

**Vom Verhalten zu den Molekülen:
Ein biopsychosoziomolekularer Zugang
zu Stress- und Schmerzlinderung**

TOBIAS ESCH

Dieses Kapitel stammt aus dem Sammelband

JÖRG NIEWÖHNER, CHRISTOPH KEHL, STEFAN BECK (HG.)

Wie geht Kultur unter die Haut?

Emergente Praxen an der Schnittstelle von Medizin,
Lebens- und Sozialwissenschaft

© 2008 transcript Verlag, Bielefeld

ISBN 978-3-89942-926-8

<http://www.transcript-verlag.de>

Der Gesamtband und seine Teile sind unter einer
Creative Commons Lizenz lizenziert:



Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 3.0 License.

Vom Verhalten zu den Molekülen: Ein biopsychosoziomolekularer Zugang zu Stress- und Schmerzlinderung

TOBIAS ESCH

Einleitung¹

Gesundheit und Lebensqualität (Wohlbefinden) zählen zu den höchsten Gütern, nach denen wir Menschen streben. Allerdings sind beide sehr fragil und fortwährend gefährdet, weswegen ein hoher Aufwand betrieben wird, um sie zu fördern und zu erhalten. Gelingt dies nicht, so droht Erkrankung, Siechtum oder gar der Tod.

Gesundheit ist ein komplexes und flüchtiges – das heißt dynamisches – Gut, wie es auch schon die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ihrer bekannten und inzwischen etwas veralteten Definition feststellt: Es muss der Zustand eines umfassenden, ja vollkommenen Wohlbefindens auf körperlicher, geistig-seelischer (psychischer) und sozialer Ebene hergestellt werden, um Gesundheit zu erhalten. Aus diesem Verständnis heraus hat sich das biopsychosoziale Modell der Gesundheit entwickelt.

1 | Die Formatierung der Literaturangaben dieses Beitrags weicht aus Gründen der Leserlichkeit von den Vorgaben des Bandes ab.

Viele Bedrohungen für die Gesundheit umgeben uns ständig oder sind in uns selbst verankert. Für viele Menschen ist Schmerz eine solche Bedrohung, wobei er von außen zugefügt werden oder auch von innen entstehen kann. Beides kann kurzfristiger Natur sein, aber auch einen chronischen Zustand reflektieren. Und: Schmerzen können auf somatischer – das heißt körperlicher –, aber eben auch auf geistig-seelischer Ebene empfunden werden und stellen so eine besonders potente Herausforderung für den Gesunderhalt im Sinne der WHO dar. Gleiches gilt für das Stressphänomen in einer »aus den Fugen geratenen Welt«, einer Welt, in der vieles akzeleriert »nicht mehr so ist, wie es einmal war«.

Gefährdungen unserer Gesundheit – und damit letztlich Erkrankungen – können sich auf verschiedene Weisen offenbaren und manifestieren: auf der exogenen Umwelt-Umfeld-Ebene (biologisch-environmentale und soziale Umgebung) sowie auf der psychologisch-mental- bzw. endogenen Ebene. Dabei ist die äußere Umwelt im Sinne einer Analyse (Diagnose) und Handlungsanweisung (Therapie) besonders interessant für soziologische, sozialwissenschaftliche und/oder gesundheitswissenschaftliche Betrachtungen und Annäherungen, da hier die Verhältnisse in den Mittelpunkt gerückt werden (vgl. Verhältnisprävention). Die inneren Einflüsse beziehen sich dagegen fokussiert auf das geistig-seelische Milieu und die angekoppelten kognitiven Prozesse, weswegen es sich hier – im analytisch-therapeutischen Sinn – um eine Domäne von Medizin und Psychologie handelt (vgl. Verhaltenstherapie, Verhaltensprävention). Für unsere weiteren Betrachtungen in diesem Kapitel wollen wir uns daher explizit auf den letztgenannten Bereich konzentrieren und sehen, ob die bisherigen Modelle der Gesundheit ausreichen, um das Feld umfassend zu beschreiben – bzw. nachweisen, dass die Gesundheitsdefinition durchaus erweitert werden kann.

Betrachtet man die individuellen Auswirkungen und Determinanten von Gesundheit und Krankheit und konzentriert sich dabei insbesondere auf die innere Lebenswelt der Menschen, kommt man nicht umhin, das Verhalten auf kognitiver und behavioraler Ebene mit den kritischen Einflussgrößen »Motivation« und »Emotion« zu analysieren. Hirnphysiologische Vorgänge spielen eine herausragende Rolle, so wie zum Beispiel limbische Belohnungsmechanismen von zentraler Bedeutung

für Emotion und Motivation sind (siehe unten). Dabei schließt das herkömmliche biopsychosoziale Modell auf phänomenologischer Ebene solche Prozesse durchaus ein, aber schon bei dem erweiternden Begriff des »Glaubens«, der seinen biologischen Ursprung ebenfalls im limbischen System und den angelehnten Motivationskreisläufen im Hirn haben könnte, stößt man an die Grenzen dieses Modells.

Was im Bereich der Medizin (und damit auch der moderneren, objektivistischen Gesundheitsmodelle) der sogenannte »Placeboeffekt« ist, kann in anderen, ggf. weniger reduktionistischen Zusammenhängen heute auch eine »Spiritualität« sein, die sich trotz atheistischer Entwicklungen in vielen modernen Gesellschaften – gewissermaßen komplementär – weiter auszubreiten scheint. Glaube und Spiritualität, möglicherweise im limbischen System des Gehirns biologisch verankert, sind aus einem ganzheitlichen Modell von Gesundheit und Krankheitsentstehung gar nicht mehr wegzudenken, was ebenso für die angelehnten Therapiemodelle gilt (siehe unten). So kommt es, dass in einer vielleicht etwas provozierenden, pointierten Erweiterung des oben genannten Modells mitunter vom »biopsychosoziospirituellen« Modell gesprochen wird. Gleiches könnte man für das »biopsychosozioökulturelle« Modell etc. anmerken. Wie wir sehen, scheint es notwendig, sich über die Grenzen und »Auswüchse« grundlegender Gesundheitsmodelle – wie zum Beispiel jenes der WHO – weiterführende Gedanken zu machen.

Sichtbares Verhalten, das heißt das, was Menschen denken und tun sowie die Konsequenzen davon, lässt sich analysieren, messen, bewerten und unter Umständen auch verändern. So versucht es die Verhaltensprävention, die im Sinne einer individuellen und angewandten Gesundheitsförderung bemüht ist, »schädliches« Verhalten durch gesunde oder weniger »schädliche« Lebensstile zu ersetzen (Lebensstilmodifikation). Oftmals wird hier ein umfassender (ganzheitlicher) und nachhaltiger Eingriff in die unmittelbaren und determinierenden – intimen – Lebensprozesse vorausgesetzt bzw. angestrebt. Doch auf welcher Basis geschieht diese Messung, wie wird eine »erfolgreiche Modifikation« manifest? Wir gehen heute davon aus, insbesondere in den Neurowissenschaften respektive der Neurobiologie, dass jegliche sichtbaren Veränderungen im Verhalten – und damit auch Veränderungen im Sinne einer Bedrohung durch

Schmerz und Stress sowie die darauf ausgerichteten Strategien einer Linderung – eine Analogie oder gar ihren Ursprung in hirnpfysiologischen Veränderungen haben. Dabei ist jedoch noch nicht entschieden, woher jene Hirnaktivitäten direktional kommen, welche Ursachen sie letztlich haben und/oder »was zuerst da war«, aber – und das erscheint uns wesentlich – es muss möglich sein, in einem komplexen und kybernetisch organisierten, autoregulierten System Veränderungen im Verhalten auch auf der motivationalen Ebene, in pfysiologischen Effekten und Mechanismen sichtbar zu machen. So kommt es, dass wir letztlich an verschiedenen Stellen, aufgrund der Interkonnektivität der Determinanten und der Integration auf der jeweiligen Ebene des einzelnen Organismus, Gesundheit und Krankheit sowie die dahinter stehende Physiologie sichtbar machen können (wollen). Am Ende sind es einzelne Hormone, »Messenger« und Moleküle, die die Autoregulation steuern bzw. im Körper – und im Verhalten – übersetzen. Allerdings sind jene molekularen Veränderungen nicht nur Ausdruck der fortwährenden dynamischen Anpassungsvorgänge (das heißt Instrumente, Zeichen), sondern, da es sich hier um ein komplexes und nicht-lineares System handelt, sie können möglicherweise auch selbst der Ausgangspunkt von Herausforderung (Beispiel: Trauma, Schmerz, Stress) und Anpassung (Schmerzlinderung, Stressreduktion) sein.

Im Folgenden wollen wir daher, gewissermaßen wie mit einem Brennglas, einige beispielhafte hirnpfysiologische Prozesse im Kontext von Schmerz- und Stressphänomenen näher betrachten, Prozesse also, die letztlich ubiquitäre molekulare und autoregulative Signalpfade verkörpern, die uns schließlich zur Annahme eines »biopsychosoziomolekularen Modells« von Gesundheit und Lebensqualität einerseits bzw. Krankheit und Unwohlsein andererseits verleiten.

Schmerz und Stress

Schmerz ist ein pfysiologisches, physisches oder psychologisches Phänomen in Zusammenhang mit einem medizinischen Trauma und/oder Stress. Ganz allgemein ist Schmerz mit pfysiologischem Stress gekoppelt, und wenn der Körper entsprechenden Stressoren ausgesetzt ist, zeitigen diese negative Wir-

kungen auf Immun-, kardiovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen sowie entsprechend neurologische Störungen [5-9]. Diese systemischen Effekte umfassen Veränderungen der Immunfunktion, die zu Beeinträchtigungen der humoralen und zellulären Immunität führen und für eine opportunistische Infektion anfällig machen. Die kardiovaskulären Effekte umfassen eine gegenüber Personen ohne solche Stressoren erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Ischämie des Herzens auszubilden, ebenso wie eine auf lange Sicht erhöhte Neigung zu Gefäßschädigungen, beispielsweise durch beeinträchtigte Glukosetoleranz durch einen Überschuss an Cortisol oder andere Bedingungen. Die neurologischen Effekte schließlich umfassen eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit für degenerative Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz oder die Parkinson-Krankheit [1,3,10-15]. Wie diese Effekte im Detail ablaufen, überschreitet den Rahmen dieses Texts, aber sie beinhalten oft Schädigungen durch die Bildung von freien Stickoxid-(NO)-Radikalen [16-19].²

Wenn das Gehirn einen Reiz als schmerzhaft wahrnimmt, werden physiologische und verhaltensbezogene Reaktionen eingeleitet, die zur Adaption und Homöostase führen und das Ereignis abschwächen. Das Ziel des Körpers, wenn er sich Schmerz und Stress ausgesetzt sieht, ist es, diese zu lindern und letztlich das Überleben des Organismus zu sichern [5,6]. Als Resultat dieses andauernden Anpassungsmechanismus können im Falle von chronischem Schmerz die biologischen Belastungen überhand nehmen, wodurch die Kompensationsfähigkeiten des Körpers dauerhaft verändert werden; dabei können die beteiligten Organsysteme dadurch, dass sie einer übermäßigen Menge von neuronalen, endokrinen und immunologischen Schmerzmediatoren ausgesetzt sind, negativ beeinflusst werden, was wiederum zum Ausbruch oder Fortschreiten von Krankheiten durch Beeinträchtigungen des Immunsystems oder kardiovaskuläre Veränderungen führt [1,3,5-7]. Gegenwärtig kennt man zwei Prozesse, die bei der mit Schmerz verbundenen Stressreaktion eine zentrale Rolle spielen. Diese Prozesse wurden gründlich untersucht und ihre Funktionsweise ist bekannt. Dies sind vor allem die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und das sympatho-adrenomedulläre (SAM)

2 | Für eine Übersicht über die genauen Mechanismen vergleiche [1,3,10,14].

System [20]. Genauer gesagt sind vor allem Cortisol und Norepinephrin (NE) verantwortlich für die Stressvermittlung (als sogenannte Stresshormone) [21-25]. Es wurden auch andere beteiligte Moleküle gefunden, zum Beispiel Melatonin [26] und Anandamid [27] sowie eine Verbindung von NO mit der Schmerzreaktion, wie schon oben erwähnt [25-28].

Bei der Schmerzverarbeitung beteiligte spezifische neurale Pfade und Moleküle

Mit den im vorherigen Abschnitt dargestellten Zusammenhängen kann man weiterhin auch Teile der endogenen Schmerzminderung erklären, die in besonderem Maße nach der Einwirkung einer Reihe – das heißt einer Abfolge – von schmerzhaften Reizen auftritt. Dieser Mechanismus hat morphinähnliche Eigenschaften und wird möglicherweise über endocannabinoide und morphinreiche Pfade in der Amygdala, dem sogenannten Mandelkern im Gehirn, beeinflusst [28,29]. Diese Erkenntnisse erfuhren weitere Bestätigung durch Läsionsdaten: Menschen mit Läsionen der Amygdala zeigen eine Verringerung der emotionalen Spannung und angekoppelter Schmerzschwellen [30,31]. Man nimmt an, dass Endocannabinoide und endogenes Morphin möglicherweise betont auf den lateralen Kern der Amygdala wirken, um dort bzw. über diesen Mechanismus die bewusste Verarbeitung von schmerzhaften sensorischen Reizen zu verhindern. So können sie direkt die Wahrnehmung von Schmerz und schmerzhaften Reizen beeinflussen [5].

Endocannabinoide

Endocannabinoide wie Anandamid sind natürlich auftretende, NO-stimulierende Signalmoleküle, die konstitutiv – das heißt dauerhaft, ständig – exprimiert werden und folglich vom Organismus selbst hergestellt werden (endogene Autoregulation) [32]. Anandamid kann auch die Abgabe von NO aus menschlichen Immunzellen, neuralem Gewebe und menschlichen endothelialen Zellen der Blutgefäße anstoßen, indem es das NO-produzierende Enzym ›konstitutive NO-Synthase‹ (cNOS) zum Beispiel im Immunsystem stimuliert [33, 34]. Erhöhte cNOS-Ak-

tivität wäre ein vorteilhafter Effekt innerhalb des konzeptuellen und zeitlichen Rahmens der Fähigkeit der Amygdala, gespürten Schmerz zu kompensieren (siehe unten). Folglich haben diese Signalmoleküle, besonders Endocannabinoide und Opiat-Alkaloide (siehe unten), das Potenzial, Schmerz zu lindern [37].

Sobald eine Person schmerzhaften Reizen, wie einer eindringenden Nadel, ausgesetzt ist, erlebt sie periphere Vasodilatation, Erwärmung der Haut [38-41], erhöhten Puls und ein Gefühl der Erregung – all das als Ergebnis von zirkulierenden Katecholaminen (wie NE) und/oder NO [42]. Es ist die Aufgabe der Amygdala und verwandter subkortikaler Hirnregionen, zur Linderung dieser Schmerzzustände beizutragen [36,43,44]. Wollte man einen potenziellen Mechanismus für diese Linderung untersuchen, würden einem, neben dem zentral gesteuerten Hormonausstoß durch das autonome Nervensystem, periphere neuro-vaskuläre Prozesse besonders wichtig erscheinen.

Wir und andere haben Cannabinoid-Rezeptoren in unterschiedlichen Gewebearten beim Menschen gefunden, einschließlich neuralem, vaskulärem und Immun-Gewebe, wie auch bei diversen Tieren. Darüber hinaus scheint der entsprechende CB₁-Rezeptor, wenn er in diesen verschiedenen Gewebearten Anandamid ausgesetzt ist, mit der NO-Abgabe gekoppelt zu sein. Damit ähnelt die Funktionsweise von Cannabinoiden sowohl beim Menschen als auch bei Wirbellosen derjenigen von Opiat-Alkaloiden. In diesem Sinne haben wir gezeigt, dass diese Signalsysteme dasselbe Effektorsystem benutzen, das heißt die NO-Abgabe, jedoch über verschiedene, separate Rezeptoren. Allerdings haben wir auch bemerkt, dass Morphin in dieser Hinsicht potenter als Anandamid ist. Auf Grundlage dieser Beobachtung könnte man annehmen, dass die Halbwertszeit von Anandamid, im Gegensatz zu Opiat-Alkaloiden oder auch zum Delta-9-Tetrahydrocannabinol mit einer langen Halbwertszeit im Gewebe, aufgrund eines bereits nachgewiesenen hydrolytischen Enzyms kürzer ist. Wir vermuten, dass endogene Cannabinoide in denjenigen Situationen wirksam sind, in denen die benötigte bzw. »gewünschte« allgemeine Downregulation (Herunterregulierung, siehe unten) im Vergleich zu der von Morphin geringer ist. Dieses System wird also eher in Zeiten von »geringfügigem« Trauma/Stress aktiviert. In der Tat zeigt die Tatsache, dass sie im Laufe der Evolution erhalten ge-

blieben sind, die Bedeutsamkeit dieser endogenen chemischen Botenstoffe.

Opioidpeptide: Schmerz und Immunfunktionen

Opioid-Pentapeptide wie Methionin-Enkephalin stimulieren die Abgabe von Zytokinen und die Immunozyten-Chemotaxis und induzieren so konformative Veränderungen in Immunozyten im Sinne einer Aktivierung. Diese Vorgänge sind phylogenetisch sehr alt, da sie auch bei Wirbellosen auftreten, also bei Tieren, deren Evolution seit 500 Millionen Jahren getrennt von der Säugetierevolution verläuft [57]. Wirbellose besitzen auch ein Proenkephalin-Molekül [58], das demjenigen bei Säugetieren ähnelt und das die wirksame antibakterielle Substanz Enkelytin enthält, welches 98 Prozent Sequenzidentität mit dem Enkelytin von Säugetieren besitzt [58]. Das Vorhandensein von Enkelytin bekräftigt nochmals die Verbindung von Opioidpeptiden mit dem Immunsystem und verbundenen Vorgängen.

Da diese chemischen Botenstoffe sowohl in Wirbellosen als auch im Menschen auftreten, haben wir in der Vergangenheit gemutmaßt, dass Opioidpeptide Immunozyten-Chemotaxis und Phagozytose ebenso wie die Sekretion von Zytokinen stimulieren würden und dass das gleichzeitig freigesetzte Enkelytin Bakterien sofort angreifen würde [59]. Die Fähigkeit von Opioidpeptiden und Opiatalkaloiden, Schmerz zu lindern, ist sehr gut belegt [60,61]. Unter diesem Gesichtspunkt stellt sich die Frage, warum man dann ein antibakterielles Peptid in Methionin-Enkephalin enthaltendem Proenkephalin findet, ein natürlich auftretendes, Schmerzlinderung hervorrufendes Molekül, und warum diese Verbindung mindestens 500 Millionen Jahre überdauert hat. Die enge Verbindung von Enkelytin und Opioidpeptiden, das heißt Methionin-Enkephalin, hat wahrscheinlich mit der Tatsache zu tun, dass beide Arten von Molekülen sich zur Bekämpfung von Mikroben entwickelt haben. Bakterien und Viren sind stets vorhandene Faktoren in der Umwelt und sie stellen – unabhängig vom Zeitpunkt im Laufe der Evolution – eine potenzielle Bedrohung für jeden Organismus dar. Daraus folgt, dass, um zu überleben und sich fortpflanzen, Organismen Prozesse entwickeln mussten, die diese unmittelbare, nicht-kognitive Bedrohung abwehren konnten.

Die Verbindung von Enkelytin und Opioidpeptiden stellt wahrscheinlich eine solche erfolgreiche Strategie dar [59].

Nachdem sich die Verbindung von Enkelytin und Opioidpeptiden evolutionär herausgebildet hatte, benötigten die Organismen noch ein Frühwarn- und Überwachungssystem, mit dem sie kontinuierlich das Eindringen und Wachstum von Mikroben kontrollieren konnten. Gibt es einen besseren Alarmprozess als einen, der Aufmerksamkeit hervorruft, indem er eine schädliche oder unangenehme Empfindung oder, vielleicht später in der Evolution, Schmerz hervorruft? Allerdings wäre es kontraproduktiv, wenn dieser Sinnesindruck den Organismus sozusagen gänzlich stilllegen würde. Man könnte sich folgendes Szenario vorstellen: In ernsthaft bedrohlichen Situationen, die Aufmerksamkeit erfordern, muss der Schmerz für einen Moment nachlassen (Analgesie), um eine reizangemessene Reaktion zu erlauben. Während sich der Organismus auf den Reiz ausrichtet, bekämpfen schmerzaufhebende und die Immunozyten stimulierende Opioide den pathogenen Angriff der Bakterien [59]. Nachdem dies abgeschlossen ist, kann der den Schmerz hervorrufende Prozess erneut beginnen, möglicherweise sogar auf höherem Niveau, was zu Verhaltensweisen führt, die die entsprechende Situation beheben. Es handelt sich also um ein mindestens zweizeitiges Geschehen, wobei Opioidpeptide und Opiatalkaloide offenbar funktionell aufeinanderfolgen (siehe unten).

In der Tat ist es so, dass sich diese Funktion, falls Schmerz zu diesem Zweck entstanden ist, in Zusammenhang mit Immunprozessen entwickelt hat. Darüber hinaus wurden diese opioidvermittelten Vorgänge wahrscheinlich im Laufe der Evolution verbessert, als das zentrale Nervensystem (ZNS) durch die Blut-Hirn-Schranke vom Kreislaufsystem abgeschottet wurde, was letztlich die Nervenaktivitäten der zentralen Neuronen und Ganglien, die ebenfalls Immunüberwachung brauchten, isolierte. Ungeachtet dieser Schranke war verschiedenen Immunzellen, die auf Opioidpeptide reagierten, trotzdem der Zugang zum isolierten ZNS-Gewebe immer gestattet und manche von ihnen ließen sich ebendort im Zentralnervensystem nieder. Der Grund für die sich entwickelnde Beziehung zwischen opioidergen Nerven- und Immunprozessen erscheint nun recht simpel: Schmerzstillende, Prioritäten festlegende Prozesse verbanden sich mit einem anti-infektiösen/entzündungshemmen-

den Prozess. Diese Kombination stattete jeden Organismus mit einem hochwirksamen Überlebensvorteil aus, da er eine angemessene Reaktion nicht nur auf die nicht-kognitiven, sondern auch auf die kognitiven Herausforderungen sicherstellte [59].

Hinzu kommt, dass man angesichts des Vorhandenseins derselben Signalmoleküle im Belohnungssystem des ZNS, zum Beispiel von Opioid- und Opiatmolekülen [60,61], vermuten kann, dass auch hier die Verarbeitung von Proenkephalin zum Vorhandensein von Enkefalin führt. Folglich kann das Sich-gut-Fühlen, das auf die Verarbeitung von Opioidpeptiden hindeutet, auch eine gesunde innere Umgebung und die Basis für eine neuartige protektive Überlebensstrategie schaffen. In Anbetracht der Glaubens- und Vertrauenskomponenten des Sich-gut-Fühlens (Wohlbefindens), an dem genau diese Signalmoleküle beteiligt sind, könnte dies die Grundlage für gesundheitsförderliche Prozesse bilden, wie man sowohl in Placebo-Experimenten als auch in Therapien der Komplementär- und Alternativmedizin zeigen konnte [60-67].

Endogene Opiatalkaloide: Morphin und seine funktionelle Rolle

In der Vergangenheit sind wir auf viele Studien gestoßen, die das Vorhandensein von Morphin und seiner Stoffwechselprodukte und Vorstufen bei Tieren, einschließlich Wirbellosen, belegen, was stark darauf hindeutet, dass dieser chemische Botenstoff von Tieren hergestellt werden kann [68,69]. Erst kürzlich sind weitere Studien erschienen, die belegen, dass auch Wirbeltier-Zellen und sogar menschliches Gewebe die Fähigkeit haben, Morphin herzustellen [69-71].

In der Diskussion um die möglichen Funktionsweisen von endogenen Opiaten werden wir von Wissen geleitet, das in zahlreichen Studien über pharmakologische Reaktionen auf die Darreichung von exogenem Morphin und ähnlichen Substanzen gewonnen wurde. Ein für exogene Opiatverbindungen anscheinend charakteristisches Kennzeichen – beispielhaft veranschaulicht durch ihre bekannten anti-nozizeptiven Wirkungen – ist, dass sie Reaktionsschwellen unter einer Vielzahl von physiologischen und pathologischen Umständen absenken bzw. herunterregulieren (»Downregulation«). Man kann folg-

lich mit gutem Grund vermuten, dass endogene Opiate auf ähnliche Weise reagieren können, wann immer die Situation es erfordert.

Das Vorhandensein von endogenem Opiatalkaloid (das heißt Morphin) im Blutkreislauf und von spezifischen Opiatrezeptoren – zum Beispiel dem μ_3 -Rezeptor – auf Immunozyten und anderen Zellen, was sowohl für Wirbellose als auch für Wirbeltiere inzwischen nachgewiesen wurde, befähigt diese Verbindungen offenbar, direkt an autoimmunregulatorischen Prozessen teilzunehmen [68]. Tatsächlich ist es so, dass einige Studien stimulierende Effekte von Morphin nachgewiesen haben, wobei wir allerdings zum Teil aufgezeigt haben, dass dies das Ergebnis eines »Rebounds« von der Inhibition sein könnte – dass also die Beobachtungszeitpunkte in den Studien nur die ursprüngliche »Downregulation« verpasst haben [72-74]. Man kann sagen, dass die opiatabhängigen bzw. spezifischen Vorgänge weitgehend inhibitorischer Art sind. Zusätzlich könnten die Opiate im Blutkreislauf zur Gesamtsumme der Übertragungswege und subsequenter Effekte beitragen, die von Signalmolekülen beeinflusst werden, welche das ZNS von verschiedenen Quellen, einschließlich des Immunsystems, erreichen.

Man kann auch noch einen anderen, indirekten Pfad für die Suppression von Immunprozessen durch Morphin postulieren, nämlich denjenigen über die HPA-Achse. In diesem Fall muss man sich das Endprodukt, die Immunsuppression, so vorstellen, dass von einem stimulierenden Signal parallel die endogene Opiatalkaloid-Synthese angefacht und vom Gehirn sodann Morphin bereitgestellt wird, welches an »Corticotropin-releasing Hormone« (CRH) produzierende Neuronen des Hypothalamus ankoppelt, der ersten Station auf dieser Achse. Dieses Konzept wird unterstützt vom immunozytochemischen Nachweis einer morphinartigen Verbindung im Hypothalamus von Ratten [75]. Allerdings ist Autoregulation eine recht komplexe Angelegenheit und verschiedene Feedbackschleifen spielen in den Prozess hinein. Insofern muss das spezifische Ergebnis dieser Morphin-HPA/CRH-Cortisol-Interaktion erst noch nachgewiesen beziehungsweise vielleicht für jedes untersuchte physiologische Setting bestimmt werden.

Es stellt sich nun die Frage, auf welche Weise und unter welchen Bedingungen die immunsuppressive Aktivität von endogenen Morphinen auf einen Weg gebracht wird, der als positiv

für den Organismus bewertet werden kann. Man kann mit gutem Grund vermuten, dass der Bedarf an einem zusätzlichen Kontrollsystem unter Bedingungen entsteht, die besondere Herausforderungen darstellen. Es scheint weitgehende Einigkeit darüber zu bestehen, dass ernste oder lebensbedrohliche Herausforderungen einen Alarmzustand schaffen, der durch die sofortige Ausschüttung von stimulierenden Botenmolekülen (Opioidpeptide und andere) in Gang gesetzt wird und währenddessen alle vorhandenen Energien auf die Bewältigung des Notfalls gerichtet werden [76]. Ein solcher Alarmzustand entspricht »Stress« bzw. der physiologischen Stressreaktion. Als ebenso relevant sollte man anerkennen, dass diese stimulierenden Signale gestoppt werden müssen, sobald sie nicht mehr benötigt werden, um den Organismus für eine nachfolgende Herausforderung wieder vorzubereiten. Ein endogener, morphinartiger Stoff wäre ein geeigneter Kandidat zur Bewältigung einer solchen Aufgabe.

Die Ergebnisse eines anderen Experiments, das auf die downregulatorische Kapazität von endogenem Morphin unter Stressbedingungen hinweist, verdienen Beachtung, da sie zuerst für Wirbellose berichtet wurden. Das experimentelle Design sah so aus, dass man den Mollusken »Mytilus« (Miesmuschel) stresserzeugenden Eingriffen (Elektroschocks, Unterbindung der Schalenbewegung) aussetzte [77]. Die unmittelbare Reaktion war die Aktivierung des Abwehrsystems des Tieres, was man anhand der konformativen Veränderungen in seinen Immunozyten feststellte und von der man annahm, dass sie durch die Ausschüttung von endogenen Opioidpeptiden und weiteren Molekülen herbeigeführt wurde. Nach 24 Stunden, als der Alarmzustand wieder abgeklungen war, beobachtete man dann, dass die Rückkehr der immunoaktiven Zellen in eine inaktivere Form mit einem zeitweiligen, aber signifikanten Anstieg im Opiatgehalt des Nervengewebes und der Hämolymphe einherging [78]. Die Struktur der Immunozyten, die man zu diesem Zeitpunkt beobachtete, ähnelte der von nicht-gestressten Tieren, denen exogenes Morphin verabreicht worden war. Zusammengefasst deuten die aus den angeführten Untersuchungen verschiedener traumatischer Situationen gewonnenen Erkenntnisse darauf hin, dass in der Hierarchie der verfügbaren downregulierenden Mechanismen Morphin als starkes Backup-System wirkt.

Dopamin-Opiat-Interaktion und -Autoregulation

Wenn wir die Rolle von biogenen Aminen bei der chemischen Signalübertragung untersuchen, beziehen wir uns oft auf Katecholamine als eine allgemeine Klasse. Neuere Studien haben die Aufmerksamkeit vor allem auf die Rolle von Dopamin in der Schmerzwahrnehmung sowie auf seine Rolle bei der Opiat-Analgesie gerichtet. Man weiß seit Langem, dass die primäre Wirkung der an die μ -Rezeptoren bindenden Opiate auf deren Fähigkeit zur Blockierung der Wiederaufnahme von Dopamin und damit der Verlängerung seiner Halbwertszeit im Blutkreislauf beruht [79]. Dieses ungebunden zirkulierende Dopamin kann sich frei an den Nucleus Accumbens und andere Hirnstrukturen binden, die oft als Belohnungszentren des Gehirns bezeichnet werden, worauf zum Beispiel das gut untersuchte Konzept der physiologischen Abhängigkeit beruht [42,79]. Diese Verbindung stellte das weithin akzeptierte Paradigma der vergangenen zwanzig Jahre dar, wobei neuere Erkenntnisse darauf hindeuten, dass das überschüssige Dopamin mehr bewirkt als nur Nebenprodukt einer opiat-induzierten Abhängigkeit zu sein; vielmehr hat es eine Schlüsselrolle als Vermittler in der eigentlichen Schmerzlinderung inne [80]. Tatsächlich belegen aktuelle Studien, dass, zusätzlich zum klassischen Pfad über die Dopamin-Wiederaufnahmehemmung, Dopamin selbst über endogene zelluläre Enzyme in Morphin umgewandelt werden kann [71,80]. Wir sehen uns also einem extrem robusten Signalsystem gegenüber, durch das endogenes Morphin über endogenes Dopamin synthetisiert werden kann, dessen Konzentration des Weiteren durch endogenes Morphin selbst beeinflusst und/oder moduliert werden kann – also ein Fall von Autoregulation oder endogenem Feedback [71,81,82].

Die spezifische Beteiligung von Katecholaminen beim Schmerz

Ein normaler, gesunder Herzmuskel reagiert auf jeglichen Anstieg des Sauerstoffbedarfs oder auf physiologischen Stress und seine Einwirkung auf den Körper mit einer signifikanten Erweiterung der koronaren Arterien; damit wird versucht, den durch zirkulierende Katecholamine verursachten Sauerstoffmangel

zu kompensieren, was zu stressinduziertem Herzrasen führen kann [42,83]. Dieser Effekt wird durch eine Reihe von endothelialen Vasodilatoren reguliert, die ihre gefäßerweiternde Wirkung über die Ausschüttung von NO ausüben [16,83]. Bei gesunden Individuen kommt es zu einem Gleichgewicht mit den antagonistischen gefäßverengenden alpha-adrenergen Systemen. Bei einem dysfunktionalen Blutgefäß hingegen kommt es zu einer erhöhten Katecholamin-induzierten Verengung, die wegen des beschädigten Endothels nicht ausgeglichen werden kann und damit im Ergebnis zu einer Gefäßverengung führt [83]. Das sich daraus ergebende NO-Defizit ist ein möglicher Regulator des Ischämie-Schmerzes über die Bildung freier Radikale [84]. In der Tat ist es so, dass die Fehlregulierung dieses Systems möglicherweise zu schmerzloser Ischämie wegen autonomer Dysfunktion bei Diabetikern beiträgt [16]. Wie zuvor schon angemerkt, erfordert die komplexe Pathophysiologie bei myokardialer Ischämie und ihre Beziehung zum Schmerz allerdings weitere Untersuchungen. Rein mechanistische Ansätze neigen dazu, die notwendigen Informationen auf einzelne Moleküle und funktionale Ketten zu reduzieren, ohne dabei die (un)zusammenhängenden Fakten in ein größeres Bild einzufügen; dies führt letztlich dazu, dass klinische Ergebnisse und physiologische Messungen oft voneinander abweichen.

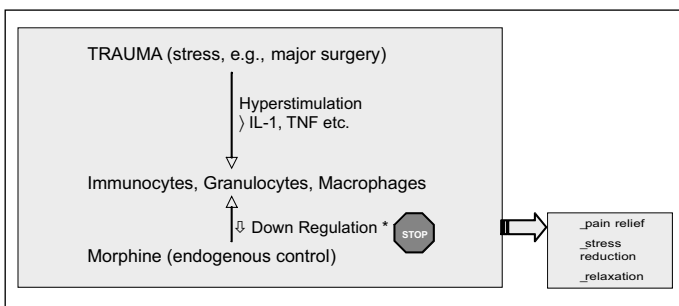
Eine ähnliche Interaktion von Katecholamin und NO scheint beim neuropathischen Schmerz aufzutreten, dessen genaue Ätiologie noch weitgehend ungeklärt ist. Man nimmt an, dass er das Ergebnis von metabolischen, ischämischen, erblichen, kompressiven, traumatischen oder Infektions-/Immunereignissen – also Entzündungen – ist [85,86]. Ausgangspunkt ist meist eine Nervenirritation oder neuronale Schädigung. Typischerweise weisen Patientinnen und Patienten Parästhesien und Defizite bei der Sinneswahrnehmung sowie außerordentliche Schmerzen auf. Es wird vermutet, dass das Ergebnis dieses resultierenden Schmerzes von der NO-medierten Vasodilatationsreaktion als Teil der Immunreaktion im geschädigten Neuron mit beeinflusst wird [16,86]. In einigen Fällen wird der Schmerz offenbar durch die Bindung zirkulierender Katecholamine (hier: NE) aus dem sympathischen Nervensystem hervorgerufen oder wesentlich modifiziert [42,85,86]. Die Vermutung ist, dass beschädigte sympathische Neuronen zunehmend sensitiv für NE aus den postganglionär-sympathischen Nerven-

endigungen werden. Darüber hinaus werden auch Zellkörper innerhalb des dorsalen (sensiblen) Wurzelganglions hypersensitiv gegenüber NE. Stress, als eine weitere Quelle erhöhter NE-Spiegel, kann so ebenfalls schmerzverstärkend wirken (siehe unten). Eine Hypersensitivität innerhalb des Grenzstrangs ist sowohl die Grundlage (Ursache, ggf. Konsequenz) des entsprechenden Schmerzes als auch die Grundlage der Therapie durch die Blockierung der sympathischen Ganglien. Neben der medikamentösen oder interventionellen Behandlung von außen sind aber gerade auch endogene, autoregulative Mechanismen von Bedeutung, insbesondere solche, die über die Freisetzung bzw. Erhöhung konstitutiver NO-Spiegel arbeiten, da NO auf physiologischer Ebene die NE-Wirkung und -Freisetzung antagonisiert. Interessanterweise können gerade die Entspannungsverfahren – zum Beispiel als Teil eines professionellen Stressmanagements eingesetzt – nachweislich die cNOS-NO-Konzentrationen erhöhen (siehe unten). Zusammengenommen skizzieren die genannten Beispiele einige der anerkannten Interaktionen zwischen zirkulierenden Katecholaminen, NO und dem durch sie beeinflussten Schmerz [16,86].

Unsere Schlussfolgerung besteht aus zwei Teilen: Wir haben gezeigt, dass die Schmerzregulierung von einem fein abgestimmten Wechselspiel zwischen Katecholamin-Molekülen und darüber hinaus von der Ausschüttung von NO beeinflusst wird. Weiterhin glauben wir, dass schmerzhafte Reize eine Reihe homöostatischer Kontrollmechanismen einleiten, die als Antwort auf den Reiz dienen, und von denen es den Anschein hat, dass sie von einem Regulierungssystem beeinflusst werden, in dem NO als ein wichtiger autoregulativer Neurotransmitter und als ein lokal wirkendes Hormon auftritt. In Abhängigkeit von der vorübergehenden Gefäßverengung und Depolarisation der Membran (Katecholamin-/NE-Effekt) wird die Gefäßerweiterung von dem NO beeinflusst, das aus den vasodilatatorischen Nerven freigesetzt wird und welches die Guanylatzyklase in der glatten Muskulatur aktiviert und zyklisches GMP (cGMP) produziert. Während dieser Phase sind NO und NE gleichzeitig vorhanden. Aufgrund der Charakteristik von NO beeinflusst bzw. bedingt NE nicht länger die Gefäßverengung; stattdessen aktiviert NO, wie beschrieben, die Guanylatzyklase, was schließlich Gefäßerweiterung und Entspannung bei einem depolarisierten Membranzustand erzeugt. Folglich üben diese beiden Haupt-

funktionen der Gefäß-Homöostase ihre jeweiligen Wirkungsweisen über NO als Effektor aus. Weiterhin ist interessant, dass bei der Synthese von Morphin in tierischem Gewebe Dopamin vor Morphin kommt, was eine starke Stimulation (Dopamin) gefolgt von einer belohnenden Beruhigung (Morphin) möglich macht (Abbildung 1). Dieser Effekt ähnelt der beschriebenen NE-NO-Interaktion, denn auch Morphin ist ein Stimulator der konstitutiven NO-Freisetzung.

Abbildung 1: Autoimmunregulation



Aktuelle therapeutische Ansätze zur Schmerz- und Stresslinderung

Das moderne Stresskonzept beruht auf den Arbeiten von Hans Selye aus dem letzten Jahrhundert [6,87]. In diesem Sinne wird Stress heute definiert als ein Oberbegriff, der alle Auswirkungen psychosozialer und Umweltfaktoren (»Stressoren«) auf die physische und/oder psychische Gesundheit oder das Wohlbefinden umfasst [6,88]. Man kann zwischen Stressoren und Stressreaktionen unterscheiden [6]. Stressoren lösen Stressreaktionen aus, die aus physiologischen, verhaltensbezogenen und/oder psychologischen Anpassungen bestehen. Diese wiederum zielen darauf ab, die Chancen – eines Individuums oder eines Organismus – zu erhöhen, herausfordernde Situationen (die Stresssituation) zu bewältigen und damit das Überleben zu sichern. Biologisch betrachtet ist Stress selbst neutral, aber seine Folgen können ebenso positiv wie negativ sein, in Abhängigkeit von individuellen Bedingungen oder der spezifischen, konkreten Situation [1,6,89-91].

Das Phänomen des Stresses enthält eine wichtige evolutionäre Eigenschaft: Das Überleben und die Weitergabe genetischer Informationen müssen geschützt werden, auch wenn dafür ein biologischer Preis bezahlt werden muss. Dies ist das übergeordnete Ziel des Stressreaktionsmechanismus, die sofortige Anpassung (und damit das Überleben) in Zeiten von Herausforderungen oder eben ›Stress‹ zu ermöglichen. Dadurch wird die dynamische Balance von körperlichen und psychischen Prozessen in einem bestimmten Bereich (Homöostase) gehalten, obwohl im Laufe der Zeit dieses zur ›Abnutzung‹ und zum Auftreten oder gar zur Akkumulation von biologischem ›Müll‹, sogenannter allostatischer Last, führt. Die allostatische Last kann zu Erkrankungen führen, auch wenn die sofortige Anpassung über die Stressreaktionsmechanismen zunächst erfolgreich war. Als Beispiel ließe sich etwa der krankhafte arterielle Bluthochdruck (Hypertonie) anführen: Das ursprüngliche oder unmittelbare Ziel, bei Bedarf flucht- oder kampfbereit zu sein, wird zum Beispiel durch eine Erhöhung des sympathischen Tonus erreicht oder, genauer gesagt, durch einen erhöhten Puls und Blutdruck, das heißt durch eine verbesserte Durchblutung zum Beispiel von Gehirn und Muskulatur in akuten Alarmsituationen (Stress). Allerdings kann im Laufe der Zeit dieser ursprünglich hilfreiche Zustand chronisch und damit schädlich, krankhaft werden [7]. Die physiologische Stressreaktion oder Stressantwort wird daher mitunter auch als allostatische Antwort bezeichnet [5,7].

Im Allgemeinen scheint, dass kurzer oder adäquater Stress die Leistung und die biologische Kompetenz erhöht: Die kardiovaskulären Funktionen werden zusammen mit dem Immunsystem stimuliert und die aufgabenspezifische Wachsamkeit oder neurale Aktivität können ebenso verbessert sein [1,5,7]. Andererseits kann permanenter und chronischer oder massiver Stress, das heißt inadäquater Stress, das Potenzial des guten Stresses in sein Gegenteil verkehren [1,3,7,10,92].

Stressbedingte kardiovaskuläre Erkrankungen

Es existiert eine Vielzahl potenzieller Typen von Stressoren. Dabei scheinen allerdings psychische oder psychosoziale Stressoren in besonderem Maße dazu imstande zu sein, starke Re-

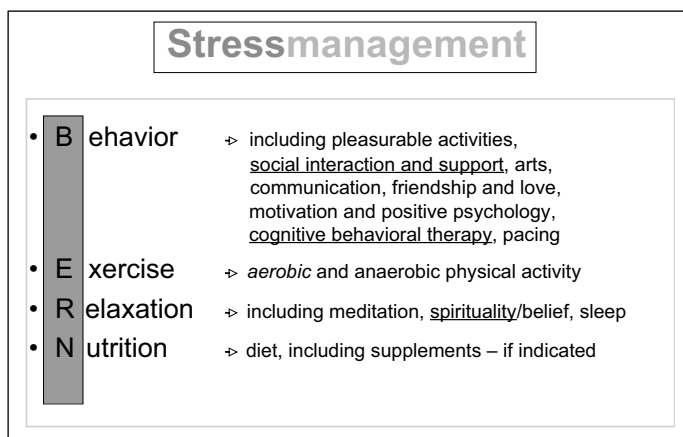
aktionen im kardiovaskulären System hervorzurufen [93,94]. Diese Reaktionen können manchmal unvorteilhaft sein: Myokardiale Ischämie, Herzrhythmusstörungen, Arteriosklerose und Koronarthrombosen oder Rupturen arteriosklerotischer Plaques sind alles akute Vorfälle, die mit psychischem Stress zusammenhängen können, und sie stellen eindeutig eine unmittelbare Bedrohung für den gestressten Organismus und seine Überlebenschancen dar [3,7,97]. Dieser Typ von Stress begünstigt auch Proinflammation, ein Zustand, der heute als gemeinsamer Nenner oder zugrundeliegende Ursache für viele Krankheitsbilder, einschließlich kardiovaskulärer, betrachtet wird [3,10,95]. Folglich steht psychischer Stress in enger Verbindung mit der (pro)inflammatorischen Bildung von Arteriosklerose und darauf beruhenden Erkrankungen der Koronararterien [7,96-102]. Insbesondere das vaskuläre Endothel, die innere Schicht der Gefäße, scheint anfällig für Stress zu sein und ist ein kritischer Ausgangspunkt für sich verschlimmernde oder pathophysiologische kardiovaskuläre Zustände, die mit Stress in Verbindung stehen [3,7,10,95,103-106]. Andererseits bildet z.B. soziale Unterstützung eindeutig einen Puffer gegen die schädlichen Effekte von Stress [11,107]. Aber eine labile oder unausgeglichene soziale Umwelt erhöht dagegen wieder das stressbezogene Risiko für negative kardiovaskuläre Ereignisse [104]. Aus diesem Grund werden wir soziale Unterstützung und andere nicht-pharmazeutische Aspekte des »Stressmanagements« im Folgenden genauer betrachten.

Nicht-pharmazeutische Ansätze zur Stressbewältigung: Stressmanagement

Es existieren viele wirksame pharmazeutische Ansätze zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, also Pharmakotherapie. Manche sind ihrem Wesen nach spezifisch, aber eine wachsende Zahl insbesondere von präventiv ausgerichteten Strategien beruht auf allgemeineren oder nicht-spezifischen Therapieeffekten. So wurde zum Beispiel der Ansatz, die Blutfette medikamentös zu Zwecken der Prävention und/oder der Gesundheitsförderung zu senken, ebenso wie pharmakologische Bemühungen, proinflammatorische Zustände und Entzündungen auch von Gefäß- und/oder Nervenzellen auf mole-

kularer Ebene vorbeugend entgegenzuwirken, überaus beliebt in der Medizin, etwa in der Kardiologie, und sie werden nun zunehmend als Ansätze einer primär präventiven medikamentösen Therapie angewendet: Man interveniert, bevor eine bestimmte Krankheit sich manifestiert [5,7,10,108]. Grundlage ist dabei beispielsweise die Erkenntnis, dass proinflammatorische (das heißt pro-entzündliche) Zustände als unspezifische Basis (als »gemeinsamer Nenner«, siehe oben) vielen unterschiedlichen Erkrankungen zugrunde liegen [10]. Stress reduzierende Strategien können zusätzlich angewendet werden und neben der pharmazeutischen sympathischen Lyse – zum Beispiel mithilfe des Einsatzes von Betablockern – ist es vor allem der Bereich der nicht-pharmazeutischen Maßnahmen, wie Stressabbau oder Stressbewältigung, der in den letzten Jahren verstärkt Anerkennung gefunden hat und heute im Allgemeinen unter dem Begriff Stressmanagement zusammengefasst wird (Abbildung 2).

Abbildung 2: Stressmanagement



Techniken des Stressmanagements bestehen aus verschiedenen, vornehmlich nicht-pharmazeutischen Elementen und umfassen in der Regel kognitiv-behaviorale Therapien, Entspannungstechniken, Physiotherapie bzw. Bewegung und Ausgleichsübungen, Ernährung, soziale Unterstützung und sogar Spiritualität (Abbildung 2). Selbstfürsorge und Ressourcenorientierung, das heißt Salutogenese, sind die zugrunde liegenden Konzepte [6]. Dieser Therapieansatz wird manchmal auch

als Geist/Körper- (Mind/Body-) oder integrative Medizin bezeichnet [6,109]. Folglich zielt die Geist/Körper-Medizin darauf ab, innere Ressourcen zu aktivieren und so individuelle körperliche und psychische Fähigkeiten für eine bessere Gesundheit einzubeziehen, wobei wir unsere eigenen endogenen Potenziale (»Selbsteilungspotenziale«, Eigenkompetenzen) verwenden, die biologisch in unserem Geist und Körper verankert sind: als primäre, direkt verfügbare therapeutische Werkzeuge (vgl. Autoregulation). Professionell ausgebildete Mind-Body-Trainerinnen und -Trainer oder Gesundheitscoaches können uns auf diesem Weg evtl. unterstützen [6,109].

Stressmanagementtechniken konzentrieren sich auf gesunde Verhaltensweisen oder positive kognitive Muster und sie befördern auf physiologischem Wege dynamische Gleichgewichtszustände, das heißt, sie helfen, einen Zustand der Homöostase durch ausgleichende Verhaltensweisen wiederherzustellen oder aufrechtzuerhalten [11,107,110,111]. Folglich ist Stressmanagement im salutogenetischen Paradigma und der »positiven Psychologie« begründet [7,60,61,65,66,110]. Man hat inzwischen nachgewiesen, dass professionelle Stressmanagementtechniken zu einem gesünderen Lebensstil führen und einen entscheidend positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre System und die kardiovaskuläre Gesundheit haben [11,110-116]. In Deutschland werden solche Techniken heute an potenzielle Trainerinnen und Trainer sowie an Studierende in entsprechenden Seminaren und verschiedenen akademischen Institutionen vermittelt, zum Beispiel in der Klinik für Integrative Medizin an der Universität Duisburg-Essen (im Essener Knappschafts-Krankenhaus) oder im Studiengang der Integrativen Gesundheitsförderung an der Hochschule Coburg.

Entspannungstechniken

Entspannungstechniken stellen einen entscheidenden Teil des Stressmanagements dar. Darüber hinaus betrachten einige Autorinnen und Autoren Entspannung sogar als die Grundlage und das übergreifende Prinzip von Stressabbau und -bewältigung überhaupt. Diese Techniken erwiesen sich beispielsweise als hilfreich bei der Therapie und der Prävention von Hypertonie, endothelialer Dysfunktion und Arteriosklerose, drei der

Hauptursachen von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [3,7,10,11,107,110]. Der zugrunde liegende Schutzmechanismus scheint sowohl mit dem Potenzial von Entspannungstechniken zur Verringerung der sympathischen (Hyper-)Reaktivität als auch mit einem Anstieg des konstitutiven NO-Niveaus zu tun zu haben [3,64,110,117-121]. Dieses Vermögen von Entspannungstechniken, also die Fähigkeit, Stress auf der physiologischen Ebene entgegenzuwirken, hat man als »Entspannungsantwort« bezeichnet, eine physiologische Reaktion, die der Stressreaktion direkt gegenübersteht [11,64,122,123]. Entspannungstechniken könnte man folglich als Entspannungsantworttechniken bezeichnen [11]. Entspannungsantworttechniken wurden bereits erfolgreich auf einen großen Bereich von kardiovaskulären Erkrankungen angewendet, etwa bei Herzinfarkt-Patientinnen und -Patienten: Durch die Verwendung von Entspannungsantworttechniken bei diesen Personen konnte man positive Kurz- und Langzeitergebnisse erzielen [11,107,124-126]. Außerdem sind Entspannungsantworttechniken hilfreich bei einer Vielzahl weiterer Krankheitsbilder, nicht nur bei kardiovaskulären, sondern auch bei anderen Erkrankungen, die oft mit Stress in Verbindung gebracht werden [11,14,60,127,128]. Diese Techniken spielen inzwischen eine entscheidende Rolle in vielen medizinischen Situationen, in denen sie z.B. zur Behandlung von kardiovaskulären, neurologischen und Immunerkrankungen verwendet werden, Erkrankungen also, die oft eine nachweislich hohe Korrelation mit Stress aufweisen [1,5,7].

Schlussfolgerungen

Die mit Schmerz verbundenen Stressreaktionen stellen eine Gruppe von gemeinsamen physiologischen und molekularen Pfaden dar, die – im Sinne einer gemeinsamen, effektorischen Endstrecke – in Situationen aktiviert werden, die auch eine Verhaltensanpassung erfordern. Diese physiologischen Veränderungen spielen bei schmerzbezogenen Krankheitsprozessen ebenso eine Rolle wie bei der Entspannungsantwort. Die Entspannungsantwort definiert sich über eine Vielzahl von integrierten physiologischen Mechanismen und Anpassungen, die uniform in Gang gesetzt werden, wenn eine Person repetitiven geistigen oder körperlichen Tätigkeiten nachgeht und

dabei auf passive Weise alle ablenkenden Gedanken ignoriert. Man hat nachgewiesen, dass derartige Methoden, wie Hypnose, Meditation, autogenes Training oder schlicht das Hören geeigneter Musiksequenzen, auch die Schmerzwahrnehmung verändern. Darüber hinaus kommt es auch zu physiologischen Veränderungen, einschließlich einer Verringerung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlendioxidelimination (also einer Verlangsamung des Stoffwechsels), einem verlangsamten Puls und einer Senkung des arteriellen Blutdrucks und der Atemfrequenz. Diese Effekte werden in erster Linie von den Katecholamin-Interaktionen mit endogenen Opioiden und Opiaten und der daran gekoppelten konstitutiven NO-Abgabe beeinflusst.

Wir nehmen an, dass die angeborene Fähigkeit der Entspannung mit der angekoppelten Veränderung des Schmerzempfindens als Schutzmechanismus gegen übermäßigen Schmerz fungiert, indem sie den potenziell schädlichen Wirkungen des Schmerzes und dem mit ihm verbundenen Stress entgegenwirkt. Weiterhin bekräftigen diese Ergebnisse die postulierte Verbindung zwischen Katecholaminen, NO und Schmerz, da die Entspannungsantwort genau über diese Moleküle ihre Wirkungen entfaltet. Zusätzlich hat man nachgewiesen, dass die neurale Sensitivität für NE im Zustand des chronischen Schmerzes physiologisch verringert wird. Interessanterweise verringert auch die Entspannungsantwort die sympathische Reaktivität und die dabei beteiligten autoregulatorischen Moleküle sind genau dieselben, also NO, endogenes Morphin und die Endocannabinoide. In der Tat ist es so, dass das konstitutive NO, wie beschrieben, der NE-(Patho-)Physiologie entgegenwirkt. Weiterhin sind die Serotonin- und Dopaminniveaus durch die Anwendung von Entspannungstechniken ebenfalls beeinflusst. Damit wird verständlich, dass die Entspannungsantwort bei der Schmerzlinderung eine Rolle spielt und dass dieser Effekt auf entscheidende Weise von Katecholaminen und NO bedingt wird. Dies ist in besonderem Maße von Bedeutung, da ein Schmerzreiz möglicherweise auch auf emotionalen Qualitäten beruhen kann, an denen die limbischen Strukturen in Verbindung mit dem zentralnervösen Belohnungssystem beteiligt sind. Dieses System schließt in besonderer Weise zum Beispiel dopaminerge und morphinerge Übertragungswege ein, die ihrerseits einen großen Einfluss auf unser emotionales Erleben und unsere Motivation haben und damit folglich un-

mittelbar auch unser Verhalten modifizieren können: von den Molekülen zum Verhalten – und umgekehrt.

Zusammengenommen sind Stress und Trauma sowohl auf der phänomenologischen als auch auf der physiologischen Ebene mit Schmerz, das heißt Schmerzempfinden, verwoben. Eine Schmerzlinderung wird allerdings ebenso durch nicht-pharmazeutische Therapieansätze wie etwa durch das Herbeiführen einer Entspannungsantwort ermöglicht, ein Prozess, der die Stressreduktion unterstützt und möglicherweise die negativen psychischen und physiologischen Effekte von Stress verringert. Diese verhaltensbezogenen Ansätze haben einen entscheidenden Einfluss auf molekulare autoregulatorische Mechanismen, was uns zur Annahme eines biopsychosoziomolekularen Modells der Autoregulation führt, das Stress- und Schmerzverarbeitung mit umfasst. Folglich kann man Moleküle und Verhalten als zwei Seiten derselben Medaille von Schmerz- und Stresslinderung betrachten. Letztlich sind es zukünftige Forschungsarbeiten, die die theoretischen und grundlegenden Forschungskonzepte, die wir hier vorgestellt haben, in Klinik und Praxis belegen müssen. Und letzten Endes sind es die Patientinnen und Patienten, also die Menschen mit ihren individuellen Erfahrungen und Lebenswegen, die über das Schicksal dieser Ideen entscheiden werden.

Literatur

1. Esch, T. et al. (2002): »The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders«. *Neuroendocrinology Letters* 23, S. 199-208.
2. Stefano, G. B./Fricchione, G. L. (1995): »The biology of deception: The evolution of cognitive coping as a denial-like process«. *Med Hypotheses* 44, S. 311-314.
3. Esch, T. et al. (2002): »Stress-related diseases: A potential role for nitric oxide«. *Medical Science Monitor* 8, S. 103-118.
4. Stefano, G. B./Fricchione, G. L. (1995): »The biology of deception: Emotion and morphine«. *Med Hypothese*, S. 51-54.
5. Esch, T./Stefano, G. B. (2002): »An overview of stress and its impact in immunological diseases«. *Modern Aspects of Immunobiology* 2, S. 187-192.

6. Esch, T. (2002): »Health in stress: Change in the stress concept and its significance for prevention, health and life style«. *Gesundheitswesen* 64, S. 73-81.
7. Esch, T. et al. (2002): »Stress in cardiovascular diseases«. *Medical Science Monitor* 8, S. RA93-101.
8. Jones, F./Bright, J. (2001): *Stress: Myth, Theory and Research*, Harlow: Prentice Hall.
9. Stefano, G. B./Fricchione, G. L./Slingsby, B. T. (2001): »Is stress stress?«. *Placebo* 3, S. 101-110.
10. Esch, T./Stefano, G. B. (2002): »Proinflammation: A common denominator or initiator of different pathophysiological disease processes«. *Medical Science Monitor* 8, S. 1-9.
11. Esch, T./Fricchione, G. L./Stefano, G. B. (2003): »The therapeutic use of the relaxation response in stress-related diseases«. *Medical Science Monitor* 9, S. RA23-34.
12. Stefano, G. B. et al. (2003): »Endocannabinoids as autoregulatory signaling molecules: Coupling to nitric oxide and a possible association with the relaxation response«. *Medical Science Monitor* 9, S. RA63-75.
13. Stefano, G. B. et al. (2005): »Pain, immunity, opiate and opioid compounds and health«. *Medical Science Monitor* 11, S. MS47-53.
14. Stefano, G. B. et al. (Hg.) (2005): *The Stress Response: Always good and when it is bad*. New York, Medical Science International.
15. Stefano, G. B./Esch, T. (2005): »Integrative medical therapy: examination of meditation's therapeutic and global medicinal outcomes via nitric oxide« (review). *Int J Mol Med*. 16, S. 621-630.
16. Zochodne, D. W./Levy, D. (2005): »Nitric oxide in damage, disease and repair of the peripheral nervous system«. *Cell Mol Biol* 51, S. 255-267.
17. Sarkela, T. M. et al. (2001): »The modulation of oxygen radical production by nitric oxide in mitochondria«. *Journal of Biological Chemistry* 276, S. 6945-6949.
18. De la Torre, J. C./Stefano, G. B. (2000): »Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: The role of constitutive nitric oxide«. *Brain Res. Rev.* 34, S. 119-136.
19. Cadet, P. et al. (2003): »Cyclic exercise induces anti-inflammatory signal molecule increases in the plasma of Parkinson's patients«. *Int J Mol Med*. 12, S. 485-492.

20. Cannon, W. B. (1941): »The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions«. *Am J Physiol* 33, S. 356-372.
21. Cannon, W. B. (1915): *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement*, New York: Appleton and Company.
22. Sterling, P./Eyer, J. (1998): »Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology«. In: S. Fisher/J. Reason (Hg.): *Handbook of Life, Stress, Cognition, and Health*, New York: John Wiley & Sons Ltd., S. 629-649.
23. McEwen, B. S. (1998): »Protective and damaging effects of stress mediation«. *New Eng. J. Med.* 338, S. 171-179.
24. Negrao, A. B. et al. (2000): »Individual reactivity and physiology of the stress response«. *Biomed. Pharmacother.* 54, S. 122-128.
25. McCarty, R./Gold, P. E. (1996): »Catecholamines, stress, and disease: a psychobiological perspective«. *Psychosom. Med.* 58, S. 590-597.
26. Brotto, L. A./Gorzalka, B. B./LaMarre, A. K. (2001): »Melatonin protects against the effects of chronic stress on sexual behaviour in male rats«. *Neuroreport* 12, S. 3465-3469.
27. Stefano, G. B. (2000): »Endocannabinoid immune and vascular signaling«. *Acta Pharmacologica Sinica* 21, S. 1071-1081.
28. Pryor, S. C. et al. (2005): »Endogenous morphine: opening new doors for the treatment of pain and addiction«. *Expert. Opin. Biol Ther.* 5, S. 893-906.
29. Zhu, W. et al. (2004): »Presence of morphine in rat amygdala: Evidence for the μ_3 opiate receptor subtype via nitric oxide release in limbic structures«. *Med. Sci. Monit.* 10, S. BR433-439.
30. Joseph, J. T./Cardozo, D. L. (2004): *Functional Neuroanatomy: An interactive text and manual*, New York: Wiley-Liss.
31. Smith, C. M. (2002): *Elements of Molecular Neurobiology*, New York: Wiley-Liss.
32. Stefano, G. B. et al. (1998): »Antagonist of LPS and IFN-g induction of iNOS in human saphenous vein endothelium by morphine and anandamide by nitric oxide inhibition of adenylate cyclase«. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 31, S. 813-820.

33. Stefano, G. B./Salzet, M./Bilfinger, T. V. (1998): »Long-term exposure of human blood vessels to HIV gp120, morphine and anandamide increases endothelial adhesion of monocytes: Uncoupling of Nitric Oxide«. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 31, S. 862-868.
34. Stefano, G. B./Salzet, B./Salzet, M. (1997): »Identification and characterization of the leech CNS cannabinoid receptor: Coupling to nitric oxide release«. *Brain Res.* 753, S. 219-224.
35. Stefano, G. B. et al. (2002): »Endogenous morphine«. *Trends in Neurosciences* 9, S. 436-442.
36. Narita, M. et al. (2006): »Chronic Pain Induces Anxiety with Concomitant Changes in Opioidergic Function in the Amygdala.« *Neuropsychopharmacology* 31, S. 739-775.
37. Stefano, G. B. (2000): »Endocannabinoid immune and vascular signaling«. *Acta Pharmacologica Sinica* 21, S. 1071-1081.
38. Essick, G. et al. (2004): »Site-dependent and subject-related variations in perioral thermal sensitivity«. *Somatosens. Mot. Res* 21, S. 159-175.
39. Bostock, H. et al. (2005): »Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients«. *Brain* 128, S. 2154-2163.
40. Jambrik, Z. et al. (2005): »Modulation of pain-induced endothelial dysfunction by hypnotisability«. *Pain* 116, S. 181-186.
41. Wu, W. P. et al. (2004): »A nitric oxide (NO)-releasing derivative of gabapentin, NCX 8001, alleviates neuropathic pain-like behavior after spinal cord and peripheral nerve injury«. *Br. J Pharmacol.* 141, S. 65-74.
42. Guyton, A. C./Hall, J. E. (2000). *Textbook of Medical Physiology*, Philadelphia: W. B. Saunders Co.
43. Thomas, A./Woolsey, J. H./Mokhtar, H. G. (2002): *The Brain Atlas*, New York: Wiley.
44. Joseph, J. T./Cardozo, D. L. (2004): *Functional Neuroanatomy: An interactive text and manual*, New York: Wiley-Liss.
45. Stefano, G. B. et al. (2003) »Endocannabinoids as autoregulatory signaling molecules: Coupling to nitric oxide and a possible association with the relaxation response«. *Medical Science Monitor* 9, S. RA63-75.

46. Esch, T. (2005): »Endocannabinoid signaling in stress, medicine and wellness«. *Medical Science Monitor* 11, S. ED3-5.
47. Esch, T./Michalsen, A./Stefano, G. B. (2006): »Endocannabinoids as molecular instruments of health promotion«. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*.
48. Stefano G. B. et al. (1997): »Morphine and anandamide stimulated nitric oxide production inhibits presynaptic dopamine release«. *Brain Res* 763, S. 63-68.
49. Deutsch, D. G. et al. (1997): »Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney«. *Journal of Clinical Investigation* 100, S. 1538-1546.
50. Stefano, G. B. (1982): »Comparative aspects of opioid-dopamine interaction«. *Cell Mol Neurobiol* 2, S. 167-178.
51. Stefano, G. B. (1989): »Role of opioid neuropeptides in immunoregulation«. *Prog Neurobiol* 33, S. 149-159.
52. Stefano G. B. et al. (1996): »Opioid and opiate immunoregulatory processes«. *Crit Rev in Immunol* 16, S. 109-144.
53. Magazine, H. I. et al. (1996): »Morphine-induced conformational changes in human monocytes, granulocytes, and endothelial cells and in invertebrate immunocytes and microglia are mediated by nitric oxide«. *J Immunol* 156, S. 4845-4850.
54. Deutsch, D. G./Chin, S. A. (1993): »Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist«. *Biochem Pharmacol* 46, S. 791-796.
55. Deutsch, D. G. et al. (1997): »Methyl arachidonyl flourophosphonate: A potent irreversible inhibitor of anandamide amidase«. *Biochem Pharmacol* 53 S. 255-260.
56. Omeir, R. L. et al. (1995): »Arachidonoyl ethanolamide-[1,2-14C] as a substrate for anandamide amidase«. *Life Sci* 56, S. 1999-2005.
57. Stefano, G. B. et al. (1996): »Opioid and opiate immunoregulatory processes«. *Crit Rev in Immunol* 16, S. 109-144.
58. Stefano, G. B./Salzet, M. (1999): »Invertebrate opioid precursors: evolutionary conservation and the significance of enzymatic processing«. *Int Rev Cytol* 187, S. 261-286.
59. Stefano, G. B./Salzet, B./Fricchione, G. L. (1998): »Enkefytin and opioid peptide association in invertebrates and vertebrates: immune activation and pain«. *Immunol Today* 19, S. 265-268.

60. Esch, T. (2004): »Commonalities in the central nervous system's involvement with complementary medical therapies: Limbic morphinergic processes«. *Medical Science Monitor* 10, S. MS6-17.
61. Esch, T./Stefano, G. B. (2005): »The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications«. *Neuroendocrinology Letters* 25, S. 235-251.
62. Slingsby B. T./Stefano G. B. (2000): »Placebo: Harnessing the power within«. *Modern Aspects of Immunobiology* 1, S. 144-146.
63. Slingsby, B. T./Stefano, G. B. (2001): »The active ingredients in the sugar pill: Trust and belief«. *Placebo* 2, S. 33-38.
64. Stefano, G. B. et al. (2001): »The placebo effect and relaxation response: Neural processes and their coupling to constitutive nitric oxide«. *Brain Research: Brain Research Reviews* 35, S. 1-19.
65. Esch, T./Stefano, G. B. (2005): »The neurobiology of love«. *Neuroendocrinology Letters* 26, S. 175-192.
66. Esch T./Stefano, G. B. (2005): »Love promotes health«. *Neuroendocrinology Letters* 26, S. 264-267.
67. Esch, T./Kim, J. W./Stefano, G. B. (2006): »Neurobiological implications of eating healthy«. *Neuroendocrinology Letters* 27.
68. Stefano, G. B. et al. (2000): »Endogenous morphine«. *Trends in Neurosciences* 9, S. 436-442.
69. Zhu, W. et al (2003): »Presence of reticuline in rat brain: A pathway for morphine biosynthesis«. *Mol Brain Res* 117, S. 83-90.
70. Poeaknapo, C. et al (2004): »Endogenous formation of morphine in human cells«. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 101, S. 14091-14096.
71. Zhu, W. (2005): »Human white blood cells synthesize morphine: CYP2D6 modulation«. *J Immunol* 175, S. 7357-7362.
72. Magazine, H. I. et al. (2000): »Rebound from nitric oxide inhibition triggers enhanced monocyte activation and chemotaxis«. *J Immunol* 165, S. 102-107.
73. Stefano, G. B./Salzet, M./Bilfinger, T. V. (1998): »Long-term exposure of human blood vessels to HIV gp120, morphine and anandamide increases endothelial adhesion of mono-

- cytes: Uncoupling of Nitric Oxide«. *J Cardiovasc Pharmacol* 31, S. 862-868.
74. Stefano, G. B. et al. (1998): »Macrophage behavior associated with acute and chronic exposure to HIV GP120, morphine and anandamide: endothelial implications«. *Int J Cardiol* 64, S. S3-S13.
 75. Bianchi, E./Guarna, M./Tagliamonte, A. (1994): »Immunocytochemical localization of endogenous codeine and morphine«. *Adv Neuroimmunol* 4, S. 83-92.
 76. Stefano, G. B. et al. (2002): »The blueprint for stress can be found in invertebrates«. *Neuroendocrinology Letters* 23, S. 85-93.
 77. Stefano, G. B. et al. (1990): »Neuroimmunoregulatory-like mechanism responding to electrical shock in the marine bivalve *Mytilus edulis*«. *Brain Behav Immun* 4, S. 323-329.
 78. Bilfinger, T. V./Stefano, G. B. (1993): »Evidence of immunocyte stimulatory molecules(s) in plasma of patients undergoing cardiopulmonary bypass«. *J Cardiovasc Surg* 34, S. 129-133.
 79. Reisine, T./Pasternak, G. W. (1996): »Opioid analgesics and antagonists«. In: J. G. Hardman/L. E. Limbird (Hg.): *The pharmacological basis of therapeutics*, New York: McGraw Hill, S. 521-556.
 80. Hnasko, T. S./Sotak, B. N./Palmiter, R. D. (2005): »Morphine reward in dopamine-deficient mice«. *Nature* 438, S. 854-857.
 81. Zhu, et al. (2005): »Tyrosine and tyramine increase endogenous ganglionic morphine and dopamine levels in vitro and in vivo: CYP2D6 and tyrosine hydroxylase modulation demonstrates a dopamine coupling«. *Medical Science Monitor* 11, S. BR397-404.
 82. Stefano, G. B. et al. (1981): »Opioid inhibition of dopamine release from nervous tissue of *Mytilus edulis* and *Octopus bimaculatus*«. *Science* 213, S. 928-930.
 83. Harvard Medical School (2003): *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*, Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins.
 84. Sarkela, T. M. et al. (2001): »The modulation of oxygen radical production by nitric oxide in mitochondria«. *Journal of Biological Chemistry* 276, S. 6945-6949.

85. Woolf, C. J./Mannion, R. J. (1999): »Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management«. *Lancet* 353, S. 1959-1964.
86. Wu, W. P. (2004): »A nitric oxide (NO)-releasing derivative of gabapentin, NCX 8001, alleviates neuropathic pain-like behavior after spinal cord and peripheral nerve injury«. *Br. J Pharmacol.* 141, S. 65-74.
87. Selye H. (1973): »The Evolution of the Stress Concept«. *Am Scientist* 61, S. 692-699.
88. Esch, T. (1999): Bestimmung von Vorgängen zum aktiven Erhalt der zellulären Autonomie und Organisation mit Hilfe des Schwesterchromatid-Austausch-Verfahrens [Dissertation]. Georg-August-Universität, Göttingen.
89. McEwen, B. S. (1998): »Protective and damaging effects of stress mediators«. *New Engl J Med* 338, S. 171-179.
90. Chrousos, G. P./Gold, P. W. (1992): »The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis«. *JAMA* 267, S. 1244-1252.
91. Fricchione, G. L./Stefano, G. B. (1994): »The stress response and autoimmunoregulation«. *Adv Neuroimmunol* 4, S. 13-28.
92. Miller, G. E./Cohen, S./Ritchey, A. K. (2002) »Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model«. *Health Psychol* 21, S. 531-541.
93. Krantz, D. S. et al. (1996): »Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction«. *Cardiol Clin* 14, S. 271-287.
94. Phillips, D. P. et al (2001): »The Hound of the Baskervilles effect: natural experiment on the influence of psychological stress on timing of death«. *BMJ* 323, S. 1443-1446.
95. Nguyen, V. H./McLaughlin, M. A. (2002): »Coronary artery disease in women: a review of emerging cardiovascular risk factors«. *Mt Sinai J Med* 69, S. 338-349.
96. Negrao A. B. et al. (2000): »Individual reactivity and physiology of the stress response«. *Biomed Pharmacother* 54, S. 122-128.
97. Skantze, H. B. et al. (1998): »Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation«. *Atherosclerosis* 136, S. 153-161.

98. Kaplan, J. R./Manuck S. B. (1999): »Status, stress, and atherosclerosis: the role of environment and individual behavior«. *Ann NY Acad Sci* 896, S. 145-161.
99. Castillo-Richmond, A. et al. (2000): »Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans«. *Stroke* 31, S. 568-573.
100. Jiang, W. et al. (1996): »Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia and Cardiac Events«. *JAMA* 275, S. 1651-1656.
101. Sharpley, C. F. (1998): »Psychosocial stress-induced heart rate reactivity and atherogenesis: cause or correlation?«. *J Behav Med* 21, S. 411-432.
102. Gullette, E. C. et al. (1997): »Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life«. *JAMA* 277, S. 1521-1526.
103. Manuck, S. B. et al. (1995): »The pathogenicity of behavior and its neuroendocrine mediation: an example from coronary artery disease«. *Psychosom Med* 57, S. 275-283.
104. Strawn, W. B. et al. (1991): »Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys«. *Circulation Res* 68, S. 1270-1279.
105. Yeung, A. C. et al. (1991): »The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress«. *New Engl J Med* 325, S. 1551-1556.
106. Kaplan, J. R. et al. (1996): »Psychosocial factors, sex differences, and atherosclerosis: lessons from animal models«. *Psychosom Med* 58, S. 598-611.
107. Esch, T. (2003): »The significance of stress for the cardiovascular system: Stress-associated cardiovascular diseases and non-pharmaceutical therapy options«. *Apothekenmagazin* 21, S. 8-15.
108. Richter, W. O./Sonnichsen, A. C./Schwandt, P. (1995): »Results and efficacy of public screening for hypercholesterolemia: the Bavarian Cholesterol Screening Project«. *J Clin Epidemiol* 48, S. 1307-1313
109. Komaroff, A. L. (Hg.) (2001): *Mind/Body Medicine: A Special Health Report*, Boston: Harvard Health Publications.
110. Esch, T./Michalsen, A./Stefano, G. B. (2006): »Endocannabinoids as molecular instruments of health promotion«. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*.
111. Esch, T. (2006): »Stressmanagement – nicht nur um des Herzens willen. Comments on »Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular

- risk in patients with ischemic heart disease« von J. Blumenthal et al.. JAMA 2005«. Forschende Komplementärmedizin 13, S. 119-121.
112. Ornish, D. et al. (1998): »Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease«. JAMA 280, S. 2001-2007.
 113. Stuart, E. M. et al. (1987): »Nonpharmacologic treatment of hypertension: a multiple-risk-factor approach«. J Cardiovasc Nurs 1, S. 1-14.
 114. Lett, H. S. et al. (2005): »Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment«. Psychosom Med 67, S. 869-878.
 115. Blumenthal, J. A. et al. (2005): »Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial«. JAMA 293, S. 1626-1634.
 116. Sheps, D. S. et al. (2004): »The INTERHEART study: Intersection between behavioral and general medicine«. Psychosom Med 66, S. 797-798.
 117. Stefano, G. B./Fricchione, G. L./Esch, T. (2006): »Relaxation: Molecular and physiological significance«. Med Sci Monit 12, S. HY21-31.
 118. Salamon, E./Esch T./Stefano, G. B. (2006): »Pain and relaxation«. Int J Mol Med 18, S. 465-470
 119. Stefano, G. B./Esch, T. (2005): »Integrative medical therapy: examination of meditation's therapeutic and global medicinal outcomes via nitric oxide«. Int J Mol Med 16, S. 621-630.
 120. Dusek, J. A. et al. (2006): »Association between oxygen consumption and nitric oxide production during the relaxation response«. Med Sci Monit 12, S. CR1-10.
 121. Hoffman, J. W. et al. (1982): »Reduced sympathetic nervous system responsivity associated with the relaxation response«. Science 215, S. 190-192.
 122. Benson, H. (1997): »The relaxation response: Therapeutic Effect«. Science 278, S. 1693.
 123. Benson, H./Alexander, S./Feldman, C. L. (1975): »Decreased premature ventricular contractions through use of the relaxation response in patients with stable ischaemic heart-disease«. Lancet 2, S. 380-382.

124. Linden, W. (1994): »Autogenic training, a narrative and quantitative review of clinical outcome«. *Biofeedback Self Regul* 19, S. 227-264.
125. van Dixhoorn, J./Duivenvoorden, H. J. (1999): »Effect of Relaxation Therapy on Cardiac Events After Myocardial Infarction: A 5-Year Follow-Up Study«. *J Cardiopulm Rehabil* 19, S. 178-185.
126. van Dixhoorn, J. et al. (1990): »Psychic effects of physical training and relaxation therapy after myocardial infarction«. *J Psychosom Res* 34, S. 327-337.
127. Michalsen, A. et al. (2005): »Rapid stress reduction and anxiolysis among distressed women as a consequence of a three-month intensive yoga program«. *Med Sci Monit* 11, S. CR555-561.
128. Esch, T. et al. (2004): »Meditation and limbic processes«. *Biofeedback* 32, S. 22-32.