stress- and 5-hydroxytryptamine-induced decreases in neuronal activity. *J Pharmacol Exp Ther* **271**(2): 1000-6.
50. Gregg, R.V., Turner, P.A., Denson, D.D., Stuebing, R.C., Sehlthorst, C.S., Forsberg, T (1988). Does Diazepam really reduce the cardiotoxic effects of the intravenous bupivacaine? *Anesth. Analg.* 1988 Jan; **67**(1): 9-14.
51. Hara, K., Miyawaki, T., Minson, J., Arnolda, L., Llewellyn-Smith, Chalmers, J., Pilowsky, P. (1997). Role of spinal GABA receptors in depressor response chemical stimulation of the A5 area in normal and hypertensive rats. *J Auton Nerv Syst.* 1997 Sep 10; **66**(1-2): 53-61.
52. Hedner, J., Hedner, T. et.al. (1981). GABA-ergic mechanisms in central respiratory control in the anaesthetized rat. *Naunyn Schmiedebergs archives of pharmacology* **317** (4): 315-20.
53. Heimann, A., Kroppenstedt, S., Ulrich, P., Kempfski, O.S. (1994). Cerebral blood flow autoregulation during hypobar hypotension assessed by laser Doppler scanning. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994 Nov; **14**(6):1100-5.
54. Hill, D. R. and N. G. Bowery (1981). 3H-baclofen and 3H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA B sites in rat brain. *Nature* **290**(5802): 149-52.
55. Hong, Y., Henry, J. L. (1991). Cardiovascular responses to intrathecal administration of L- and D-baclofen in the rat. *European J. of pharmacology* **192**(1): 55-62.

56. Hugenholtz, H., R. F. Nelson, et al. (1992). Intrathecal baclofen for intractable spinal spasticity-a double-blind cross-over comparison with placebo in 6 patients. *Can J Neurol Sci* **19**(2): 188-95.
57. Jennett, B., J. Snoek, et al. (1981). Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **44**(4): 285-93.
58. Jennett, B., G. Teasdale, et al. (1977). Severe head injuries in three countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **40**(3): 291-8.
59. Jones, K. A., B. Borowsky, et al. (1998). GABA(B) receptors function as a heteromeric assembly of the subunits GABA(B)R1 and GABA(B)R2. *Nature* **396**(6712): 674-9.
60. Joyner, M. J. and J. T. Shepherd (1993). *Autonomic Control of Circulation. Clinical Autonomic Disorders.* P. A. Low. Boston, Toronto, London, Little, Brown and Co.: 55-67.
61. Karlson, G. and H. R. Olpe (1989). Late inhibitory postsynaptic potentials in rat prefrontal cortex may be mediated by GABAB- receptors. *Experientia* **45**: 157-158.
62. Kaupmann, K., B. Malitschek, et al. (1998). GABA(B)-receptor subtypes assemble into functional heteromeric complexes. *Nature* **396**(6712): 683-7.
63. Kerr, D. I. and J. Ong (1995). GABA-B- receptors. *Pharmacol Ther* **67**(2): 187-246.
64. Knutsson, E., U. Lindblom, et al. (1974). Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal) at optimal therapeutic responses in spastic paresis. *J Neurol Sci* **23**(3): 473-84.
65. Krause, M. (2002). *Auswirkung intrathekaler Baclofen-Applikation auf die Kreislaufregulation und Transmitter im Nucleus Paraventricularis hypothalami der Ratte.* Promotionsarbeit im Druck: 40-53.
66. Krauss, D. (1988). *Untersuchungen zur Racemat- und Enantiomerenkinetik von Baclofen und seines Fluoranalogs.* Naturwiss. Fakultät. Frankfurt, Johann-Wolfgang-Goethe Universität.

67. Kroin, J. S. (1988). Report of a pharmacokinetic study of lumbar intrathecal baclofen in cerebrospinal fluid of spasticity patients, *IND22*: 747.
68. Kroin, J. S. (1992). Intrathecal drug administration. Present use and future trends. *Clin. Pharmacokin.* **22**: 319-26.
69. Kroin, J. S. and R. Clasen (1989). Site specific toxicity testing of intrathecal baclofen. Chicago, Rush-Presbyterian, St Lukas Medical Centre: 296-8.
70. Kroin, J. S. and R. D. Penn (1992). Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of lumbar intrathecal baclofen. *Parenteral Drug Therapy in Spasticity and Parkinson's Disease*. J. W. W. F. Lakke, E. M. Delhaas and A. W. F. Rutgers, Parthenon, Lancs UK: 67-77.
71. Kroin, J. S., R. D. Penn, et al. (1984). Reduced spinal reflexes following intrathecal baclofen in the rabbit. *Exp Brain Res* **54**(1): 191-4.
72. Kubo, T. (2000). Cholinergic inputs to rostral ventrolateral medulla pressor neurons from hypothalamus (*BrainResBull*); **53**(3): 275-82.
73. Kuner, R., G. Kohr, et al. (1999). Role of heteromer formation in GABAB receptor function. *Science* **283**(5398): 74-7.
74. Lance, J. W. (1980). Spasticity: disordered motor control. Symposium synopsis. R. G. Feldmann, R. R. Young and W. P. Koella. Chicago, Yearbook Medical: 458-64.
75. Lazorthes, Y., B. Sallerin, et al. (1998). Treatment of spasticity with the intrathecal administration of baclofen. *Neurochirurgie* **44**(3): 201-8.
76. Lazorthes, Y., B. Sallerin-Caute, et al. (1990). Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity. *J Neurosurg* **72**(3): 393-402.
77. Lehmann-Horn, F., Ludolph, A .C.. *Neurologische Therapie*. Urban & Fischer Verlag, 3. Auflage : 97-102.

78. Levy, R. A. and H. K. Proudfit (1977). The analgesic action of baclofen [beta-(4-chlorophenyl)-gamma-aminobutyric acid].
J Pharmacol Exp Ther **202**(2): 437-45.
79. Lindauer, U., Villringer, A., Dirnagl, U (1993). Characterization of CBF response to somasensory stimulation: model and influence of Anaesthetics.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 1993(264): H1223-H1228.
80. Liu, C. and W. Chambers (1958). Intrasprouting of dorsal root axons.
Arch. Neurol. Psychiat. **79**: 32-36.
81. Loewy, A. D. (1990). Central autonomic pathways. Central Regulation of Autonomic Functions. A. D. Loewy and K. M. Spyer. New York, Oxford University Press: 88-103.
82. Loubser, P. G. and N. M. Akman (1996). Effects of intrathecal baclofen on chronic spinal cord injury pain.
J Pain Symptom Manage **12**(4): 241-7.
83. Loubser, P. G., R. K. Narayan, et al. (1991). Continuous infusion of intrathecal baclofen: long-term effects on spasticity in spinal cord injury.
Paraplegia **29**(1): 48-64.
84. Martin, D. S. and J. R. Haywood (1992). Sympathetic nervous system activation by glutamate injections into the paraventricular nucleus.
Brain Res **577**(2): 261-7.
85. Martin, D. S. et al., (1992). Sympathetic nervous system activation by glutamate injections into the paraventricular nucleus
BrainRes 1992 Apr17; **577**(2): 261-7.
86. Matthews, J. N., D. G. Altman, et al. (1990). Analysis of serial measurements in medical research.
BMJ **300**(6719): 230-5.
87. Meythaler, J. M., M. J. DeVivo, et al. (1996). Prospective study on the use of bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired brain injury.
Arch Phys Med Rehabil **77**(5): 461-6.

88. Meythaler, J. M., S. Guin-Renfroe, et al. (1999). Long-term continuously infused intrathecal baclofen for spastic-dystonic hypertonia in traumatic brain injury: 1-year experience [published erratum appears in Arch Phys Med Rehabil 1999 Apr;80(4):474].
Arch Phys Med Rehabil **80**(1): 13-9.
89. Meythaler, J. M., A. McCary, et al. (1997). Prospective assessment of continuous intrathecal infusion of baclofen for spasticity caused by acquired brain injury: a preliminary report.
J Neurosurg **87**(3): 415-9.
90. Mifflin, S. W., K. M. Spyer, et al. (1988). Baroreceptor inputs to the nucleus tractus solitarius in the cat: modulation by the hypothalamus.
J Physiol **399**: 369-87.
91. Müller, H., J. Zierski, et al. (1988). Pharmacokinetics of intrathecal baclofen. Local-Spinal Therapy of spasticity. H. e. a. Müller.
Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
92. Nakao, Y., Itoh, Y., Kuang, T-Y., Cook, M., Jehle, J., Sokoloff, L (2001). Effects of Anaesthesia on functional activation of cerebral blood flow and metabolism.
Proc Natl Acad Sci USA, 2001 Jun 19; 98(13): 7593-8
93. Ochs, G. and I. W. Reimann (1995). Baclofen intrathekal - Leitfaden für die praktische Anwendung.
Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.
94. Ochs, G., A. Struppler, et al. (1989). Intrathecal baclofen for long-term treatment of spasticity: a multicentre study.
J Neurol Neurosurg psychiatry **52**(8): 933-9
95. Ogata, N. (1990). Pharmacology and Physiology of GABAB receptors.
Gen. Pharmacol. **21**: 395-402.
96. Olpe, H. R., H. Demieville, et al. (1978). The biological activity of d- and l-baclofen (Lioresal).
Eur. J. Pharmacol. **52**: 133-136.
97. Otsuka, M. Y., M.; (1980). The effects of substance P and baclofen on motoneurons of isolated spinal cord of the newborn rat.
J. Exp. Biol. **89**: 201-14.

98. Pasztor, A. and E. Pasztor (1980). Spinal vasomotor reflex and Cushing response. *Acta Neurochir* **52**(1-2): 85-97.
99. Paxinos, G., Watson, C. (1986). The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, Sydney (1986).
100. Penn, R. D. (1988). Intrathecal baclofen for severe spasticity. *Ann N Y Acad Sci* **531**(6): 157-66.
101. Penn, R. D. (1992). Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience. *J Neurosurg* **77**(2): 236-40.
102. Penn, R. D., J. M. Gianino, et al. (1995). Intrathecal baclofen for motor disorders. *Mov Disord* **10**(5): 675-7.
103. Penn, R. D. and J. S. Kroin (1984). Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity [letter]. *Lancet* **1**(8385): 1078.
104. Penn, R. D. and J. S. Kroin (1985). Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet* **2**(8447): 125-7.
105. Penn, R. D., S. M. Savoy, et al. (1989). Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* **320**(23): 1517-21.
106. Persson, B., Henning, M. et.al. (1980). Effect of GABA analogues on blood pressure and central GABA metabolism in the rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. **47**: 135-43.
107. Persson, B. (1981). A hypertensive response to baclofen in the nucleus tractus solitarii in rats. *Journal of pharmacy and pharmacology* **33**(4): 226-31.
108. Persson, B., Henning, M. et. al. (1980). Central cardiovascular and biochemical effects of baclofen in the conscious rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **32**: 417-22.
109. Pott, M. (2001). *Handbuch Neurologie*, Kohlhammer Verlag: 648-54.

110. Price, G. W., G. P. Wilkin, et al. (1984). Are baclofen-sensitive GABA-B-receptors present on primary afferent terminals of the spinal cord?
Nature **307**(5946): 71-4.
111. Raiteri, M. (1992). Subtypes of the GABAB receptor regulating the release of central neurotransmitters. *Pharmacology Communications* 2. N. G. Bowery and R. R. Ruffolo jr. Chur/Schweiz.
Harwood Academic Publishers: 1-3.
112. Robertson, C. S., G. L. Clifton, et al. (1983). Treatment of hypertension associated with head injury.
J Neurosurg **59**(3): 455-60.
113. Rosner, M. J., H. H. Newsome, et al. (1984). Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response.
J Neurosurg **61**(1): 76-86.
114. Saleh, T. M., Cechetto, D. F. (1993). Peptides in the parabrachial nucleus modulate visceral input to the thalamus.
Am J Physiol. 1993 Apr; **264**(4 Pt 2): R668-75.
115. Saphier, D. (1993). Electrophysiology and neuropharmacology of noradrenergic projections to rat PVN magnocellular neurons.
Am J Physiol **264**(5 Pt 2): 891-902.
116. Sindou, M., R. Abbott, et al. (1991). Neurosurgery for spasticity. A Multidisciplinary Approach. Wien, New York, Springer Verlag.
117. Sing, K., Erickson, T., Amitai, Y. Hryhorczuk, D. (1996). Chloral hydrate toxicity from oral and intravenous administration.
J Toxicol Clin Toxicol 1996; **34**(1): 101-6.
118. Scott, R. H., H. A. Pearson, et al. (1991). Aspects of vertebrate neuronal voltage-activated calcium currents and their regulation. *Prog. Neurobio.* **36**: 485-520.
119. Schulte, T. (2002). Auswirkung intrahekaler Baclofen-Applikation auf den Glycinstoffwechsel im Ncl. Paraventricularis hypothalami von Ratten. Promtionsarbeit im Druck 40-9.
120. Schwarz, M., T. Klockgether, et al. (1988). Delta-aminovaleric acid antagonizes the pharmacological actions of baclofen in the central nervous system.
Exp Brain Res **70**(3): 618-26.

121. Stanovnik, L., A. M. Huchet, et al. (1978). The action of Baclofen on blood pressure and sympathetic activity. 7. th Int. Congress of Pharmacology, Paris, Juli 16-21. Oxford, Pergamon Press: 877.
122. Strack, A. M., W. B. Sawyer, et al. (1989). A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections.
Brain Res **491**(1): 156-62.
123. Sved, J. C., Sved, A. F. (1989). Cardiovascular responses elicited by gamma-aminobutyric acid in the nucleus tractus solitarius: evidence for action at the GABA-B-receptor.
Neuropharmacology **28** (5): 515-20.
124. Sweet, C. S., Wenger, H. C., Gross, D. M. et. al. (1979). Central antihypertensive properties of muscimol and related gamma-aminotyric acid agonists and the interaction of muscimol with baroreceptor reflexes.
Canadian Journal of physiology and pharmacology **57**: 600-6.
125. Takenaka, K., S. Sasaki, et al. (1991). Sympathetic and cardiovascular depressant effects by hypothalamic GABA-beta receptor stimulation in rats.
Clin exp Hypertension, Part A (USA) **A 13** (3): 441.
126. Takenaka, K., S. Sasaki, et al. (1994). Hypothalamic and medullary GABA-A and GABA-B-ergic system differently regulate sympathetic and cardiovascular systems.
Clin exp Pharmacol Physiol Suppl 1: 17.
127. Takenaka, K., S. Sasaki, et al. (1995). Hypothalamic and medullary GABA-A and GABA-B-ergic systems differently regulate sympathetic and cardiovascular systems.
Clin Exp Pharmacol Physiol 22 Suppl 1: 48-50.
128. Takenaka, K., S. Sasaki, et al. (1996). GABA-B-ergic stimulation in hypothalamic pressor area induces larger sympathetic and cardiovascular depression in spontaneously hypertensive rats.
Am J Hypertens **9**(10 Pt 1): 964-72.

129. Tibirica, E., L. Monassier, et al. (1993). Baclofen prevents the increase of myocardial oxygen demand indexes evoked by the hypothalamic stimulation in rabbits. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **348**(2): 164-71.
130. Tibirica, E., M. Catelli, et al. (1995). Inhibition of the centrally induced increases in myocardial oxygen demand in rabbits by chronic treatment with baclofen, a selective GABA-B agonist. *Br J Pharmacol* **115**(7): 1331-5.
131. Trippenbach, T. and N. Lake (1994). Excitatory cardiovascular and respiratory effects of baclofen in intact rats. *Can J Physiol Pharmacol* **72**(10): 1200-7.
132. Tsukahara, N. (1981). Synaptic plasticity in the mammalian central nervous system. *Ann. Rev. Neurosci.* **4**: 351-381.
133. Vitela, M., Mifflin, S. W. (2001). Gamma-aminobutyric acid (B) receptor-mediated responses in the nucleus tractus solitarius are altered in acute and chronic hypertension. *Hypertension* **37** (2): 619-22.
134. Wagner, E. J., J. L. Goudreau, et al. (1994). GABAergic regulation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons in the male rat. *Brain Res* **659**(1-2): 194-200.
135. Waldvogel, H. J., R. L. Faull, et al. (1990). GABA, GABA receptors and benzodiazepine receptors in the human spinal cord: an autoradiographic and immunohistochemical study at the light and electron microscopic levels. *Neuroscience* **39**(2): 361-85.
136. Wang, Y., Chiang, Y. H., Su, T. P., Hayashi, T., Morales M., Hoffen, S. Z. (2000). Vitamin D (3) attenuates cortical infarction induced middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology*. 2000 Mar 3; **39**(5): 873-80.

137. Westerink, B. H., M. Santiago, et al. (1992). In vivo evidence for a concordant response of terminal and dendritic dopamine release during intranigral infusion of drugs.
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol **346**(6): 637-43.
138. White, J. H., A. Wise, et al. (1998). Heterodimerization is required for the formation of a functional GABA(B) receptor.
Nature **396**(6712): 679-82.
139. Wortsman, J., G. Burns, et al. (1980). Hyperadrenergic state after trauma to the neuroaxis.
JAMA **243**(14): 1459-60.
140. Wu, S. Y. and N. J. Dun (1992). Presynaptic GABA-B-receptor activation attenuates synaptic transmission to rat sympathetic preganglionic neurons in vitro.
Brain Res **572**(1-2): 94-102.
141. Wuis, E. W., M. J. M. Dirks, et al. (1989). Plasma and urinary kinetics of oral baclofen in healthy subjects.
Eur. J. Clin. Pharmacol. **37**: 181-4.
142. Wuis, E. W., M. J. M. Dirks, et al. (1990). Pharmacokinetics of baclofen in spastic patients receiving multiple oral doses.
Pharm. Weekbl. Sci. **12**: 71-74.
143. Yaksh, T. L. and S. V. Reddy (1981). Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen.
Anesthesiology **54**(6): 451-67.
144. Young, R. R. and P. J. Delwaide (1981). Drug Therapy I - Spasticity.
N. Engl. J. Med. **304**: 28-33.
145. Young, R. R. and P. J. Delwaide (1981). Drug Therapy II - Spasticity.
N. Engl. J. Med. **304**: 96-99.

146. Zausinger, S., Baethmann, A., Schmid-Elsaesser, R. (2002).

Anesthetic methods in rats determine outcome after experimental focal cerebral ischemia: mechanical ventilation is required to obtain controlled experiment conditions.

Brain Res Brain Res Protoc. 2002 Apr; **9** (2):112-21.

147. Zieglgänsberger, W., J. R. Howe, et al. (1988). The neuropharmacology of baclofen. Local spinal therapy of spasticity. H. Müller, J. Zierski and R. D. Penn. Heidelberg, Springer Verlag: 37-49.

Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Arnold	Grzeschik	Lengsfeld	Sedlacek
Aumüller	Gudermann	Löffler	Seifart
Barth	Happle	Lorenz	Seitz
Bartsch	Hasilik	Maisch	Seyberth
Basler	Hasse	Mennel	Simon
Baum	Hebebrand	Moll	Sommer
Becker	Hellinger	Moosdorf	Steiniger
Berger	Hellwig	Mueller	Stief
Bertalanffy	Herzum	Neubauer	Stinner
Beyer	Hesse	Nies	Storck
Bien	Höffken	Oertel	Sturm
Brilla	Hofmann	Pfab	Suske
Christiansen	Jones	Pfeiffer	Vogelmeier
Czubayko	Joseph	Radsak	Vohland
Daut	Kaiser	Remschmidt	Voigt
Dobbelstein	Kaluza	Renz	Wagner
Effendy	Katschinski	Richter	Wagner
Eissele	Kern	Röhm	Weihe
Elsässer	Kienapfel	Rogausch	Werner
Fischer	Klose	Roth	Wesemann
Fuhsdorfer	Köhler	Dobbelstein	Westphal
Gemsa	Koolmann	Rothmund	Wichert von
Geus	Kretschmer	Schäfer	Wilke
Görg	Krieg	Schäfer	Wirth
Gotzen	Kuhn	Schlenzka	Wolf
Grau	Lammel	Schneider	Zelder
Grimm	Lang	Schnüffel	Zielke
Griss	Lange	Schulz	

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Bertalanffy danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung diese Arbeit durchführen zu können.

Meinem akademischen Lehrer Herrn PD Dr. med. Ralf Becker danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Betreuung und Unterstützung bei der Arbeit.

Herrn Dr. H. H. Müller danke ich für die Bearbeitung der Blutdruckdaten mittels eines eigens erstellten Auswerteprogramms.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn PD Dr. rer. nat. H. W. Clement bei der Ausarbeitung der entsprechenden Narkose.

Für die gute Zusammenarbeit im Labor und die hervorragende Atmosphäre während und nach der Arbeit möchte ich meinen Kollegen in der Arbeitsgruppe danken, die mit mir eng zusammengearbeitet haben, nämlich Thorsten Schulte, David Czell, Matthias Krause, Adrian Schmidt und Carsten Vossmann.

Frau Daniela Forge und Frau Regina Stöhr möchte ich für die organisatorische Unterstützung danken, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Nau sei für die Betreuung der Versuchstiere gedankt.

Weiterhin bin ich allen anderen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für die vielfältigen Hilfen, Diskussionen und Anregung dankbar.

Ein ganz großer Dank gebührt allen Freunden, die mir bezüglich Statistik und Datenverarbeitung zur Seite gestanden haben.

Herzlichen Dank!

