

Fahrversuche mit Beta-Rezeptorenblockern

**Forschungsberichte der Bundesanstalt für Straßenwesen
Bereich Unfallforschung**

Fahrversuche mit Beta-Rezeptorenblockern

P. Braun
K. Reker
B. Friedel
W. Kockelke

Bundesanstalt für Straßenwesen
Bereich Unfallforschung
Köln, Dezember 1978

Herausgeber:
Bundesanstalt für Straßenwesen
Bereich Unfallforschung
5000 Köln 51, Brühler Str. 1
Tel. 37021, Telex 08882189 bas d
Druck:
Fotodruck J. Mainz, 5100 Aachen

V O R W O R T

Zur modernen Behandlung der Bluthochdruckkrankheit haben sich in Klinik und Praxis Arzneimittel bewährt, die blockierend auf die β -Rezeptoren im vegetativen Nervensystem einwirken. Umstritten ist allerdings, ob und in welcher Weise diese Substanzen das Verkehrsverhalten von Fahrzeuglenkern beeinflussen.

Die vorliegende Arbeit liefert einen experimentellen Beitrag zur Klärung dieser Frage. In Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität zu Köln (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus) wurde diese Studie interdisziplinär geplant und durchgeführt. Der Einsatz eines von der Bundesanstalt für Straßenwesen neu entwickelten komplexen Meßfahrzeuges ermöglichte eine differenzierte Analyse des Fahrerverhaltens auf einem Versuchsgelände unter verkehrsnahen Bedingungen.

<u>Inhaltsverzeichnis</u>		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Literaturüberblick	4
3.	Allgemeine Problematik des Versuchsansatzes	6
4.	Untersuchungsgut und Methodik	10
4.1.	Allgemeiner Versuchsansatz	10
4.2.	Das Probandenkollektiv	11
4.3.	Die untersuchten Pharmaka	12
4.3.1.	Allgemeine Bemerkungen zu β -Blockern	12
4.3.2.	Die beiden untersuchten β -Blocker	14
4.3.3.	Applikationsmodus	15
4.4.	Apparativer Aufbau	17
4.4.1	Allgemeines	17
4.4.2.	Meßsysteme im Einzelnen	19
4.4.2.1.	Lenkradstellung	19
4.4.2.2.	Lenksäulenmoment	19
4.4.2.3.	Bremskraft	19
4.4.2.4.	Weg- und Geschwindigkeitsmessung	20
4.4.2.5.	Längs- und Querschleunigung	20
4.4.2.6.	Elektrokardiogramm und Pulshöhe	20
4.4.2.7.	Blutdruck	21
4.4.2.8.	Elektromyogramm	21
4.4.2.9.	Hautwiderstand	22
4.4.2.10.	Reaktionszeitmessung	23

	Seite
5.	Versuchsablauf 24
6.	Statistische Methodik 29
7.	Auswertung und Ergebnisse 31
7.1.	Psychophysiologische Parameter 31
7.1.1.	Kardiovaskuläres System 31
7.1.1.1.	Elektrokardiogramm 31
7.1.1.2.	Kardiotachogramm 32
7.1.1.3.	Sinusarrhythmie 43
7.1.1.4.	Blutdruck 47
7.1.2.	Elektromyogramm 49
7.1.3.	Elektrische Hautleitfähigkeit 53
7.2.	Parameter der mentalen und psychomotorischen Leistung 60
7.2.1.	Nebenaufgaben zur Mentalbelastung 60
7.2.1.1.	Nebenaufgabe I 60
7.2.1.2.	Nebenaufgabe II 65
7.2.2.	Reaktionszeitmessung 68
7.2.3.	Kreisfahrt (Trackingaufgabe) 71
7.2.4.	Slalom 82
7.2.5.	Fahrdynamische Parameter 84
7.3.	Subjektive Beobachtungsparameter 88
7.3.1.	Äußerungen der Probanden über Medikamentenwirkung 88
7.3.2.	Phänomenologische Aktivierungsindikatoren 88
8.	Diskussion 93
9.	Zusammenfassung 108
10.	Literaturverzeichnis 110
11.	Glossar einiger medizinischer Begriffe 122

1. Einleitung

Die Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch Alkoholkonsum ist seit vielen Jahren unumstritten. Eine breit angelegte Forschung hat dazu geführt, daß rechtlich verbindliche Normen für die Beurteilung der Fahrtauglichkeit eingeführt werden konnten.

Daneben hat in den letzten Jahren in zunehmenden Maße die Erkenntnis breiten Raum gewonnen, daß auch die Einnahme von Medikamenten für die allgemeine Verkehrstauglichkeit bedeutsam sein kann. Zwar ist der Nachweis des Kausalzusammenhangs bei Unfällen, zumeist aus nachweistechischen Gründen, noch nicht so klar wie beim Alkohol; doch wies WAGNER neben anderen Autoren bei mehr als 10% verkehrsauffällig gewordener Fahrer Medikamente im Blut nach [74, 105].

Obwohl endgültiges Zahlenmaterial noch aussteht, ist eine Klärung dieser Zusammenhänge besonders dringlich, angesichts der Tatsache, daß sich die Zahl der in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Fahrzeuge von 1960 bis 1970 mehr als verdoppelt hat und im gleichen Zeitraum die Arzneimittelproduktion (einschließlich Import) in der Bundesrepublik Deutschland von 1921 Millionen DM auf 4966 Millionen DM anstieg [29].

Eine Arbeitsgruppe der OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) forderte daher kürzlich eine Intensivierung der Forschung zur Klärung des Einflusses verschiedener Medikamentengruppen auf das Fahrverhalten [71].

Die vorliegende Arbeit hat sich dieser Thematik angenommen und beschäftigt sich mit Pharmaka, die in den letzten Jahren eine zunehmend größere Bedeutung erlangt haben: mit β -Rezeptoren blockierenden Substanzen (im weiteren kurz als β -Blocker bezeichnet). Diese Pharmaka sind für die oben genannte Forschung aus einer Reihe von Gründen recht interessant.

Zum einen kommen die β -Blocker häufig in der Langzeittherapie z. B. der Hypertonie bei ambulant behandelten Patienten zur Anwendung; die Patienten stehen während der Therapiedauer unter der dauernden Einwirkung der in ihrer Wirkung recht differenten β -Blocker, wobei sie ihren gewohnten täglichen Beschäftigungen nachgehen, wozu häufig auch das Führen eines Kraftfahrzeuges zählt.

Zum zweiten hat sich gezeigt, daß die Tätigkeit des Autofahrens ein nicht unbedeutender Stressor ist, der zu einer Vielzahl adrenerg gesteuerter physiologischer Funktionsänderungen führt [7, 32, 34, 55, 79, 85]. Diese sympathikalen Reaktionen werden aber durch die periphere Rezeptorenblockade der β -Blocker unterdrückt. Diese Eigenschaft hat dazu geführt, daß die β -Blocker auch bei Sportlern und Autorennfahrern eingesetzt wurden, um psychisch ausgelöste Tachykardien zu verhindern [37, 38]. Außerdem wird in diesem Zusammenhang empfohlen, autofahrenden Patienten mit koronaren Herzkrankheiten β -Blocker zu verordnen, um die durch das Autofahren ausgelösten Tachykardien zu vermeiden [89, 92, 93].

Ferner besteht vermutlich ein sedativer Effekt der β -Blocker, der für eine Untersuchung über den Medikamenteneinfluß auf die Verkehrstauglichkeit bedeutsam erscheint. Die zu diesem Punkt unternommenen Untersuchungen haben bisher noch nicht zu einheitlichen Ergebnissen geführt. Da eine Sedation in der Art, wie sie etwa bei den Benzodiazepinderivaten auftritt, einen direkt einsehbaren und auch experimentell nachgewiesenen Bezug zur Verkehrssicherheit besitzt [71], ist der Nachweis oder Ausschluß einer solchen Wirkungskomponente bei den β -Blockern bedeutungsvoll.

Ausgehend von diesen Überlegungen sowie der Stellung der β -Blocker in diesem Zusammenhang versucht die vorliegende Arbeit auf folgende doppelte Fragestellung eine Antwort zu finden:

1. Läßt sich, neben den pharmakodynamisch zu erwartenden und bekannten Wirkungen der β -Blocker, beim Führen eines Fahrzeuges ein Einfluß auf die physiologischen und/oder fahrzeugbezogenen Verhaltens- und Reaktionsweisen nachweisen?
2. Wenn ein solcher Einfluß nachweisbar ist, auf welche pharmakologischen Wirkungen der β -Blocker ist dieser zurückzuführen?

2. Literaturüberblick

Die Eigenschaft der β -Blocker, die catecholamininduzierten physiologischen Reaktionen auf physische und psychische Stressoren durch kompetitive Rezeptorenhemmung zu verringern, hat zu zahlreichen Untersuchungen Anlaß gegeben, die die vorliegende Untersuchung insoweit tangieren, als die Fahrzeugführung im Verkehr eine täglich wiederkehrende Belastungssituation darstellt. Folgerichtig benutzten zahlreiche Autoren das Fahren im Verkehr oder am Fahr Simulator als typische, experimentell reproduzierbare Streßsituation [45, 88, 89, 90, 91, 92, 93].

Diese Autoren wiesen in ihren Arbeiten eine Reduktion der kardiovaskulären Reaktionen auf die Belastung durch das Autofahren nach, für die eine Erniedrigung des Minutenpulses und z. T. auch des arteriellen Blutdruckanstieges kennzeichnend ist. Außerdem wurde unter der β -Sympathikolyse eine Minderung des Anstieges der freien Fettsäuren im Plasma und der Blutglukose bei Streßsituationen beobachtet [88, 92].

TAYLOR und TAGGART u. a. beschäftigten sich dabei vorwiegend mit der Pathophysiologie des vorgeschädigten Herzens. Sie konnten zeigen, daß durch die pharmakodynamische Blockierung des Pulsfrequenzanstieges das Auftreten von Rhythmusstörungen und ischämischen S-T-Streckenveränderungen im EKG verhindert werden konnte, die insbesondere bei koronargeschädigten Autofahrern vorkommen können [33, 89, 93].

Prinzipiell gleiche Ergebnisse lieferten Untersuchungen mit andersartigen Streßsituationen wie Skispringen, öffentliches Sprechen, Fliegen u. ä. [35, 89, 90, 92].

Neben diesen pharmakologisch ableitbaren Wirkungen der β -Blocker wiesen MOSER [61] und LEHRL [50] einen günstigen Effekt auf die Affektlage bei Prüfungssituationen nach.

Einen direkteren Bezug zur Verkehrssicherheit nach Applikation von β -Blockern stellte TETSCH u. a. [94] her, indem er diese Substanzgruppe für die Prämedikation bei ambulanten Eingriffen

in Lokalanästhesie im Hinblick auf Nebenwirkungen für weniger beeinträchtigend hielt als herkömmlicherweise verwendete Pharmaka. Eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit beim Autofahren beschrieb KEUL [37] nach Untersuchungen mit Rennfahrern.

GOLDMANN [20] unterstrich die Bedeutung der frequenzbegrenzenden Wirkung der β -Blocker für Patienten mit ischämischen Herzkrankungen und konnte in einem einfachen Simulatorexperiment keine negativen Einflüsse auf das Fahrverhalten nachweisen.

Unter dem Hinweis auf mögliche zentralnervöse Wirkungen von β -Blockern untersuchte LANDAUER [45] Propranolol in einem Simulatorexperiment und mit diversen psychologischen Testgeräten, wobei er eine Beeinträchtigung der Psychomotorik beobachten konnte.

3. Allgemeine Problematik des Versuchsansatzes

Trotz dieser relativ großen Anzahl von Arbeiten über β -Blocker läßt sich aus den beschriebenen Ergebnissen zusammenfassend noch nicht entscheiden, ob eine Beeinflussung der komplexen Funktionen des Autofahrens besteht. Ein wichtiger Grund hierfür ist wohl darin zu suchen, daß zumeist nur einzelne Teilfunktionen unter nicht stets realitätsentsprechenden Bedingungen analysiert wurden.

Die Notwendigkeit zu einer differenzierteren Untersuchungsmethodik ist bedingt durch die große Komplexität des Systems Mensch-Maschine, in das interferierend ein Pharmakon eingreifen kann. Das kybernetische System Mensch-Auto wird hauptsächlich durch folgende drei Bestimmungsvariablen beschrieben [59] :

1. Das maschinelle System mit allen seinen Informations- und Störgrößen
2. Umwelt-Variable (z. B. Beleuchtung, Witterung)
3. Fahrerbezogene Variable (z. B. Ermüdung, Können).

Die Fragestellung zur Untersuchung eines Medikamenteneinflusses bezieht sich in der Hauptsache auf den 3. Punkt. Hieraus folgt, daß die zwei übrigen Variablen in der Versuchskonzeption möglichst konstant zu halten sind.

Untersuchungsgegenstand sind demnach die fahrerbezogenen Variablen, also Art und Qualität der Informationsaufnahme und -verarbeitung sowie die darauf folgenden motorischen Regelvorgänge.

Alle einzelnen dazu gehörigen Handlungsschritte sind integrativ unter dem Begriff "Fahrerleistung" subsummierbar (siehe dazu auch MUELLER-LIMMROTH u. a. [39, 62, 69, 104]). Die Höhe dieser Fahrerleistung ist keine Konstante, sondern abhängig davon, in welchem Ausmaß die gesamte Leistungskapazität des Fahrers aktiviert wird, das heißt, wieviel ruhende Leistungsreserve in aktive Leistungsbereitschaft überführt wird.

Das Ausmaß dieser Mobilisierung wird bestimmt durch die Grunddisposition, die aktuelle physische Leistungsfähigkeit und die psychische Einstellung, also den Leistungswillen (s. Abb. 1). Aus diesem Modell ist erklärlich, daß eine Beeinträchtigung der Grunddisposition oder auch der physischen Leistungsfähigkeit (z. B. eine einsetzende Ermüdung) durch eine kompensatorische Erhöhung des Leistungswillens mit der daraus resultierenden Mobilisierung zusätzlicher Leistungsreserven zunächst ausgeglichen werden kann. Erst eine Erschöpfung der Reservekapazität oder aber auch eine mangelnde Aktivierung, wie sie durch eine Fehleinschätzung der eigenen Leistung etwa durch euphorisierende Pharmaka (z. B. Alkohol) bedingt sein kann, führt demnach zu einer Beeinträchtigung der Fahrerleistung.

Daß eine solche Minderung der Fahrerleistung das sichere Führen eines Kraftfahrzeuges in Frage stellt, ist offensichtlich. Für die allgemeine Verkehrssicherheit ist jedoch auch schon eine submaximale zusätzliche Ausschöpfung der Reserven von großer Bedeutung, da in kritischen Situationen die noch verbleibenden Reserven nicht mehr ausreichend sein könnten.

Der hier angesprochene Vorgang der Mobilisierung ruhender körperlicher und psychischer Energie wird durch die Begriffe "Aktivierung" oder "Aktiviertheit" erfaßt [66, 76].

Im weitesten Sinne umfassen diese Begriffe die Funktionszustände der verschiedenen physiologischen Systeme als umweltbezogene Reaktionsantworten, wobei das Niveau dieser Aktivierung durch ein kompliziertes Zusammenspiel zentralnervöser Strukturen bestimmt wird. Eine sehr wichtige Stellung nehmen in diesem Zusammenhang die *Formatio reticularis* und Teile des limbischen Systems ein, ferner ist auch der Kortex für die Art und Höhe der Aktiviertheit von großer Bedeutung [25, 28].

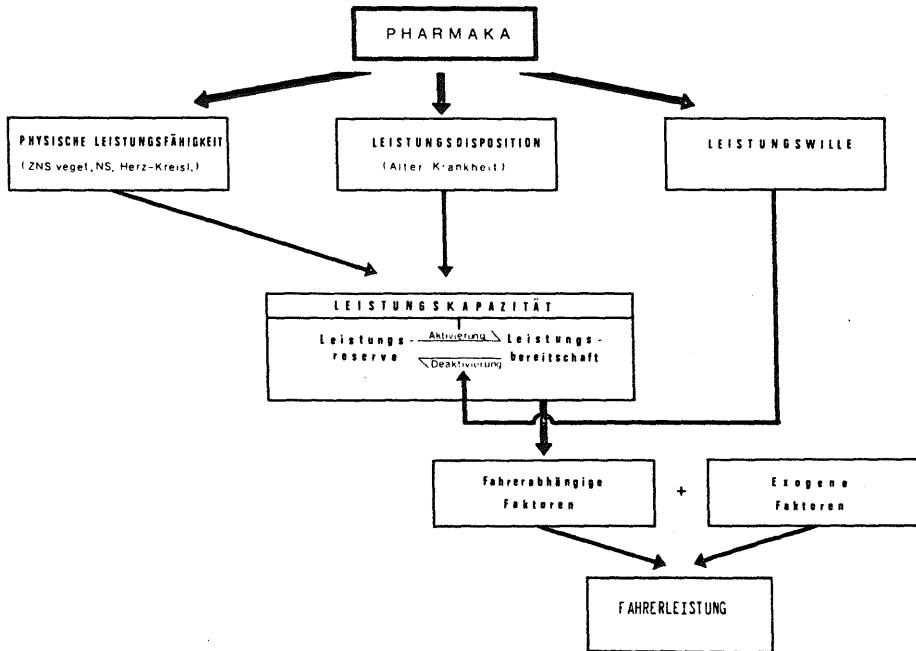


Abb. 1 : Schematisches Modell der die Fahrerleistung beeinflussenden Faktoren
(Modifiziert nach MUELLER-LIMMROTH [62])

Die Aktivierungstheorie geht davon aus, durch Erfassen der peripheren physiologischen Funktionen, wozu die üblichen physiologischen Parameter wie Pulsfrequenz, Hautwiderstand, EMG u. a. zählen, Informationen über das Aktivationsniveau zu erhalten, da die zentrale Aktivierung auf neurohumoralem Weg die Reaktionen in der Peripherie steuert.

Es hat sich jedoch gezeigt, daß zwischen den einzelnen Parametern bei verschiedenen Individuen eine unterschiedliche Hierarchie besteht. Ebenso gibt es situationspezifische Unterschiede in dem Sinne, daß bestimmte physiologische Reaktionsgrößen bevorzugt von bestimmten Reizen ausgelöst werden.

Um trotz dieser unterschiedlichen und im Einzelfall nicht vorherbestimmbaren Reaktionshierarchie Aussagen über das allgemeine Aktivationsniveau treffen zu können, muß man bestrebt sein, möglichst viele Dimensionen der körperlichen Reaktionsantworten, also der psychophysiologischen Parameter, zu erfassen (siehe dazu SCHÖNPFLUG [76] und STRASSER [83]).

4. Untersuchungsgut und Methodik

4.1 Allgemeiner Versuchsansatz

Da, außer den speziellen pharmakodynamischen Kreislaufwirkungen von β -Blockern beim Autofahren, bisher noch keine Effekte in realen Fahrversuchen beschrieben sind, erschien es angezeigt, eine experimentelle Untersuchung nicht unmittelbar als umfangreiche Feldstudie im freien Verkehr mit einer Vielzahl unkontrollierbarer Einflußgrößen und Risiken anzusetzen, sondern zunächst mit einem Kollektiv gesunder Versuchspersonen standardisierte und kontrollierte Versuchsfahrten auf einem nicht für den öffentlichen Verkehr zugänglichen Übungsgelände durchzuführen.

Eine derartige Versuchskonzeption hat vor allem den Vorteil, das Fahrverhalten an exakt vorgegebenen Fahraufgaben unter konstanten Bedingungen vergleichend analysieren zu können, weist dabei aber nicht die Nachteile von Simulatorexperimenten auf (siehe [71] S. 17).

Es wurde ein Versuchsprogramm entwickelt, in dem eine Reihe unterschiedlicher Fahraufgaben zu absolvieren war. Die gestellten Aufgaben besaßen dabei verschiedenartigen Charakter, da einige realitätsbezogen waren (freies Fahren mit Reagieren auf Signalanlage und Verkehrsschilder) und andere Testcharakter (Slalomkurs, Trackingaufgabe) besaßen, oder es handelte sich um Nebenaufgaben beim Fahren als zusätzliche Stressoren bzw. zur Objektivierung der mentalen Belastungen (Nebenaufgaben mit Zahlen).

Die Untersuchung wurde in Form einer Doppel-Blind-Studie durchgeführt und erstreckte sich über einen Zeitraum von 6 Wochen im Herbst 1977, und zwar bei vergleichbaren Witterungsbedingungen. Um circadiane Leistungsschwankungen auszuschalten, fanden die Versuchsfahrten nur vormittags zwischen 9.00 Uhr und 14.00 Uhr statt.

4.2 Das Probandenkollektiv

An der Untersuchung nahmen 20 junge, gesunde Versuchspersonen teil. Es handelte sich um 10 Männer und 10 Frauen im Alter zwischen 19 und 30 Jahren ($\bar{x} = 25,4$ Jahre) mit einem mittleren Körpergewicht von 64,9 kg (s. Tabelle 1). Vor Beginn der Versuchsfahrten unterzogen sich die Versuchspersonen einer klinischen Allgemeinuntersuchung. Insbesondere wurden auch die Herz-Kreislauffunktionen durch EKG und einen modifizierten Schellong-Test objektiviert.

. Tabelle 1: Mittelwerte, Standardabweichung und Spannweiten einiger Daten über die Versuchspersonen

n = 20	♂: 10	♀: 10	\bar{x}	s	Spannweite	
ALTER (Jahre)			25,4	3,6	Min. 19	Max. 30
GEWICHT (kg)			64,9	10,2	Min. 50	Max. 82
FÜHRERSCHEINBESITZ (Jahre)			6,1	2,9	Min. 3	Max. 10
FAHRERFAHRUNG (1000 km)			123,0	10,6	Min. 50	Max. 500
DAVON IM LETZTEN JAHR (1000 km)			17,5	1,3	Min. 15	Max. 50
ZIGARETTENKONSUM (Stueck/Tag)			17(n=9)	8,5	Min. 2	Max. 30
KAFFEE/TEE-KONSUM (Tassen/Tag)			5(n=16)	2,5	Min. 1	Max. 10

Während des Untersuchungszeitraumes nahmen 5 Versuchspersonen zusätzlich Pharmaka ein, und zwar ein Lebertherapeutikum sowie bei 4 Probanden ein hormonelles Kontrazeptivum.

An fahrbezogenen Daten wurden die Dauer des Führerscheinbesitzes, die insgesamt zurückgelegte Kilometerleistung, und, was für die tatsächliche Fahrerfahrung relevanter ist, die davon im letzten Jahr zurückgelegten Kilometer über einen Fragebogen erfaßt. Die Versuchspersonen waren über die genaue Fragestellung der Untersuchung nicht informiert.

4.3 Die untersuchten Pharmaka

4.3.1. Allgemeine Bemerkungen zu β -Blockern

Das Prinzip der sympathikolytischen Therapie mit β -Rezeptorenblockern wird pharmakologisch durch eine kompetitive, reversible Hemmung der adrenergen β -Rezeptoren erreicht, wodurch die neurohumoral vermittelte Agonistenwirkung der Catecholamine verringert wird.

Neben dieser rezeptorengelunden Wirkung besitzen viele β -Blocker noch "unspezifische Wirkungen"; dazu zählen die membranstabilisierende, chinidinartige, negativ ino- und chronotrope und antiarrhythmische Wirkung sowie eine Hemmung der Noradrenalinaufnahme am adrenergen Nervenende [40] und eine zentrale Wirkung [37].

Aus diesen Wirkungsmechanismen folgen die in Abb. 2 zusammengefaßten pharmakodynamischen Wirkungen der β -Blocker am Menschen.

<u>CARDIOVASCULÄRE EFFEKTE</u>		<u>GLATTE MUSKULATUR</u>	
Herzzeitvol. ↓	enddiast. Vol. ↑	Tonus der Bronchialm. ↑	
Pulsfrequenz ↓	enddiast. Druck ↑	Tonus der Uterusm. ↑	
Blutdr. syst. ↓	Kreislaufzeiten ↑	Tonus des Pylorus ↑	
dp/dt ↓	Koronarwiderst. ↑	Magen-Darm-Motilität ↓	
O ₂ -Verbrauch ↓	peripherer Widerst. ↑ (initial)		
<u>STOFFWECHSELWIRKUNGEN</u>		<u>UNSPECIF. WIRKUNGEN</u>	
Lipolyse ↓		lokalanästhetisch	
Glykogenolyse ↓		cardiodepressiv	
Reninsekretion ↓		antiarrhythmisch	
		zentralnervös	
↓ = Abnahme ↑ = Zunahme			

Abb.2 : Wirkungen der β -Blocker auf einige Funktionssysteme des menschlichen Organismus (nach [3,40,7])

Aus den verschiedenen Wirkungen leiten sich wiederum die gebräuchlichen Indikationen zur Therapie mit β -Blockern ab. Dazu zählen heute:

Prophylaxe der Angina pectoris, Hypertonie (Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt), tachycarde Rhythmusstörungen, hyperzirkulatorische Störungen (hyperkinetisches Herzsyndrom, Hyperthyreose) und die idiopathische hypertrophe Subaortenstenose (IHSS).

Umstritten ist der Einsatz der β -Blocker noch bei Myokardinfarkt, bei Migräne, zur Anxiolyse und bei endogenen Psychosen. Eine relativ sichere Indikation besteht bei der Therapie verschiedener Tremorformen, insbesondere beim Lithiumtremor [1,3, 17,31,40,49,56,73,81,86,103].

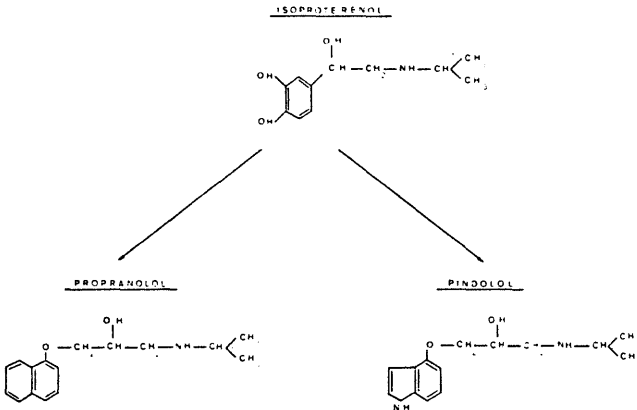


Abb. 3: Die chemische Verwandtschaft der β -Blocker Propranolol und Pindolol mit dem β -Sympathikomimetikum Isoproterenol

Chemisch gesehen leiten sich die β -Rezeptorenblocker vom Sympathikomimetikum Isoproterenol ab (s. Abb. 3), wobei die Struktur der Seitenkette die Affinität zum Rezeptor bestimmt, die

Substitution am aromatischen Ringgerüst aber das Ausmaß der sympathikomimetischen Restaktivität (= intrinsic activity) festlegt [73].

Pharmakologisch kann man die β -Blocker ferner nach ihrer Rezeptorenspezifität einteilen, da es gelungen ist, β -Blocker herzustellen, die hauptsächlich an den β_1 -Rezeptoren angreifen, welche vorwiegend im Herzen lokalisiert sind.

Man bezeichnet diese β -Blocker als kardioselektiv (s. Abb. 4).

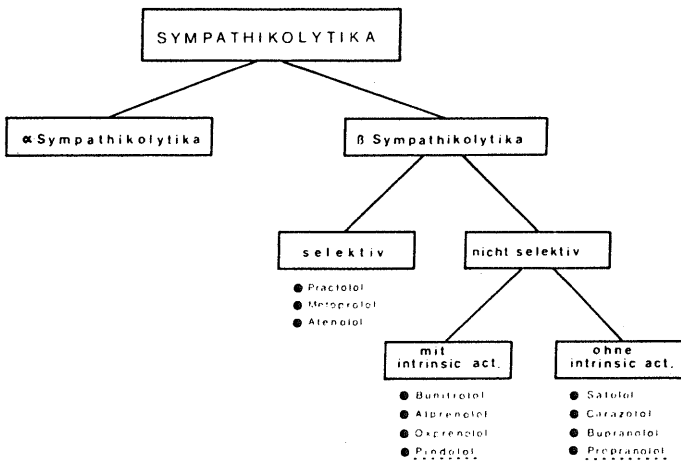


Abb. 4: Einteilung der Sympathikolytika

4.3.2. Die beiden untersuchten β -Blocker

Aus der Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden β -Blocker wurden die beiden Vertreter Propranolol und Pindolol für die Untersuchung ausgewählt.

In beiden Fällen handelt es sich um nicht selektive β -Blocker, die sich jedoch in zwei wichtigen Punkten voneinander unterscheiden; dies ist für eine vergleichende Beurteilung sicher von Bedeutung.

So besitzt das Pindolol eine deutliche "intrinsic activity", die beim Propranolol nicht nachzuweisen ist, dagegen ist das Pindolol bezüglich der erwähnten unspezifischen Wirkungen nur äußerst gering aktiv, das Propranolol zeigt aber deutliche unspezifische Aktivität [31, 40, 56].

Auch die Pharmakokinetik dieser beiden β -Blocker ist zum Teil unterschiedlich.

Beiden gemeinsam ist ihre rasche und relativ gute Resorption nach oraler Applikation sowie das Erreichen einer maximalen Plasmakonzentration nach ca. 90 - 120 Minuten [27].

Die Elimination erfolgt jedoch beim Pindolol vorwiegend renal, während Propranolol zu einem nicht unbedeutenden Anteil hepatisch metabolisiert wird (wichtigster Metabolit ist das 4 - Hydroxypropranolol).

Propranolol zeigt daher bei peroraler Applikation eine geringere Bioverfügbarkeit, da durch einen "first pass-Effekt" nur ca. 20% der resorbierten Substanz in den großen Kreislauf gelangt [31].

EVANS und SHAND konnten jedoch zeigen, daß die hepatischen Bindungskapazitäten schnell gesättigt werden und bei mehrfacher Dosisapplikation an Bedeutung abnehmen, so daß beide Präparate eine effektive Plasmahalbwertszeit von 3 - 5 Stunden besitzen [24, 27, 31].

Für beide Präparate gilt jedoch, daß die Halbwertszeit der Wirkung größer ist, als die Plasmahalbwertszeit.

Möglicherweise spielt dabei eine offensichtliche Anreicherung der Pharmaka in den Körpergeweben eine Rolle; so liegen die Verteilungskoeffizienten für Propranolol bei 3 l/kg Körpergewicht und für Pindolol bei 2,1 l/kg Körpergewicht [24, 27].

4.3.3. Applikationsmodus

Bei der Festlegung der Modalitäten für die Applikation der Pharmaka waren verschiedene Gesichtspunkte zu berücksichtigen.

Aus verkehrsmedizinischer Sicht war es erforderlich, Pharmaka unter solchen Bedingungen zu untersuchen, die therapeutisch verwandt werden. Da β -Blocker häufig in der Langzeittherapie zur Anwendung kommen, erschien es nicht angezeigt, eine Einzeldosisstudie anzusetzen (siehe auch DOTZAUER u. a. [13, 71, 77]. Außerdem ist für eine Vielzahl von Pharmaka bekannt, daß die primäre oder sekundäre Arzneimittelwirkung häufig erst mit einer gewissen Latenzzeit einsetzt. Auf der anderen Seite stößt die praktische Durchführbarkeit in einem Doppel-Blind-Versuch mit 20 Versuchspersonen bei längerdauernden Applikationszeiten schnell auf zeitliche Grenzen.

Für die Untersuchung wurde daher als Kompromiß folgender semi-chronischer Applikationsmodus verwendet:

Alle 20 Versuchspersonen erhielten in zufällig zugeteilter und permutierter Reihenfolge peroral die beiden β -Blocker Propranolol und Pindolol bzw. ein Placebopräparat über einen Zeitraum von 5 Tagen mit je drei Einzeldosierungen pro Tag (morgens, mittags und abends).

Der sechste Tag war der Versuchstag, an dem 1,5 Stunden vor Versuchsbeginn die letzte Einzeldosis eingenommen wurde.

Die verabreichten täglichen Pharmakamengen entsprachen mit 3 x 5 mg/die Pindolol und 3 x 40 mg/die Propranolol einer durchschnittlichen therapeutischen Dosierung, die üblicherweise als pharmakologisch äquipotent angesehen wird [2, 31, 40].

Von allen Versuchspersonen wurde angegeben, daß sie sich an das vorgegebene Dosierungsschema halten konnten.

Lediglich bei einer Versuchsperson wurde es notwendig, wegen sich zu stark entwickelnder Bradykardie die Dosis um 2/3 zu verringern.

4.4. Apparativer Aufbau

4.4.1. Allgemeines

Als Versuchsfahrzeug stand das Fahrerleistungsmeßfahrzeug der Bundesanstalt für Strassenwesen in Köln zur Verfügung. Es handelt sich dabei um einen mit Meßsystemen ausgerüsteten, serienmäßigen Mittelklasse - PKW (VW - Passat-Variant). Mit diesem Fahrzeug wurden folgende Meßgrößen erfaßt und aufgezeichnet:

- Fahrzeugbedienung durch den Fahrer	Lenkradstellung Lenksäulenmoment Bremskraft
- Geschwindigkeits- und Beschleunigungsgrößen	Zurückgelegter Weg Geschwindigkeit Längsbeschleunigung Querbeschleunigung
- Physiologische Parameter des Fahrers	EKG, Momentanpuls Elektromyogramm Hautwiderstand Blutdruck

Alle diese Meßgrößen wurden mit einer zentralen Zeitinformation gekoppelt und mit Hilfe der PCM-Technik (PCM = Pulse Code Modulation) auf ein Magnetband aufgezeichnet, wobei die zeitliche Auflösung für schnellaufzeichnende Kanäle (EKG, EMG, Hautwiderstand) bei 2 msec und für langsam aufzeichnende Kanäle bei 30 msec lag.

Die PCM-Technik bietet gegenüber herkömmlichen Modulations- und Aufzeichnungsverfahren den Vorteil einer geringeren Anfälligkeit gegenüber Störsignalen und Verzerrungen sowie der hohen Bit-Dichte bei der Aufzeichnung.

Über eine Tastatur besaß der Versuchsleiter außerdem die Mög-

lichkeit, parallel zu den Meßdaten kodierte Informationen einzugeben, mit denen u. a. die einzelnen Versuchsabschnitte gekennzeichnet werden konnten. Zur Erfassung von Sprachinformationen der Versuchspersonen stand eine separate Tonspur auf der Bändeinheit zur Verfügung.

Gleichbleibende Informationen und Anweisungen wurden den Probanden über einen Kassettenrekorder vermittelt.

Die Aufzeichnung der Daten erfolgte mit einem Analogbandgerät (SANGAMO Sabre IV) auf der Ladefläche des Fahrzeugs auf 7 Kanäle eines 1/2 " Magnetbandes. Die Schreibgeschwindigkeit betrug dabei 7 1/2 inch/sec.

Die Datenaufbereitung, -reduktion und -weiterverarbeitung erfolgte nach den Versuchsfahrten mit Hilfe einer Prozeßrechneranlage (DATA GENERAL - Prozeßrechneranlage NOVA 2 mit einem 32 K - Byte Kernspeicher).

Die Daten der PCM-Bänder wurden zunächst dekodiert; mit einem speziellen Softwaresystem wurde anschließend für jede Versuchsfahrt ein eigenes Digitalband mit weiterverarbeitungsfähiger Datenstruktur erzeugt.

Zur Weiterverarbeitung dieser Digitalbänder standen eine Reihe von Anwenderprogrammen zur Verfügung, die es ermöglichten, einzelne Datenkanäle sowie verschiedene Zeitbereiche zu selektieren, Momentanwerte oder variable zeitliche Mittelwerte über einen Drucker auszugeben oder graphisch darstellen zu lassen.

Die Auswertung wurde mit einem programmierbaren Tischrechner (COMPU CORP 325 Scientist) durchgeführt. Für aufwendigere Auswerteverfahren wurde eine Großrechneranlage (SIEMENS 7755) zur Datenanalyse eingesetzt.

Um vor der numerischen Auswertung einen Eindruck von der gewonnenen Datenstruktur zu erhalten, wurden bei jeder Versuchsfahrt neben der elektronischen Aufzeichnung die Meßsignale vom Kardiotachogramm, Lenkwinkel, EMG, Hautwiderstand und Bremskraft auf einen Multikanal - Analogschreiber mit einer

Schreibgeschwindigkeit von 150 mm/min kontinuierlich aufgezeichnet.

4.4.2. Meßsysteme im Einzelnen

4.4.2.1. Lenkradstellung

Die Stellung des Lenkrades wurde über einen Meßwertaufnehmer bestimmt, der den augenblicklichen Winkel des Lenkrades, bezogen auf die Geradeausfahrt, erfaßte.

Der Meßbereich betrug dabei $\pm 700^\circ$ bei einer Auflösung von $\pm 1,5^\circ$ $\sqrt{70}$.

Zur Datenanalyse des Lenkverhaltens bei einigen Versuchsabschnitten wurden die Lenkwinkel über je 2 m - Intervalle gemittelt.

4.4.2.2. Lenksäulenmoment

Als Lenksäulenmoment wurde die auf das Lenkrad einwirkende Umfankskraft über die Torsion der Lenksäule erfaßt.

Der Meßbereich betrug ± 200 kpcm bei einem Lenkradius von 20 cm, die Auflösung lag bei 0,4 kpcm.

Für die weitere Datenaufbereitung gilt das unter 4.4.2.1. gesagte.

4.4.2.3. Bremskraft

Die auf das Bremspedal einwirkende Kraft wurde über den Druck im Hauptbremskreis gemessen.

Der Meßbereich umfaßte 30 kp, die Auflösung lag bei $\pm 0,06$ kp.

4.4.2.4. Weg- und Geschwindigkeitsmessung

Die Bestimmung des zurückgelegten Weges und der momentanen Geschwindigkeit erfolgte über die Messung der Radumdrehungen. Die Auflösung betrug 1 km/h für die Geschwindigkeit und +/- 1m für die Wegmessung.

4.4.2.5. Längs- und Querbeschleunigung

Längs- und Querbeschleunigung wurden über Meßwertgeber im Fahrzeugschwerpunkt erfaßt.

Meßbereich: +/- 1g, Auflösung: 0,002g

4.4.2.6. Elektrokardiogramm und Pulshöhe

Die Aufzeichnung des Elektrokardiogramms und der daraus abgeleiteten Pulshöhe erfolgte mit einer Ableitung, die zur Langzeitüberwachung verwendet wird.

Die selbstklebenden Einmalelektroden wurden an folgenden Stellen angebracht:

1. Zweiter Interkostalraum, rechts parasternal
2. Vierter Interkostalraum, links Medioklavikularlinie
3. Vierter Interkostalraum, rechts Axillarlinie

Diese Ableitung entspricht in etwa der anterioren Ableitung nach NEHB.

Die Signale wurden über einen EKG-Vorverstärker (HELLIGE Nr. 206030) verstärkt und dann der PCM - Einheit zur Aufzeichnung sowie an ein Frequenzmeßgerät weitergeleitet.

Dieser Frequenzmesser (HELLIGE Nr. 23601101), ein Beat - to - Beat - Verstärker oder auch Kardiotachograph, setzt die Zeitintervalle zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken elektronisch in die Momentanpulsfrequenz um, wodurch auch die kurz-

zeitigen Herzfrequenzschwankungen registrierbar sind, die z. B. beim mittleren Minutenpuls nicht mehr nachweisbar sind.

Auch das Ausgangssignal des Kardiotachographen wurde über die Zentraleinheit auf das Magnetband gegeben.

4.4.2.7. Blutdruck

Als weiterer Parameter wurde der arterielle Blutdruck unblutig gemessen.

Dazu wurde eine halbautomatische Registriereinheit benutzt (BOSE & SOHN, Bosomat).

Die Messung erfolgte über eine Oberarmmanschette am rechten Arm mittels elektronischer Registrierung der Korotkow-Töne. An 14 festgelegten Stellen der Versuchsfahrt wurde die Registrierung durchgeführt.

Diese Meßsignale wurden nicht über die Zentraleinheit auf das Magnetband aufgezeichnet, sondern auf einen Registrierstreifen geschrieben und später manuell ausgewertet.

4.4.2.8. Elektromyogramm

Das Elektromyogramm ist das elektrophysiologische Korrelat der Muskelaktivität. Die Summationsableitung mittels Hautelektrode von einer nicht willkürlich oder reflektorisch betätigten Muskelgruppe liefert deshalb Informationen über den basalen Muskeltonus.

Die Wahl der Ableitungsstelle war bei der vorliegenden Versuchsanordnung von großer Bedeutung, da die häufig für psychophysiologische Untersuchungen benutzten Muskelgruppen beim Autofahrer im Dienste der Fahrzeugführung stehen und deshalb nicht verwendet werden können. Dies gilt sowohl für die Extremitäten, als auch für die gesamte Rumpfmuskulatur, die eine - von der Fahrzeugbedienung unabhängige - Haltefunktion zu verrichten hat.

Als bei der Fahrzeugbedienung nicht beanspruchter Muskel wurde nach LIPPOLD [102] der Musculus frontalis der Stirn gewählt.

Die Ableitungsstellen lagen ca. 2 cm oberhalb des oberen Orbitarandes jeweils 5 cm lateral der Medianlinie. Bei dieser Ableittechnik sind nur geringe Artefakte durch Lidschluß und Stirnrunzeln zu erwarten.

Als Elektroden wurden polarisationsarme Ag/AgCl Oberflächenklebelektroden (HELLIGE) verwendet; die effektive Ableitfläche betrug dabei $2,25 \text{ cm}^2$. Zur Minimierung des Übergangswiderstandes wurde spezielles Elektrodengel verwendet, außerdem wurde die Haut an den Ableitstellen durch Entfetten mit Aceton und Hautschmirgeln vorbereitet (siehe [76] S. 252).

Die abgeleiteten Aktionspotentiale wurden dann einem geeigneten Vorverstärker (HELLIGE Nr. 206029) zugeführt und dann über die Zentraleinheit aufgezeichnet.

Gegen mechanische Irritation durch Zug wurden die Ableitelektroden noch durch zusätzliche Kleberinge geschützt.

4.4.2.9. Hautwiderstand

Zur Messung des galvanischen Hautwiderstandes stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung.

In dieser Untersuchung wurde ein Hautwiderstandsmeßgerät benutzt, das über eine Präzisions-Konstantstromquelle einen geringen Meßstrom durch die Haut schickt und den resultierenden Spannungsabfall über eine Brückenschaltung mißt (HELLIGE Nr. 23601701).

Diese Meßmethode setzt allerdings die Gültigkeit des Ohmschen Gesetzes mit seinem linearen Strom/Spannungs-Zusammenhang voraus. Es wurde schon vor längerer Zeit von verschiedenen Autoren gezeigt, daß diese Annahme statthaft ist, sofern die benutzte Stromdichte einen Wert von $8 - 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ nicht überschreitet [9, 25, 102].

Bei dem benutzten Meßgerät und einer effektiven Elektrodenkontaktfläche von $1,5 \text{ cm}^2$ lag die spezifische Stromdichte mit ca. $6,8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ in diesem Bereich, ohne aber so klein zu sein, daß Artefakte durch Hautpotentialreaktionen an Bedeutung gewonnen hätten ([102] S. 61).

Die Elektroden waren ebenfalls polarisationsarme Ag/AgCl-Elektroden, die nach vorheriger Präparation der Haut in mittlerer Stirnhöhe etwa am lateralen Orbitalrand in einem gegenseitigen Abstand von ca. 12 cm mit Kleberingen befestigt wurden.

Das Meßgerät erlaubt einerseits die direkte Messung des Absolutwiderstandes zwischen den beiden Elektroden, andererseits war es möglich, durch Zuschalten eines Differenziergliedes in den Eingang die relativ schnellen Widerstandsänderungen zu erfassen, wobei die Wahl eines viel empfindlicheren Meßbereiches ($\pm 5 \text{ k}\Omega$) möglich wurde.

Da in der Psychophysiologie die schnellen phasischen Hautwiderstandsreaktionen von besonderem Interesse sind, wurde die AC-Komponente fortlaufend aufgezeichnet.

Um aber auch Informationen über den tonischen Verlauf des Hautwiderstandniveaus zu erhalten, wurde an verschiedenen Punkten der Versuchsstrecke durch Umschalten des Meßgerätes der Absolutwiderstand registriert.

4.4.2.10. Reaktionszeitmessung

Um die individuellen Reaktionszeiten unter realen Fahrbedingungen ermitteln zu können, wurde auf dem Versuchsgelände eine funkgesteuerte Lichtsignalanlage installiert.

Die Signalanlage konnte vom Versuchsleiter durch Knopfdruck geschaltet werden, wobei der Steuerimpuls, mit einer Zeitinformation gekoppelt, gespeichert wurde.

5. Versuchsablauf

Der experimentelle Teil der Untersuchung begann mit einer Vorphase, in der die Probanden die Gelegenheit erhielten, sich mit dem Fahrzeug, dem Gelände und den Aufgaben vertraut zu machen, indem das gesamte Versuchsprogramm wie an den eigentlichen Versuchstagen durchgeführt wurde.

Dies geschah in der Vorstellung, unterschiedliche Erfahrungen der einzelnen Probanden mit "fremden" Fahrzeugtypen auszugleichen, und die durch den Lerneffekt bedingten Veränderungen vorwegzunehmen.

Nach dieser Vorphase begannen die Versuchspersonen in beschriebener Weise mit der Einnahme der Pharmaka.

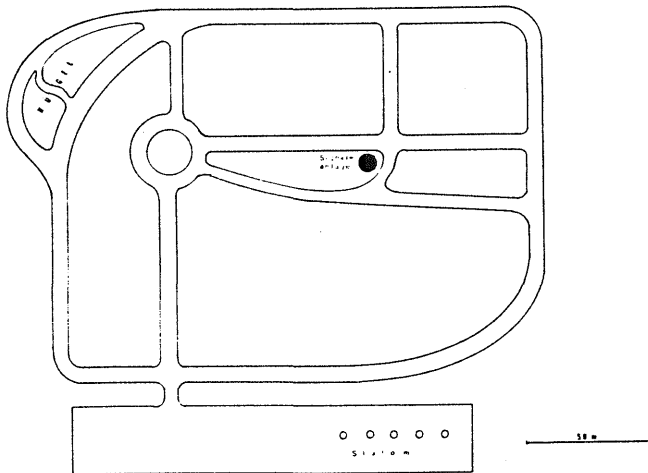


Abb. 5 : Straßenplan des Versuchsgeländes

Nach Einnahme der letzten Pharmakondosis am Versuchstag 1,5 Stunden vor Beginn der Fahrt wurden bei den Versuchspersonen die Meßelektroden angebracht und Ausgangswerte für die Parameter Pulshöhe und Hautwiderstand gemessen.

Anschließend erhielten die Versuchspersonen Fragebögen (nach THAYER s.u.), die den momentanen Aktivationszustand der Probanden erfassen sollten. Auf den Fragebögen sollten auch eventuelle Besonderheiten bei der Medikamenteneinnahme des letzten Einnahmezyklus vermerkt werden. Die eigentliche Versuchsfahrt bestand aus einer Abfolge von festgelegten Streckenabschnitten auf einem abgeschlossenen Verkehrsübungsgelände bei Kaarst/Neuß. Es stand ein Straßennetz von insgesamt ca. 1 km zur Verfügung, die Straßenbreite betrug ca. 5 m (s. Abb. 5).

Der Versuchsablauf gliederte sich in folgende Aufgaben, die von den Probanden zu erfüllen waren:

1. Fahren ohne Nebenaufgaben, wobei lediglich die vom Versuchsleiter angegebene Strecke zu fahren war.
2. Fahren mit Nebenaufgaben; hierbei mußten die Probanden während des Fahrens Nebenaufgaben lösen, die gewisse konzentrierte Anforderungen stellten. Die erste Nebenaufgabe (im weiteren mit NA I abgekürzt) bestand darin, eine vom Kassettenrecorder vorgegebene 5-stellige Ziffernfolge in umgekehrter Reihenfolge nachzusprechen (also 3-2-5-9-0, 0-9-5-2-3). Bei jeder Aufgabe wurden 5 solcher Ziffernfolgen vorgegeben, wobei die zur Beantwortung zur Verfügung stehende Zeit 8 Sekunden betrug.
Die zweite Nebenaufgabe (kurz NA II) bestand ebenfalls in der Präsentation von 5 Ziffernfolgen, die jedoch nicht mündlich zu wiederholen waren, sondern in rückwärtiger Reihenfolge in eine siebenstelligen Tastatur neben dem Lenkrad einzutippen waren.
3. Die Reaktionszeitmessung konnte durch die Verwendung der Funkfernsteueranlage unter sehr wirklichkeitsähnlichen Bedingungen durchgeführt werden.

Während der gesamten Versuchsfahrt wurde die Signalanlage 14 mal passiert. Viermal wurde dabei vom Versuchsleiter die Ampel in 30 m Entfernung von "grün" auf "gelb/rot" umgeschaltet.

Aufgrund der relativ geringen Entfernung zur Haltelinie der Ampel und einer vorher gegebenen Instruktion waren die Versuchspersonen bemüht, möglichst rasch auf den Lichtzeichenwechsel durch Anhalten zu reagieren; es war den Probanden bekannt, daß es sich um eine Reaktionszeitmessung handelte. Die zeitliche Lokalisation der 4 Messungen innerhalb des Versuchsablaufes kannten die Probanden allerdings nicht. Bei 4 Vergleichsmessungen in stehendem Fahrzeug sollten die Probanden durch einfaches Betätigen der Fußbremse reagieren.

4. Kreisfahrt ; auf dem Übungsgelände war ein als Kreisverkehr dienender Fahrbahnring von 25 m innerem Durchmesser vorhanden. Auf diesem Fahrbahnring wurde das Spurhaltevermögen der Probanden untersucht. Dazu waren die Versuchspersonen instruiert worden, in diesen Fahrbahnring hinein auf die innere Spur zu fahren und dort möglichst schnell eine ideale Kreislinie zu finden, d. h. sie sollten auf diesem Fahrbahnring mit vorgegebener und konstant zu haltender Geschwindigkeit ($v = 25 \text{ km/h}$) mit so wenig erforderlichen Lenkkorrekturbewegungen wie möglich vier Runden fahren.
5. Slalom ; auch mit dieser Aufgabe sollte, ebenso wie bei der vorigen, ein Anspruch an die Fahrgeschicklichkeit gestellt werden. Die Probanden waren aufgefordert, im Slalom um 5 in einem Abstand von 10 m aufgestellte Signalhüte zu fahren, dann das Fahrzeug zu stoppen und anschließend rückwärtsfahrend die Aufgabe zu wiederholen.

Diese verschiedenen Fahraufgaben waren so angeordnet, daß im zeitlichen Ablauf eine spezielle Fahraufgabe (2,3,4 oder 5) jeweils mit einem Abschnitt "Fahren ohne Nebenaufgaben" (1) abwechselte, um dadurch eine Interferenz der aufgenommenen Parameter bei den einzelnen, unterschiedlichen Fahraufgaben zu vermeiden. So wurden insgesamt zwölf 1-2 minütige Versuchsabschnitte festgelegt, die nach dem Durchfahren noch einmal in ihrer Gesamtheit wiederholt wurden (= 1. und 2. Versuchsdurchgang).

Vor Beginn der Versuchsfahrt wurden bei stehendem Fahrzeug Ruhewerte aller physiologischen Parameter aufgezeichnet sowie Vergleichswerte für die Nebenaufgaben I und II (2) und die Reaktionszeitmessung (3) gewonnen (Standphase).

Es schloß sich dann ein 10-minütiges "Wiedervertrautmachen" mit dem Fahrzeug an, währenddem die Probanden einen beliebigen Kurs auf dem Versuchsgelände ohne Aufzeichnung von Meßwerten fahren konnten.

Dann begann die eigentliche Versuchsfahrt (Fahrtphase, auch hier zunächst mit der Registrierung von Ruhewerten).

Zur besseren Veranschaulichung des Versuchsablaufes ist im folgenden ein schematischer Zeitplan einer Fahrt dargestellt:

Zeit	Aufgaben-nr.		
- 1,5 Std.			Einnahme der letzten Medikamentendosis
- 0,5 Std.			Anlegen der Elektroden
0			Versuchsbeginn
0 - 2 min.		<u>STANDPHASE</u>	Ruhewerte
2 - 4 min.	2		Nebenaufgabe I, Vergleichswerte
4 - 6 min.	2		Nebenaufgabe II, Vergleichswerte
6 - 8 min.	3		Reaktionszeitmessung (4 x)
8 - 18 min.			Wiedergewöhnung an das Fahrzeug
18 - 20 min.			Ruhewerte
20 - 22 min.	1	<u>FAHRTPHASE</u>	Fahren ohne Nebenaufgabe
22 - 24 min.	2		Fahren mit NA I
24 - 25 min.	1		Fahren ohne Nebenaufgabe
25 - 26 min.	3		Reaktionszeitmessung
26 - 27 min.	1		Fahren ohne Nebenaufgabe
27 - 29 min.	2		Fahren mit NA II
29 - 31 min.	1		Fahren ohne Nebenaufgabe

31 - 33	min.	4	Fahren im Kreis
33 - 35	min.	1	Fahren ohne Nebenaufgabe
35 - 36	min.	3	Reaktionszeitmessung
36 - 38	min.	1	Fahren ohne Nebenaufgabe
38 - 39	min.	5	Slalom
39 - 57	min.		Wiederholung der Fahrtphase (2. Versuchsdurchgang)
57 - 60	min.		Ruhewerte

Als allgemeine Anweisung galt für das Fahren auf dem Versuchsgelände das Beachten von Verkehrsregeln (z. B. das Beachten von Stop-Schildern) sowie das Einhalten einer Höchstgeschwindigkeit von 40 km/h.

Die Geschwindigkeit sollte im übrigen individuell dem eigenen Fahr- und Sicherheitsgefühl angepaßt sein. Es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, daß es nicht auf eine möglichst schnelle Absolvierung der Aufgaben ankam.

6. Statistische Methodik

Entsprechend der Versuchsplanung wurden den zwanzig Versuchspersonen die drei Untersuchungssubstanzen (Propranolol, Pindolol, Placebo) in permutierter Reihenfolge verabreicht.

Diese Versuchsanordnung besaß neben organisatorischen Vorteilen den Vorzug der besseren Vergleichbarkeit der drei Testgruppen miteinander, da der Einfluß der interindividuellen Unterschiede, die bei den psychophysiologischen Größen z. T. erheblich sein können, dadurch reduziert wurde, daß jeder Proband unter allen drei Medikamentierungen getestet wurde.

Für die statistische Auswertung folgte daraus, daß die gewonnenen Meßwerte nicht voneinander unabhängig waren, da die physiologische Reaktionsbereitschaft einer Versuchsperson unter der Einwirkung eines Pharmakons sicher auch von der individuellen Reaktionsbereitschaft desselben, aber pharmakologisch unbehandelten Probanden abhängig ist.

Die relativ geringe Probandenzahl ($n = 20$) bedingte, daß über die Art der Verteilung und der sie beschreibenden Parameter aus dem gewonnenen Material keine verlässlichen Angaben gemacht werden konnten.

Zum statistischen Vergleich der drei Kollektive mußte daher ein parameterfreier Test für abhängige Stichproben gewählt werden. Außerdem sollte ein multipler Vergleich der drei Gruppen untereinander möglich sein.

Unter diesen Voraussetzungen stehen nicht viele statistische Verfahren zur Verfügung [53], so daß für die vorliegende Untersuchung auf den nicht sehr trennscharfen Test nach WILCOXON & WILCOX [75] zurückgegriffen werden mußte.

Dieses Testverfahren beruht auf einer Transformation der Meßwerte in Rangzahlen und vergleicht die Rangsummendifferenzen zwischen den einzelnen Testgruppen mit einer Prüfgröße.

Für die durchgeführten Tests wurde durchgehend eine Signifikanzschwelle von $p \leq 0,05$ für einen zweiseitigen Test festgelegt.

Die Prüfgröße wurde für $k = 3$ Behandlungen und $n = 20$ Versuchspersonen tabellarisch ermittelt [75].

Für die Daten von EKG, EMG, Kreisfahrt und Reaktionszeit mußte die Testung z. T. mit $n = 18$ erfolgen, da durch technische Ausfälle bei 2 Versuchspersonen während der Testfahrt unter Propranolol Meßdaten teilweise verloren gingen.

7. Auswertung und Ergebnisse

7.1 Psychophysiologische Parameter

7.1.1 Kardiovaskuläres System

7.1.1.1. Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm der Probanden wurde nicht einer systematischen qualitativen und quantitativen Analyse unterzogen, da eine solche Feinanalyse nur mit einem sehr hohen Aufwand durchführbar ist und daher speziellen Fragestellungen vorbehalten bleibt.

Es wurde jedoch von jeder Versuchsperson vor Beginn der Versuchsfahrten eine EKG-Ableitung registriert und ausgewertet. Von den Aufzeichnungen während des Versuches wurden stichprobenweise EKG-Analysen durchgeführt.

Bei den EKG-Registrierungen vor Beginn der Fahrt fanden sich in keinem Falle, soweit dies aus der Monitorableitung beurteilbar war, Pathologika im Sinne von Rhythmus- und Repolarisationsstörungen oder Blockbildern.

Quantitativ beurteilt wurde die AV-Oberleitungszeit (PQ Zeit), wobei sich folgende mittlere Werte fanden:

	<u>PQ-Zeit</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>
Propranololgruppe :		0,18 sec	0,01
Pindololgruppe:		0,16 sec	0,016
Placebogruppe:		0,15 sec	0,018

Die Verlängerung der PQ-Zeiten durch Propranolol ließ sich statistisch sichern.

Während der Fahrtphase ließen sich im EKG keine eindeutigen Veränderungen, insbesondere nicht der ST-Strecke, nachweisen.

Bei zwei Personen zeigten sich jedoch einmal unter Propranolol, einmal unter Pindolol bei der Belastung durch das Fahren vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen (s. Abb. 6).

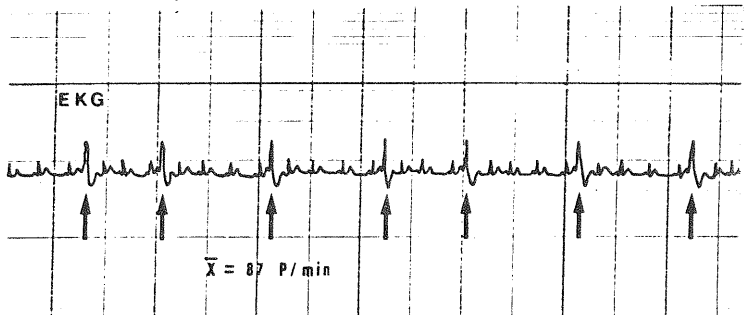


Abb. 6 : Ventrikuläre Extrasystolen im EKG der Versuchsperson Nr. 10 während der Versuchsfahrt

7.1.1.2. Kardiotachogramm

Das Kardiotachogramm (= Beat to Beat-Puls, Momentanpuls) wurde während aller Abschnitte des Versuchsablaufes kontinuierlich registriert.

Aus Gründen einer unumgänglichen Datenreduktion (insgesamt lieferte die Untersuchung ca. 10 Millionen Einzelmeßwerte) war es jedoch erforderlich, sich auf bestimmte für die Beurteilung relevante Zeitbereiche zu beschränken.

Dabei bedeutet der Ausdruck "relevanter Zeitbereich" einen für den jeweiligen Versuchsabschnitt charakteristischen Zeitbereich, in dem die psychophysiologischen Variablen mit einer gewissen Latenz sich auf ein (dem unterschiedlichen Beanspruchungsgrad der verschiedenen Aufgaben entsprechenden) Niveau stabilisiert und einen annähernd konstanten Verlauf angenommen haben.

Die Dauer der Anstiegs- oder Abfallflanke bzw. der Plateauphase nach einem äußeren Stimulus ist naturgemäß für verschiedene Parameter unterschiedlich.

Die Daten wurden deshalb bei den einzelnen Versuchsabschnitten erst 45 Sekunden nach Beginn der Aufgabe zur Auswertung herangezogen.

Die Wahl dieses "Sicherheitsabstandes" zur Stabilisierung der Variablen wurde nach Sichtung der Daten aus den Vorversuchen als für alle Parameter geeignet angesehen.

Eine Ausnahme hiervon bildeten lediglich die beiden Aufgaben "Slalom" und "Reaktionszeitmessung". Bei letzterem handelte es sich um einen nur kurzdauernden Stimulus mit sich direkt anschließender Lösung der Beanspruchung. In diesem Fall begann daher der Auswertebereich unmittelbar mit dem spezifischen Reiz "Umspringen der Ampel".

Das Slalomexperiment war zeitlich kürzer als die übrigen Aufgaben. Hier mußte man sich daher auf ein Zeitintervall von 30 Sekunden nach Aufgabenbeginn für die Auswertung beschränken.

Für die Untersuchung der Pulshöhenverläufe bestand die Datenaufbereitung in einer Mittelung der Momentanpulsfrequenzen über einen Zeitraum von 10 Sekunden in allen Versuchsabschnitten. Aus diesen individuellen Pulsfrequenzwerten wurden dann in einem zweiten Schritt Mittelwerte über beide Versuchsdurchgänge und anschließend Gruppenmittelwerte über alle Probanden gebildet.

Im einzelnen zeigten sich dabei folgende Ergebnisse:

Die Ruhepulsfrequenzen, die 1 Stunde vor Beginn des Versuches ermittelt wurden, bestätigten dadurch, daß die Herzfrequenz unter Propranolol ($\bar{x} = 59,4$ P/min, $s = 7,71$) um 18 Schläge pro Minute, unter Pindolol ($\bar{x} = 67,6$ P/min, $s = 9,32$) um 10 Schläge pro Minute niedriger lag als nach Placeboeinnahme ($\bar{x} = 77,6$ P/min, $s = 8,5$), daß zur Zeit der Versuche bei den Probanden eine ausgeprägte pharmakodynamische Medikamentenwirkung bestand.

Unmittelbar vor Beginn der Versuchsfahrt (also ca. 1 Stunde später), während der Registrierung der Ruhewerte im stehenden Fahrzeug, fanden sich für Propranolol mit 60,5 P/min und für Pindolol mit 66,6 P/min fast identische Werte wie bei der Vorphase, in der Placebogruppe jedoch lag die Ruhepulsfrequenz im Fahrzeug mit 71,3 P/min um ca. 6 Schläge pro Minute niedriger.

Während der Ermittlung von Vergleichswerten für die Nebenaufgaben I und II in der Standphase stieg die Herzfrequenz in allen drei Gruppen an, allerdings unter der Wirkung der β -Blocker mit einer Steigerung von 4 - 6 Schlägen pro Minute etwas weniger als nach Placeboeinnahme (Anstieg um 7 - 8 Schläge pro Minute).

Zwischen den beiden Nebenaufgaben I und II ließen sich jedoch keine einheitlichen Unterschiede nachweisen.

Bei den Vergleichsmessungen zum Reaktionszeitexperiment sank der Puls in allen drei Gruppen wieder geringfügig ab.

Nach dem sich anschließenden Intervall der Wiedergewöhnung an das Fahrzeug begann die Fahrtphase wiederum mit der Registrierung von Ruhewerten.

Die Propranololgruppe entsprach dabei etwa dem Ausgangswert, die Pindolol- und Placebogruppen lagen hingegen um ca. 4 Schläge pro Minute höher.

Während der Fahrtphase stiegen die Pulsfrequenzen in allen drei Gruppen an, wobei erwartungsgemäß die Steigerung beim Abschnitt "Fahren ohne Nebenaufgaben" am geringsten war. (Für diesen pro Durchgang sechsmal wiederkehrenden Abschnitt wurde exemplarisch der Abschnitt nach der Nebenaufgabe I gewählt. Durch Datenstichproben und Vergleich von Analogschrieben mit den anderen Abschnitten "Fahren ohne Nebenaufgaben" wurde vorher festgestellt, daß sich diese sechs Versuchsabschnitte nicht wesentlich voneinander unterscheiden.)

Mit Pulssteigerungen von 7, 9 und 13 Schlägen pro Minute gegenüber den Ruhewerten dokumentierten die Meßwerte eine durch die Fahrtätigkeit bedingte deutliche Frequenzsteigerung, wobei die Zunahme in der Placebogruppe am größten war.

Die hinzukommende Belastung durch die während des Fahrens simultan zu lösende Nebenaufgabe I führte in allen drei Gruppen zu einer weiteren Steigerung von 3 Schlägen pro Minute.

Tabelle 2 : Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten der Pulsfrequenzen in den einzelnen Versuchsabschnitten. Die Mittelwertbildung erfolgte über beide Versuchsdurchgänge und alle Probanden.

		STANDPHASE				FAHRTPHASE							
		Ruhewerte	Nebenaufg. I	Nebenaufg. II	Reaktionszeit	Ruhewerte	Fahrt ohne NA	Fahrt mit NA I	Fahrt mit NA II	Reaktionszeit	Kreisfahrt	Slalom	Ruhewerte
PROPRANOLOL	\bar{x}	60,5	65,5	65,2	63,1	59,9	67,3	70,5	71,3	68,6	69,6	75,8	63,4
	S	3,6	9,0	9,4	7,7	7,6	8,8	9,4	9,1	7,8	8,9	8,8	8,9
	Spannweite	45-75	52-83	48-89	50-78	49-75	51-86	52-88	54-90	56-93	56-90	58-98	44-75
PINDOLOL	\bar{x}	66,6	71,7	72,2	70,4	70,2	75,8	78,1	79,2	77,9	78,8	83,8	71,0
	S	9,4	9,4	9,5	7,6	9,7	8,3	10,1	8,9	10,3	9,1	9,6	10,0
	Spannweite	51-84	62-91	59-93	59-87	52-87	59-91	58-95	59-94	61-101	58-97	59-100	49-87
PLACEBO	\bar{x}	71,3	78,3	80,9	76,8	74,9	84,0	87,6	88,1	87,2	88,4	97,9	80,3
	S	9,7	10,3	10,4	8,3	11,2	12,6	14,8	14,6	12,4	14,4	12,3	14,0
	Spannweite	51-95	59-92	56-98	59-91	55-87	62-125	65-135	62-132	66-101	65-139	79-130	70-120

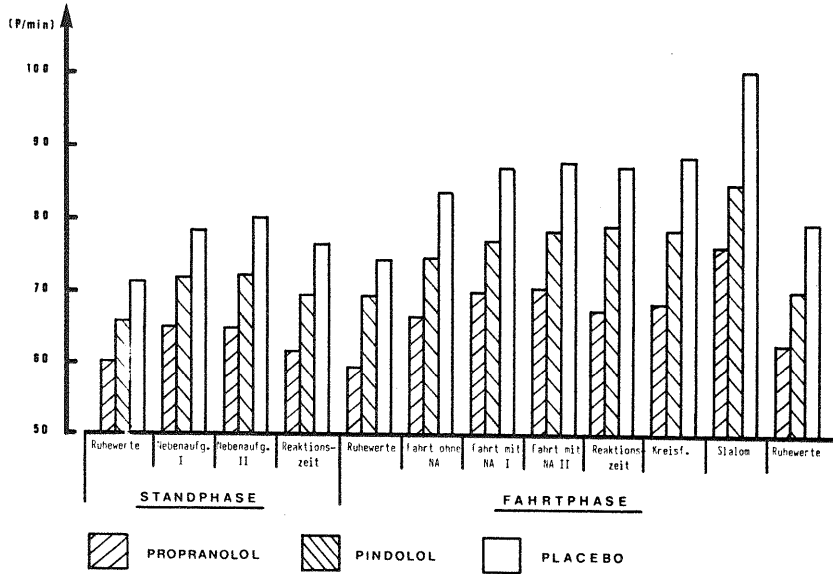


Abb. 7 : Gruppenmittelwerte der Herzfrequenz in den einzelnen Versuchsabschnitten. Die gemessenen individuellen Pulswerte wurden über beide Versuchsdurchgänge und alle Probanden jeder Medikationsgruppe gemittelt.

Im Gegensatz zur Standphase lag während der Fahrt bei der Nebenaufgabe II die Herzfrequenz durchgehend etwas höher als bei Nebenaufgabe I, absolut gesehen unterschieden sich auch hier die drei Gruppen signifikant voneinander.

Die in allen Versuchsabschnitten beobachtete deutliche Abstufung in der Pulsfrequenz zwischen den einzelnen Präparaten in der Reihenfolge Propranolol - Pindolol - Placebo zeigte sich auch in den Versuchsabschnitten "Reaktionszeitmessung", "Kreisfahrt" und "Slalom".

Beim Versuchsabschnitt "Slalom" erreichten die Herzfrequenzen absolute Höchstwerte, wobei besonders bei der Placebofahrt eine hohe interindividuelle Varianz auffiel.

Bei den unmittelbar anschließend erhobenen Ruhewerten waren die Pulsfrequenzen fast auf die Ausgangswerte zurückgefallen. Dieser Frequenzrückgang war bei der Placebogruppe jedoch nicht ganz so stark ausgeprägt wie in den beiden Vergleichsgruppen. Tabelle 2 und Abbildung 7 stellen nochmals die Meßwerte im einzelnen dar.

Die Unterschiede der Pulsfrequenz nach Medikamenteneinnahme im Vergleich zur Placebofahrt verdeutlicht Tabelle 3, in der für jeden Versuchsabschnitt die Differenzen der Pulsfrequenzen zwischen den Fahrten nach β -Blocker- und nach Placebogabe dargestellt sind.

Tabelle 3 : Verringerung der mittleren Herzfrequenz (\bar{P}/min) während der Fahrten unter β -Blockereinfluß bezogen auf die Placebofahrt

	STANDPHASE				FAHRTPHASE							
	Ruhewerte	Nebenaufg. I	Nebenaufg. II	Reaktionszeit	Ruhewerte	Fahrt ohne RA	Fahrt mit RA I	Fahrt mit RA II	Reaktionszeit	Kreisfahrt	Slalom	Ruhewerte
PROPRANOLOL [\bar{P}/min]	10,8	12,8	15,7	13,7	15,0	16,7	17,1	16,8	18,6	18,8	22,1	16,9
PINDOLOL [\bar{P}/min]	4,7	6,6	8,7	6,4	4,7	8,2	9,5	8,9	9,3	9,6	14,1	9,3

Es ist zu ersehen, daß der Unterschied zur Placebofahrt bei denjenigen Versuchsabschnitten am größten war, die auch das höchste Pulsniveau zeigten, und umgekehrt.

Um die Pulsfrequenzänderungen zwischen den einzelnen Gruppen mit ihren sehr unterschiedlichen Ruhewerten besser miteinander vergleichbar zu machen, wurden die Herzfrequenzen aller Versuchsabschnitte als prozentuale Steigerungen, bezogen auf den jeweiligen Ruhewert zu Beginn der Versuche, dargestellt (s. Abb. 8).

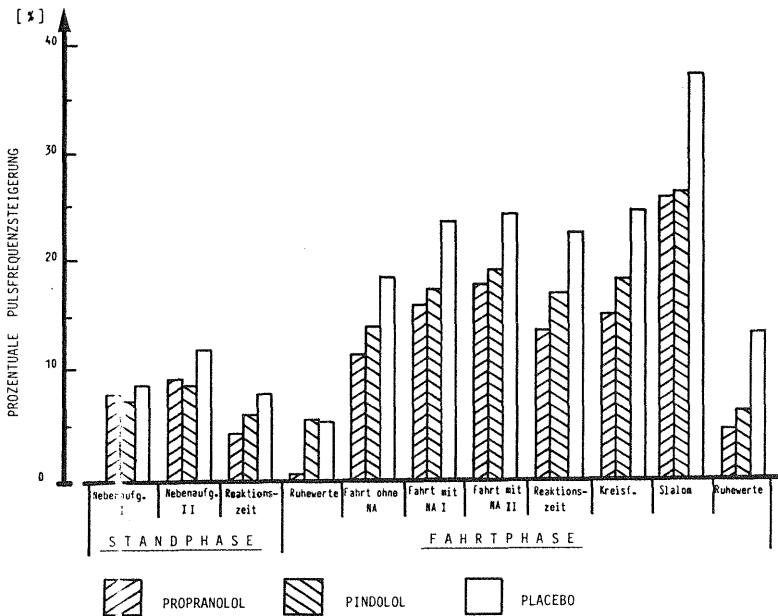


Abb. 8 : Prozentualer Anstieg der mittleren Herzfrequenz in den einzelnen Versuchsabschnitten gegenüber der Ruhefrequenz zu Beginn des Versuches

Aus dieser Abbildung läßt sich erkennen, daß sowohl unter β -Blocker wie unter Placebo die Beanspruchung durch die Nebenaufgaben in der Standphase zu einem geringeren Pulsfrequenzanstieg führte als während der Fahrtphase, daß aber vor allem in der Fahrtphase die relativen Steigerungen in der Placebogruppe signifikant höher waren, als in den Vergleichsgruppen, d.h., daß die Placebogruppe nicht nur um einen konstanten Betrag in der Pulsfrequenz über den Medikamentengruppen lag, sondern daß die tatsächlichen Pulsfrequenzsteigerungen unter Placebo bei allen Aufgaben stärker ausgeprägt waren.

Diese Relativierung auf den Ausgangswert läßt jedoch noch die von WILDER [108] in seinem "Law of Initial Value" beschriebene Tatsache unberücksichtigt, daß die Höhe einer reaktiven Pulsfrequenzsteigerung eine Funktion des Prästimuluswertes ist: das bedeutet z. B., daß eine Frequenzänderung um 10 Schläge pro Minute von einem Ausgangsniveau von 60 P/min anders zu werten ist, als dieselbe Änderung von einem Prästimulusniveau von 120 P/min aus.

LACEY & LACEY haben einen Ausgleichsalgorithmus entwickelt (Autonomic Lability Score = ALS [41, 42]), durch den Reaktionswerte physiologischer Variablen linear unabhängig vom Ausgangswert gemacht werden [25, 30, 36, 76] .

Dieser Autonomic Lability Score errechnet sich wie folgt:

$$A L S_i = 100 + 10 \cdot \frac{Z_{yi} - r_{xy} \cdot Z_{xi}}{\sqrt{1 - r_{xy}^2}}$$

Dabei bedeuten:

$A L S_i$: Individueller, auf die Ausgangslage korrigierter Reaktionswert

Z_{yi} : Individueller, z-transformierter Reaktionswert

Z_{xi} : Individueller, z-transformierter Ausgangswert

r_{xy} : Korrelation zwischen Ausgangs- und Reaktionswert

Die Berechnung dieses Scores beruht auf einer Regressionsanalyse, da der Scorewert als eine "standardisierte Abweichung des individuell erreichten Verlaufswertes definiert ist, wobei der erwartete Verlaufswert regressionsstatistisch als mittlerer Verlaufswert all der Personen bestimmt wird, welche denselben Ausgangswert haben, wie die betreffende Person" ([76] S.108).

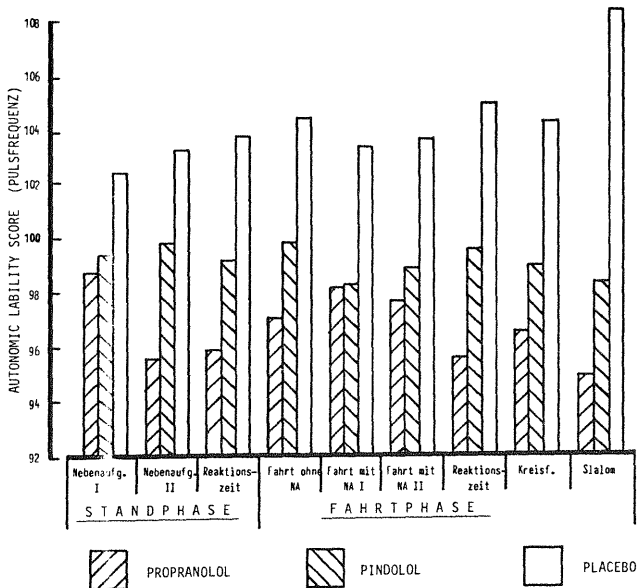


Abb. 9 : Gruppenmittelwerte der individuellen nach Ausgangslagen korrigierten reaktiven Pulsfrequenzsteigerungen (Autonomic Liability Score)

Formal gesehen entspricht dieses Verfahren von LACEY & LACEY einer T-Transformation von δ -Werten, wodurch Meßwerte einer unbekanntem Verteilung in eine Normalverteilung mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 10 transformiert werden (53).

Auf das vorliegende Datenmaterial der Pulsfrequenz angewandt, lieferte das beschriebene Verfahren die in Abbildung 9 dargestellten Ergebnisse.

Es ist daraus zu ersehen, daß sich die nach den unterschiedlichen Ausgangswerten korrigierten Pulsfrequenzsteigerungen der Placebogruppe von denen beider β -Blockergruppen signifikant unterscheidet.

Eine Differenzierung zwischen den beiden β -Blockern ist - wie auch bei den unkorrigierten Frequenzwerten - insoweit möglich, als sich Propranolol in allen Fällen in seiner frequenzbegrenzenden Wirkung potenter zeigte als Pindolol.

Die qualitative Übereinstimmung der Abbildung 9 mit dem Diagramm der prozentualen Pulsfrequenzsteigerungen (Abb. 8) besagt, daß die gefundenen Unterschiede in der Reagibilität des Pulses auf äußere Einflüsse nicht artefiziell durch die unterschiedlichen Ausgangsfrequenzen hervorgerufen worden sind, sondern vielmehr Ausdruck tatsächlich bestehender Unterschiede in dem die Herzfrequenz regulierenden System waren.

Um einen Eindruck von den verschiedenen Frequenzanteilen an den beobachteten Herzfrequenzen innerhalb der einzelnen Gruppen zu erhalten, wurde ein Häufigkeitsverteilungsdiagramm für jedes der Präparate erstellt (Abb. 10).

Dazu wurden die über alle Probanden innerhalb jeder Medikationsgruppe summierten relativen Häufigkeitsanteile an den einzelnen Frequenzklassen bestimmt.

Die drei Verteilungsdiagramme unterscheiden sich in ihren Lokalisationen und Dispersionen voneinander.

Zur Objektivierung von Dispersionsunterschieden wurden die

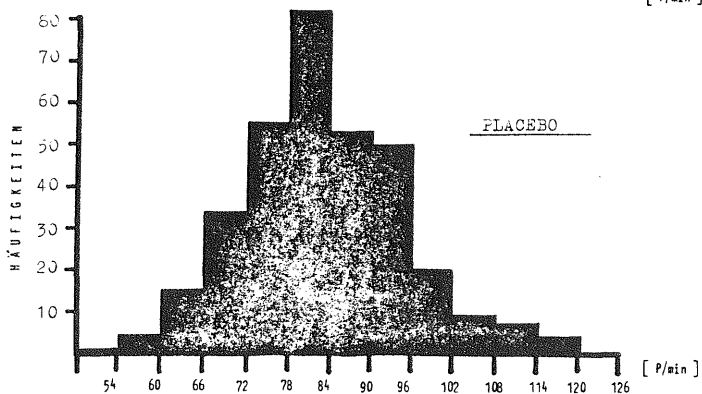
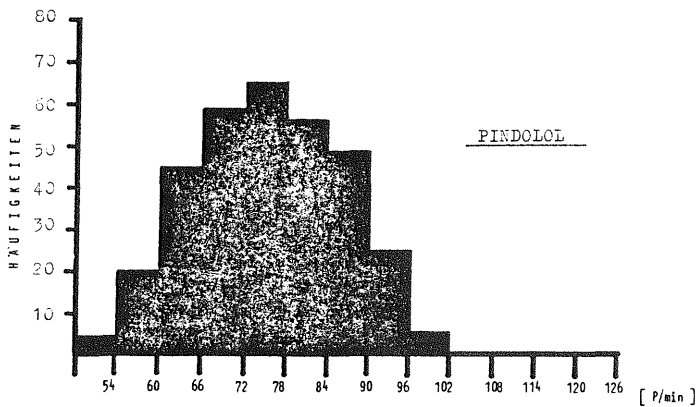
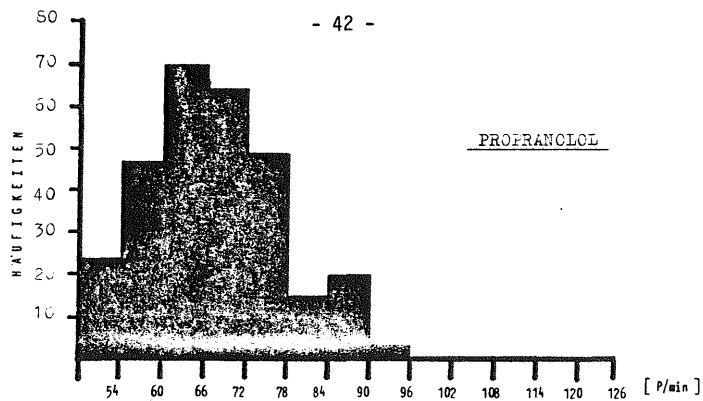


Abb. 10 : Häufigkeitsverteilung der während der gesamten Versuchsfahrt bei allen Probanden aufgetretenen Herzfrequenzen

intraindividuellen Standardabweichungen der Pulswerte aus den verschiedenen Versuchsabschnitten im Test nach WILCOXON & WILCOX miteinander verglichen. Dabei wurde bestätigt, daß die intraindividuelle Streuung der während der Versuchsfahrt aufgetretenen Pulsfrequenzen nach Placeboeinnahme signifikant größer war, als nach β -Blockereinnahme.

Die Mediane der Verteilungen (Propranolol 67 P/min; Pindolol 75 P/min; Placebo 83 P/min) lagen zusammen mit den Mittelwerten in den modalen Klassen.

7.1.1.3. Sinusarrhythmie

Als weiterer Parameter des kardiovaskulären Systems wurde die Sinusarrhythmie untersucht.

Diese physiologische, wahrscheinlich durch eine atemabhängige Vagustonuschwankung bedingte, Herzarrhythmie ([18] S.484) wurde von vielen Wissenschaftlern vornehmlich zur Quantifizierung mentaler Belastung herangezogen (STRASSER, LAURIG u.a.).

Es sind inzwischen verschiedene Algorithmen zur Quantifizierung der Sinusarrhythmie entwickelt worden.

Aufgrund der vorliegenden Literaturergebnisse und einer relativ leichten Anwendbarkeit auf die vorliegende Datenstruktur, wurde ein von MULDER & MULDER - HAJONIDES beschriebenes Verfahren übernommen [63] .

Dieses Arrhythmiemaß errechnet sich als die mittlere quadratische Differenz aufeinanderfolgender R-Zackenintervalle.

Es gilt also:

$$S_{\text{ind}} = \frac{\sum_{i=1}^n (P_{i-1} - P_i)^2}{n - 1}$$

mit : S_{ind} = individueller Sinusarrhythmiewert
 P_i = i -ter Momentanpulswert

Dieser Quotient wurde nicht über einen konstanten Zeitraum ermittelt, sondern über eine festgelegte Anzahl von Pulsschlägen; hier für $i = 1-30$ [47]. Die Zeitbereiche, innerhalb derer die Sinusarrhythmieberechnungen vorgenommen wurden, entsprachen denen der Pulsfrequenzmessungen (vg. 7.1.1.2.).

Abbildung 11 zeigt die Gruppenmittelwerte der Sinusarrhythmie für die einzelnen Versuchsabschnitte. (Gemittelt wurde wieder über beide Versuchsdurchgänge und alle Probanden einer Medikationsgruppe)

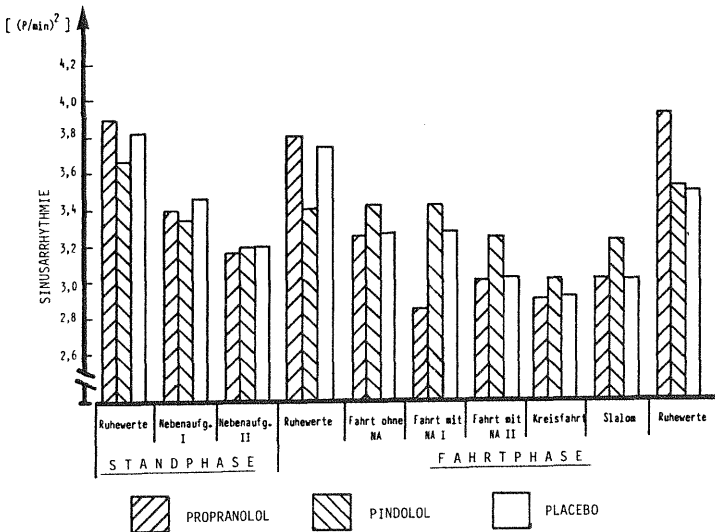


Abb. 11 : Gruppenmittelwerte der Sinusarrhythmie in den einzelnen Versuchsabschnitten

Entsprechen dem theoretisch zu erwartenden Verhalten der Si-

nusarrhythmie (hohe Werte bei geringer Beanspruchung, niedrige Werte bei hoher Beanspruchung; Abbildung 12 verdeutlicht die Veränderungen der Sinusarrhythmie bei wechselnder Beanspruchung) imponiert ein der Herzfrequenz reziproker Verlauf.

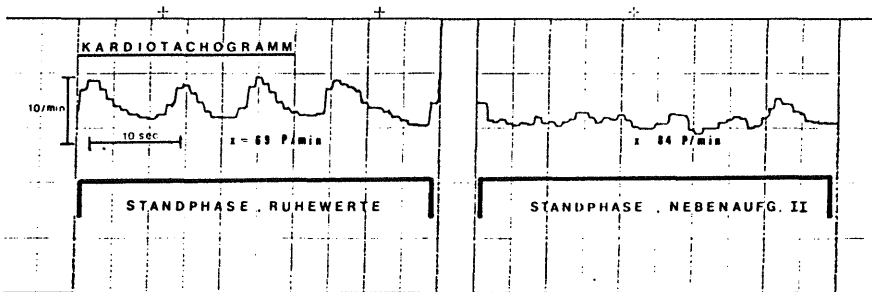


Abb. 12 : Veränderung der Sinusarrhythmie bei unterschiedlicher Belastung. Links ausgeprägte Sinusarrhythmie bei Ruhe, rechts Abnahme der Sinusarrhythmie bei Belastung durch das Lösen einer Nebenaufgabe (Originalregistrierung von Proband Nr. 2)

Die bei der Analyse der Herzfrequenz festgestellten deutlichen Unterschiede zwischen den drei Medikationsgruppen, konnte in der Sinusarrhythmie nicht nachgewiesen werden.

Im Vergleich zur Placebofahrt fiel bei Pindolol eine geringere Dynamik im zeitlichen Verlauf auf. In der Standphase lagen die Arrhythmiewerte zumeist unterhalb der beiden Vergleichsgruppen, während der Fahrtphase dagegen in allen Abschnitten darüber. Insgesamt befanden sich aber alle Werte in einem sehr engen Bereich.

Im Gegensatz dazu zeigte der zweite β -Blocker Propranolol

sehr große Veränderungen zwischen den einzelnen Versuchsabschnitten.

Die Werte entsprachen dabei weitgehend denen nach Placeboeinnahme, lediglich in der Ruhephase nach Beendigung der eigentlichen Versuchsfahrt und während der Nebenaufgabe I der Fahrtphase zeigte sich ein abweichendes Verhalten unter Propranololwirkung.

Wie bei den Ergebnissen der Pulsfrequenz fiel auch bei der Sinusarrhythmie auf, daß die Standardabweichungen aus den Gruppenmittelwertbildungen bei den beiden β -Blockern signifikant geringer waren, als in der Placebogruppe.

Der Zusammenhang zwischen Pulsfrequenz und Sinusarrhythmie wurde in einer exponentiellen Regressionsanalyse untersucht. Die Annahme eines exponentiellen Zusammenhanges wurde von LAURIG [7] übernommen.

Die Regressionsanalyse lieferte folgende Ausgleichsfunktionen:

$$\text{PROPRANOLOL} : S = 12,1 \cdot e^{-0,019 \cdot \text{PF}}$$

$$\text{PINDOLOL} : S = 5,8 \cdot e^{-0,008 \cdot \text{PF}}$$

$$\text{PLACEBO} : S = 7,2 \cdot e^{-0,009 \cdot \text{PF}}$$

mit : S = Sinusarrhythmiewert , PF = zugehörige Pulsfrequenz

Diese Werte entsprechen in etwa den von LAURIG gefundenen Zusammenhängen.

Ein rein qualitativer Vergleich zwischen den drei Medikationsgruppen bezüglich der Sinusarrhythmie ließ erkennen, daß unter β -Blockerwirkung der normale sinusförmige Pulscurvenverlauf

einem nahezu rechteckigen Verlauf gewichen ist, wobei sich nach 1-2 Schlägen die Richtung der Pulsfrequenzänderung umkehrte, während dies unter Placebo erst nach 2-12 Schlägen geschah (vgl. Abb. 12 und Abb. 13).

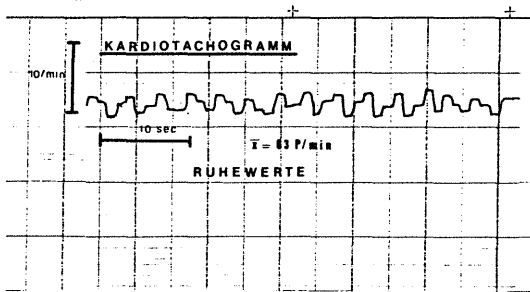


Abb. 13 : Sinusarrhythmie nach Einnahme von Propranolol (Versuchsperson Nr. 2) Vergleiche mit der normalen Sinusarrhythmie in Abbildung 12

7.1.1.4. Blutdruck

Der arterielle Blutdruck wurde wie beschrieben an verschiedenen Stellen des Versuchsprogrammes gemessen.

Bei der Reaktionszeitmessung, der Kreisfahrt und dem Slalom wurde die Messung unmittelbar nach Beendigung der Aufgabe durchgeführt, in den anderen Fällen während des Versuchsabschnittes.

Das Probandenkollektiv zeigte sowohl bei den medizinischen Untersuchungen vor Versuchsbeginn, als auch unter Placeboeinnahme insgesamt sehr hypotone Werte (Gruppenmittelwert RR syst. 100 mmHg).

Die dadurch bedingte geringe Spannweite RR syst. zu RR diast. führte bei der automatischen Registrierung zu technischen

Schwierigkeiten, so daß auf die Auswertung des diastolischen Blutdruckes verzichtet wurde.

Da aber auch die systolischen Blutdruckwerte auch bei wiederholter Messung bestenfalls mit einer Genauigkeit von 5 mmHg auswertbar waren, wurden die gefundenen Werte als intervallskalierte Daten in Klassen mit 5 mmHg Breite eingeteilt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 graphisch veranschaulicht. Für die Placebogruppe zeigte sich dabei eine bemerkenswerte Konstanz während der ganzen Versuchsfahrt. Lediglich der Versuchsabschnitt "Reaktionszeitmessung" wies ein abweichendes, in Stand- und Fahrtphase gegenseitiges Verhalten auf.

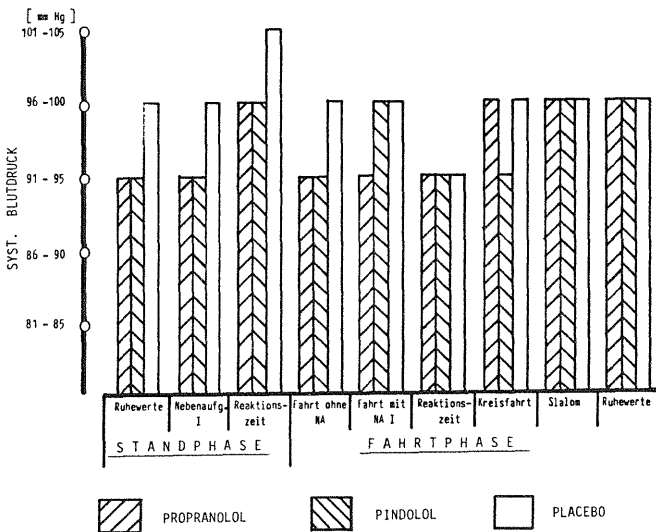


Abb. 14 : Gruppenmittelwerte der klassierten systolischen Blutdruckmeßwerte bei den einzelnen Versuchsabschnitten (Mittelwertbildung über beide Versuchsdurchgänge und alle Versuchspersonen)

Die Ausgangswerte lagen nach β -Blockereinnahme um eine Klasse niedriger als nach Placebogabe. Diese leichte Erniedrigung des Blutdruckes war ebenso während der beiden anderen Messungen der Standphase und dem Abschnitt "Fahren ohne Nebenaufgabe" nachweisbar.

Bei den restlichen Versuchsabschnitten zeigten sich dagegen keine eindeutigen Unterschiede.

Zusammenfassend gesehen war die Reagibilität des Blutdruckes während des Versuchs relativ gering, wobei die β -Blockergruppen leicht erniedrigte oder gleiche Werte zeigten gegenüber der Vergleichsgruppe.

Zur quantitativen Orientierung über die pharmakologische Wirksamkeit einzelner β -Blocker wird oft das Druck-Frequenz-Produkt (ROBINSON - Index) benutzt.

Auf die erhobenen Daten angewandt, zeigte sich unter Propranolol eine mittlere Reduzierung des ROBINSON - Indexes von 21,9 % und unter Pindolol eine Reduzierung von 12,9 %, bezogen auf den Placebowert.

7.1.2. Elektromyogramm

Das Elektromyogramm als psychophysiologische Meßgröße soll eine Information über tonische Muskelspannungsverläufe als Korrelat zu einer bestehenden Beanspruchung liefern (s. Abb. 15). Als gut geeigneter Meßparameter hat sich das Zeitintegral der Muskelaktionspotentiale herausgestellt (Myointegral) [25, 36, 76, 101] .

Daher wurden in der Auswertephase die Primärdaten (für die gleichen Zeitbereiche wie für die übrigen psychophysiologischen Parameter, vgl. 7.1.1.2.) numerisch integriert, so daß für jede Versuchsperson pro Versuchsabschnitt ein solcher Myointegralwert erzeugt wurde (mit Ausnahme des Reaktionszeitexperimentes).

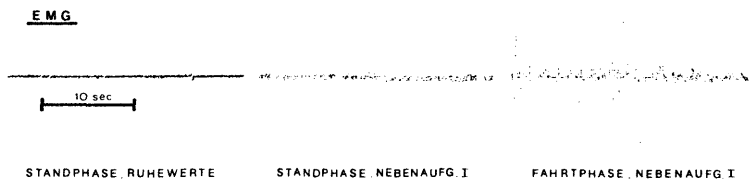


Abb. 15 : Originalregistrierung des Elektromyogramms bei unterschiedlichen psychomentalen Belastungen

Zum Vergleich der unterschiedlichen Niveaus im Muskeltonus wurden zunächst die einfachen Gruppenmittelwerte zusammengestellt (Mittelwertbildung über beide Versuchsdurchgänge und alle Probanden; s. Abb. 16).

Auffälligstes Merkmal dieser Darstellung ist der beträchtliche Unterschied zwischen Placebo- und β -Blockerfahrt während der Stand- und Ruhephasen. So lag nach Placeboeinnahme der gemessene Muskeltonus bei den Ruhemessungen, aber auch bei den Nebenaufgaben I und II in der Standphase im Gruppenniveau erheblich über den Werten für die beiden β -Blockergruppen.

Fahrtphase nahezu vollständig um.

In der Placebogruppe nahm die Muskelspannung während aller Abschnitte der Fahrtphase stark ab, nach β -Blockereinnahme stieg dagegen der gemessene Muskeltonus bei den Fahraufgaben an.

In der abschließenden Ruhemessung, ca. 30 Sekunden nach Beendigung der Slalomaufgabe, stellte sich bemerkenswerterweise sofort wieder die gleiche Meßwertkonstellation zwischen den drei Medikationsgruppen ein, wie bei der anfänglichen Standphase.

Bei der personenbezogenen Betrachtung der Einzelmeßwerte stellte

sich eine starke interindividuelle Streuung heraus.

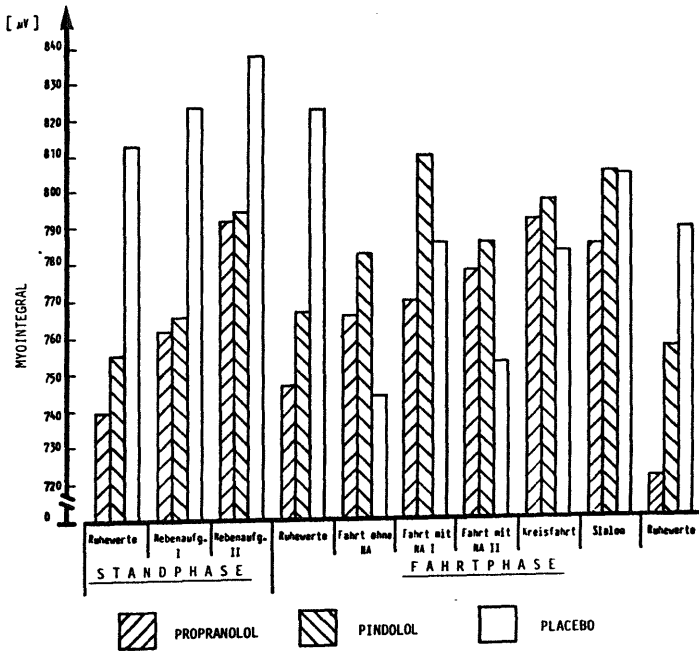


Abb. 16 : Gruppenmittelwerte der Myointegrale (Integrationszeit 10 sec) Es wurde über beide Versuchsdurchgänge und alle Probanden gemittelt

Im Gegensatz zur Herzfrequenz handelte es sich dabei im wesentlichen nicht um durch psychophysiologische Reaktionen bedingte Unterschiede, sondern primär um physiologisch-anatomische Unterschiede (unterschiedlich stark ausgebildeter Frontalis-muskel, Einfluß des Subkutangewebes auf die oberflächlich ab-

geleiteten Potentiale u.ä.).

Daher war das die Ausgangslage korrigierende Verfahren von LACEY & LACEY nicht eindeutig indiziert.

Es galt vielmehr, die durch das Zusammenfassen unterschiedlicher Niveaus bedingten Verzerrungen bei der Längsschnittbetrachtung der Reaktionsverläufe zu eliminieren.

Diese Entzerrung wurde mit Hilfe der Z-Transformation erreicht, die standardisierte und dadurch zusammenfaßbare Werte liefert, indem der individuelle Reaktionswert auf das persönliche Reaktionsmittel bezogen und mit der intraindividuellen Standardabweichung gewichtet wird [53].

Es besteht also die Beziehung :

$$Z_i = \frac{x_i - \bar{x}}{s_D}$$

mit: Z_i = individueller Z-transformierter Reaktionswert;
 x_i = individueller Meßwert;
 \bar{x} = Mittelwert der individuellen Meßwerte
 s_D = Standardabweichung der Meßwerte

Diese Transformation liefert symmetrisch um den Nullpunkt verteilte Werte. Zur besseren Darstellbarkeit wurden die Z-Werte mit 10 multipliziert und zu 100 addiert (s. Abb. 17).

Diese korrigierte Darstellung der Myointegrale bestätigte im wesentlichen die schon mit den einfachen Gruppenmittelwerten gefundenen Verläufe: nach Placebogabe nahm die Muskelspannung während der Fahrt gegenüber der Standphase ab. Als genau gegenseitig erwies sich auch bei den Z-Werten das Verhalten der β -Blockergruppen. Auffällig ausgeprägt war die Reaktionsbreite in der Propranololgruppe, die absolut die höchsten Werte bei der Fahrtphase (mit Ausnahme der Nebenaufgabe I) und die niedrigsten Werte bei der Standphase aufwies.

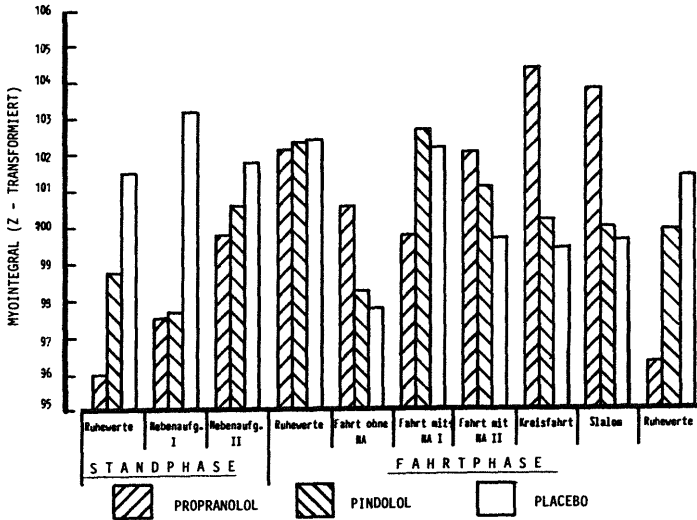


Abb. 17 : Gruppenmittelwerte der z-transformierten Myointegralwerte

7.1.3. Elektrische Hautleitfähigkeit

Das Meßfahrzeug bot, wie unter 4.4.2.8. beschrieben, die Möglichkeit zur Registrierung des elektrischen Hautwiderstandes.

Die psychophysiologische Forschung hat gezeigt, daß als physiologisches Korrelat für psychologische Prozesse das Reziprok des Widerstandes, nämlich die Leitfähigkeit, der validere Parameter ist (DARROW [12], LADER [43], LYK-KEN und VENABLES [57]).

Bei der Auswertung wurden daher alle Meßwerte vor jeder weiteren Zusammenfassung in Leitfähigkeitswerte umgerechnet.

In der Datenanalyse wurde zwischen den langsamen, tonischen

Leitfähigkeitsänderungen (Change of Skin Conductance Level) und den schnellen, phasischen Reaktionen (Skin Conductance Response= SCR; s. Abb. 18) unterschieden.

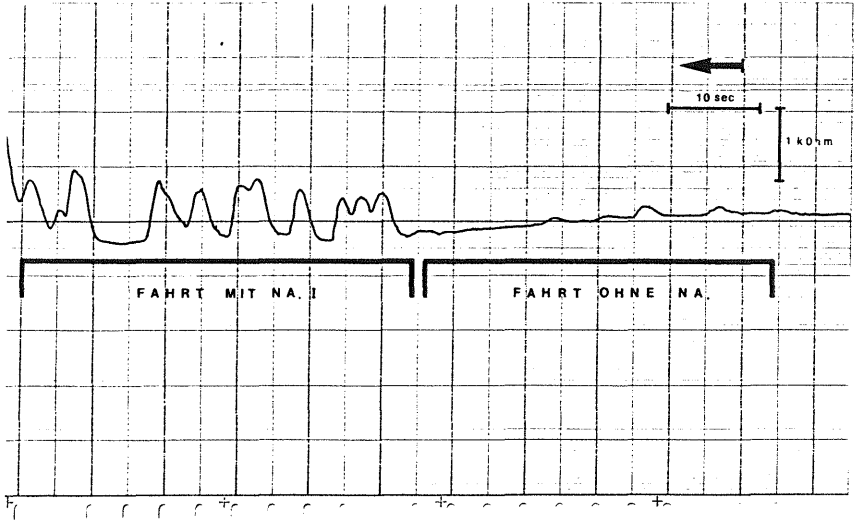


Abb. 18 : Häufigkeitszunahme der Hautwiderstandsreaktionen durch die psychomentele Mehrbelastung während des LöSENS einer Nebenaufgabe (Originalregistrierung)

Die individuellen basalen Hautleitfähigkeiten wurden, wie beschrieben, zu verschiedenen über den gesamten Versuchszeitraum verteilten Zeiten punktuell gemessen.

Da sich die basale Hautleitfähigkeit nur langsam verändert, war diese diskontinuierliche Meßmethodik ausreichend, um Ausmaß und Veränderungsrichtung des "Skin Conductance Level" zu bestimmen.

Abbildung 19 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der Gruppenmittelwerte während des Versuchszeitraumes (60 Minuten).

Die Maßeinheit ist μS ; $1 S = 1 \text{ Siemens} = 1 / \text{Ohm}$.

Unter Propranololwirkung zeigte sich während der 1-stündi-

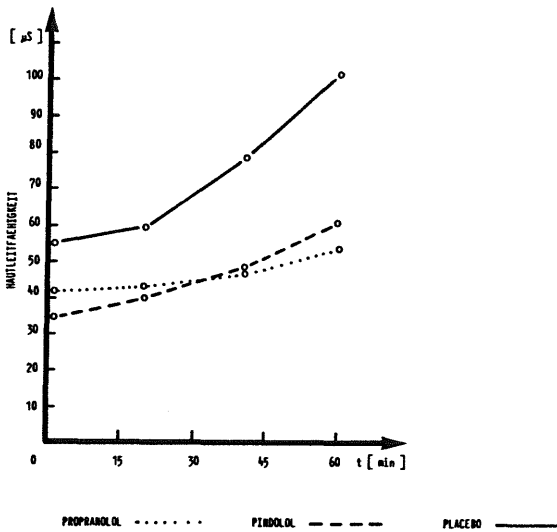


Abb. 19 : Gruppennittelwerte der tonischen Hautleitfähigkeitsänderungen während der Versuchsdauer

gen Versuchsdauer eine etwa lineare Steigerung der tonischen Leitfähigkeit von $42 \mu\text{S}$ auf $53 \mu\text{S}$. Nach Pindololgabe war der Anstieg von $35,5 \mu\text{S}$ auf $60,4 \mu\text{S}$ deutlicher als bei Propranolol. Die Placebogruppe unterschied sich von den beiden β -Blockern signifikant durch ihr höheres Ausgangsniveau ($55 \mu\text{S}$) einerseits und einen überproportional starken zeitlichen Anstieg auf $102 \mu\text{S}$ am Ende der Versuchsfahrt.

Die Auswertung der phasischen Hautleitfähigkeitsreaktionen erfolgte nicht rein numerisch aus den auf Magnetbändern gespeicherten Daten, sondern manuell aus den registrierten Analogschrieben (siehe 4.4.1). Hierbei wurden als psychophysiolo-

gisch relevantes Maß des galvanischen Hautreflexes (Galvanic Skin Reflex = GSR) die Amplituden der einzelnen phasischen Reaktionen betrachtet.

Das Vorgehen richtete sich dabei genau nach den Beschreibungen von C. BROWN (145 S. 49 ff), insbesondere bezüglich der Beurteilung von superponierten phasischen Reaktionen.

Der Auswertebereich innerhalb der einzelnen Versuchsabschnitte betrug 1 Minute und begann jeweils 10 Sekunden nach Aufgabenbeginn.

Als Quantifizierungsmaß für die Höhe der beobachteten Reaktionsamplituden wurde der Effektivwert der Einzelamplituden herangezogen.

Der Effektivwert wurde folgendermaßen bestimmt:

$$\text{GSR}_{\text{eff}} = \sqrt{\frac{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2}{n}}$$

mit x_i = Amplitude der Einzelreaktionen

n = Anzahl der Reaktionen im Auswertzeitraum

In der Abb. 20 sind die Gruppenmittelwerte der effektiven Amplitudenhöhen den verschiedenen Versuchsabschnitten aufgetragen.

Für alle drei Untersuchungsgruppen war ein gleichsinniger Unterschied zwischen Stand- und Fahrtpase beobachtbar, da in allen Abschnitten der Fahrtpase die gemessenen Effektivwerte über den Vergleichswerten der Stand- und Ruhephasen lagen.

Die Werte für die β -Blockergruppen zeigten bei der Messung der Ruhewerte während der Stand- und Fahrtpase ein gleich hohes oder gering erhöhtes Niveau wie die Placebo-Vergleichsgruppe.

Während der Fahrt veränderte sich diese Relation, wobei während des Abschnittes "Fahren ohne Nebenaufgabe" noch eine leichte Erhöhung der Reaktionsamplitude unter Propranolol- und Pindololwirkung gegenüber Placebo vorlag.

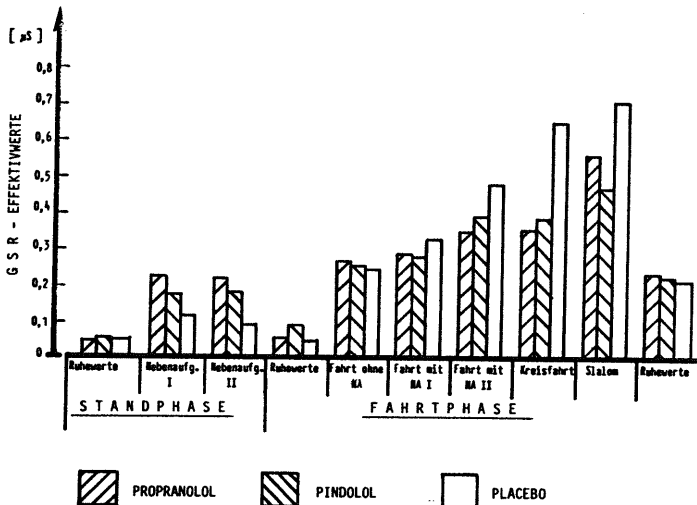


Abb. 20 : Gruppenmittelwerte der Effektivwerte phasischer Hautwiderstandsreaktionen. Es wurde über beide Versuchsdurchgänge und alle Probanden gemittelt

Bei den übrigen Fahraufgaben allerdings übertrafen die mittleren Effektivwerte der Placebogruppe die Vergleichswerte der Medikamentengruppen zum Teil erheblich.

Der relative Unterschied war während der "Kreisfahrt" am ausgeprägtesten.

Vom äußeren Aspekt der Graphik und dem oben dargestellten tonischen Verlauf der Hautleitfähigkeit ließ sich eine zeitabhängige Zunahme der Effektivwerte vermuten.

Tatsächlich bestätigte eine vergleichende Analyse zwischen dem 1. und 2. Durchgang der Fahrtphase (im Unterschied zu den übrigen physiologischen Variablen) eine mittlere Zunahme der Effektivwerte um ca. 20%. Dieser Effekt war in der Placebogruppe am deutlichsten.

Daß diese zeitkorrelierte Zunahme der Effektivwerte kein Artefakt war, etwa durch den Anstieg der basalen Leitfähigkeiten bedingt, sondern Ausdruck eines psychophysiologischen Geschehens war, bewies das Verhalten während der abschließend gemessenen Ruhewerte, bei denen sich, trotz der zu diesem Zeitpunkt bestehenden maximalen Differenzen in den basalen Hautleitfähigkeiten (Propranolol 53 μ S; Pindolol 60 μ S; Placebo 102 μ S) die in der Standphase beobachtete Meßwertkorrelation sofort wieder einstellte.

In diese Analyse der galvanischen Hautreflexe (GSR) sind alle in dem jeweiligen Auswertebereich aufgetretenen Reaktionen mit einbezogen worden, ohne daß bei einer so stimulus- und reizreichen Versuchssituation, wie eine reale Autofahrt, eine Differenzierung nach exogenen, also stimulusspezifischen und endogenen Reaktionen unterschieden werden konnte.

Allerdings bot der Versuchsabschnitt "Reaktionszeitmessung" die Gelegenheit, bei reproduzierbaren Versuchsbedingungen stimulusspezifische Hautleitfähigkeitsreaktionen qualitativ und quantitativ vergleichend analysieren zu können. Abbildung 21 veranschaulicht deutlich die enge Korrelation zwischen dem exogenen Stimulus durch die Reaktionsaufgabe und der hautelektrischen Reaktionsantwort.

Aufgrund der großen interindividuellen Ähnlichkeit in den phasischen Hautleitfähigkeitsänderungen war es möglich, innerhalb der Medikationsgruppen mittlere Reaktionskurven zu erstellen. Dazu wurden, mit dem Signalreiz beginnend (Umspringen der Ampel), Zeitintervallklassen von 0,3 Sekunden Breite gebildet und die mittlere Reaktionsamplitude für jede Klasse errechnet. Die auf diese Art erhaltenen mittleren Reaktionskurven sind in Abbildung 22 dargestellt. Auffälligstes Merkmal dieser Abbildung ist die größere Amplitude bei der Placebogruppe (Propranolol 0,85 μ S; Pindolol 0,95 μ S; Placebo 1,31 μ S).

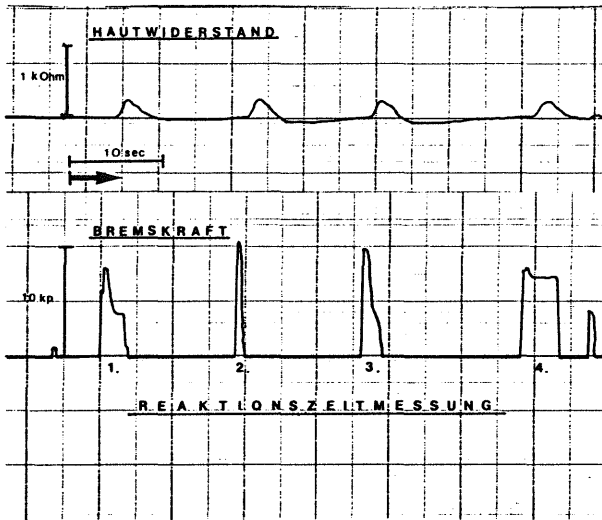


Abb. 21 : Zusammenhang zwischen äußerem Stimulus und Hautwiderstandsreaktion. Im unteren Teil der Abbildung sind die Bremsdruckkurven von vier aufeinanderfolgenden Reaktionszeitmessungen dargestellt. Darüber befinden sich die korrespondierenden physischen Hautwiderstandsreaktionen (Originalregistrierung)

Es fanden sich außerdem Lokalisationsunterschiede zwischen den drei Kurven im Sinne unterschiedlicher Latenzzeiten auf den Auslösereiz und einer und einer verlängerten Abfallflanke unter β -Blockerwirkung.

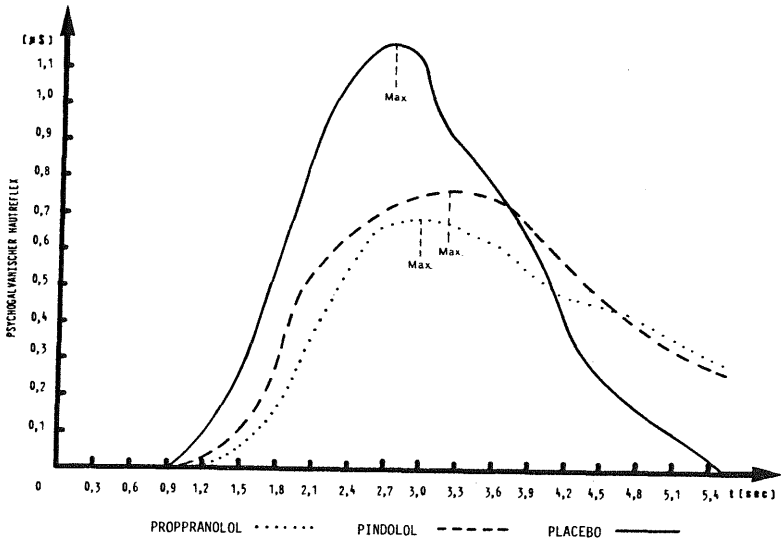


Abb. 22 : Mittlere Hautleitfähigkeitsreaktionskurven
Es wurden die Gruppenmittelwerte der individuellen Hautleitfähigkeitswerte in den einzelnen Zeitklassen gebildet. Es handelt sich um die Reaktionskurven bei einer der Reaktionszeitmessungen $t = 0$ ist der Zeitpunkt des Lichtzeichenwechsels der Ampel

7.2. Parameter der mentalen und psychomotorischen Leistung

7.2.1. Nebenaufgaben zur Mentalbelastung

7.2.1.1. Nebenaufgabe I

Eine der beiden fahrbegleitenden Aufgaben, nämlich die Nebenaufgabe I, bestand - wie geschildert - darin, 5-ziffrige vorgesprochene Zahlengruppen in rückwärtiger Reihenfolge zu repetieren.

Als Quantifizierungsmaß der Aufgabenerfüllung diente die Absolutzahl der gemachten Fehler.

Als falsch wurde jede nicht völlig korrekt wiedergegebene invertierte Zahlenfolge gewertet.

Die Auswertung erfolgte über die auf der Tonspur aufgezeichneten Sprachinformationen.

Die Aufgabe war in Anlehnung an die von WIEGAND beschriebenen Untersuchungen entwickelt worden [107].

Während der Standphase waren 10 solcher Aufgaben zu erfüllen, in der Fahrtphase pro Durchgang 5 Aufgaben, die in der Auswertung kumulativ zusammengefaßt wurden.

Von den einzelnen individuellen Fehlerzahlen wurden dann Gruppenmittelwerte gebildet.

In der Standphase betrug die prozentuale Steigerung der mittleren Fehlerzahl (\bar{x}) bei Propranolol ($\bar{x}_{Pr} = 4,4$) 69,2% gegenüber der Placebogruppe ($\bar{x}_{Pl} = 2,6$).

Nach Pindololgabe betrug die Steigerung noch 38,5% ($\bar{x}_{Pi} = 3,6$).

Während der Fahrtphase nahm die Fehlerquote erwartungsgemäß gegenüber der Standphase zu.

Diese Zunahme war bei Pindolol am ausgeprägtesten.

Mit $\bar{x}_{Pr} = 4,5$ Fehlern (Propranolol) und $\bar{x}_{Pi} = 5,5$ Fehlern (Pindolol) zeigte sich auch während der Fahrtphase eine beträchtliche Fehlerzunahme (Propranolol : + 21,6%; Pindolol : + 48,6%) gegenüber dem Placebo-Vergleichswert ($\bar{x}_{Pl} = 3,7$).

Faßt man die Werte aus Stand- und Fahrtphase zur Gesamtfehlerzahl zusammen, erhält man die in Abbildung 23 dargestellten Relationen.

Bzogen auf die theoretisch maximal mögliche Fehlerzahl von $x_{max} = 20$ wurden unter der Wirkung von β -Blockern ca. 45% der gestellten Aufgaben falsch beantwortet, während dieselben Versuchspersonen nach Placeboeinnahme nur ca. 31% fehlerhafte Antworten gaben.

Die einzelnen Fehlerwerte sind nochmals in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Daß mit den errechneten Gruppenmittelwerten eine tatsächliche Verschlechterung bei den meisten Versuchspersonen dokumentiert wurde und die Werte nicht etwa durch "Ausreißer" zustande kamen, bestätigt die Abbildung 24, in der für jeden Probanden seine individuelle Fehlerzahl unter der Wirkung von β -Blockern in Abhängigkeit von seiner Fehlerzahl nach Placebogabe dargestellt ist. Es wird deutlich, daß alle Symbole oberhalb der 45° -Geraden eine Verschlechterung eines Probanden unter Medikation gegenüber seiner pharmakologisch unbeeinflussten Leistung bedeuten und umgekehrt. Der Darstellung ist zu entnehmen, daß unter β -Blockerwirkung nur achtmal eine geringfügige Leistungsverbesserung erreicht wurde, gegenüber 26 festgestellten, zum Teil erheblichen Leistungseinbußen.

Der Unterschied in der Fehlerzahl gegenüber dem Placebowert ließ sich bei Propranolol mit dem statistischen Test nach WILCOXON & WILCOX sichern ($p \leq 0,05$), während die Rangsummen-differenz von Pindolol gegenüber Placebo unter der kritischen Differenz blieb.

Tabelle 4 : Mittelwerte und Standardabweichungen der Fehler bei den Nebenaufgaben I und II in Stand- und Fahrtphase

	NEBENAUFGABE I						NEBENAUFGABE II					
	Standphase		Fahrtphase		Gesamtfehler		Standphase		Fahrtphase		Gesamtfehler	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
PROPRANLOL	4,4	2,4	4,5	2,9	8,9	4,8	3,6	2,1	5,3	2,8	8,9	4,8
PINDOLOL	3,6	2,2	5,5	1,8	9,1	3,4	4,1	2,7	4,7	2,6	8,8	4,4
PLACEBO	2,6	1,6	3,7	2,2	6,3	3,5	3,2	2,2	4,3	3,4	7,5	4,5

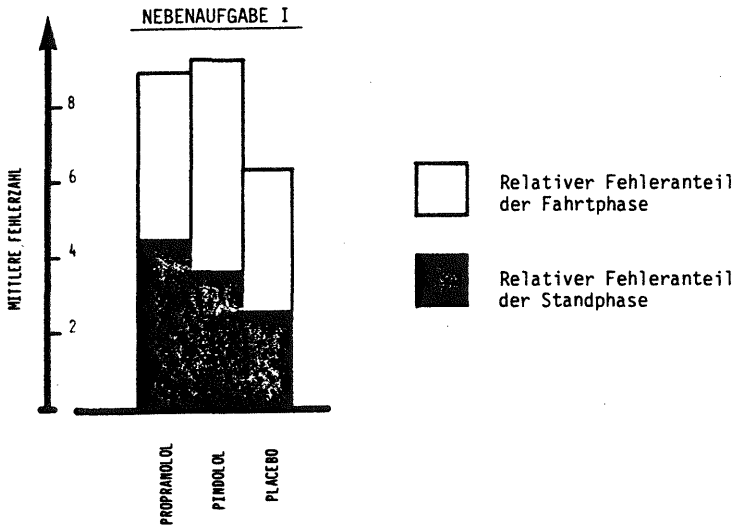


Abb. 23 : Gruppenmittelwerte der bei der Nebenaufgabe I gemachten Fehler. Die Fehlerwerte aus der Stand- und Fahrtphase sind kumulativ zusammengefaßt.

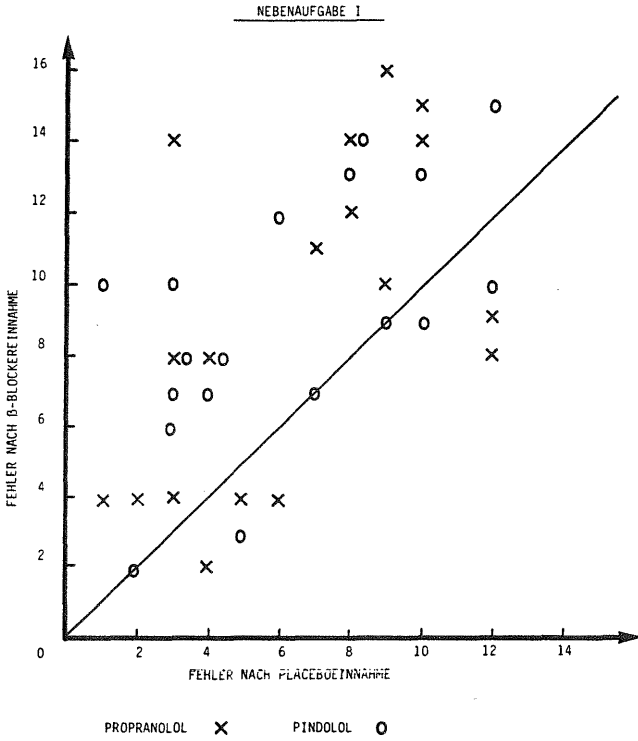


Abb. 24 : Individuelle Fehlerwerte bei der Nebenaufgabe I unter β -Blockerwirkung, in Abhängigkeit vom jeweiligen Fehlerwert nach Placeboeinnahme

7.2.1.2. Nebenaufgabe II

Bei dieser ebenfalls zur Fahrtätigkeit simultan zu erfüllenden Aufgabe (s. Kap. 5.) handelte es sich um eine Modifikation der Nebenaufgabe I, indem 5-ziffrige Zahlengruppen nicht einfach mündlich in umgekehrter Reihenfolge nachzusprechen waren, sondern in eine 7-stellige Zifferntastatur am Armaturenbrett rechts neben dem Lenkrad einzutippen waren. Zu der rein mentalen Belastung durch die Aufgabenlösung kam also hier noch eine motorische Komponente.

Bei der Auswertung dieser Aufgabe wurde genauso verfahren, wie unter 7.2.1.1. beschrieben.

Es fanden sich prinzipiell gleichartige Ergebnisse wie bei der Nebenaufgabe I, allerdings waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht ganz so stark ausgeprägt. In der Standphase waren die Propranololgruppe mit $\bar{x}_{pr} = 3,6$ Fehlern und die Pindololgruppe mit $\bar{x}_{pi} = 4,1$ Fehler geringfügig gegenüber der Vergleichsgruppe ($\bar{x}_{p1} = 3,2$ Fehler) erhöht.

Ähnliche Werte fanden sich für die Fahrtphase (Propranolol $\bar{x}_{pr} = 5,3$ Fehler; Pindolol $\bar{x}_{pi} = 4,7$ Fehler; Placebo $\bar{x}_{p1} = 4,3$ Fehler).

Abbildung 25 gibt die Ergebnisse für die kumulierten Gesamtfehlerzahlen wieder, bei der die β -Blocker nahezu identische Werte zeigten wie bei der Nebenaufgabe I. Die Placebogruppe lag dagegen deutlich über dem Vergleichswert aus der Nebenaufgabe I. Auch bei dieser Aufgabe ließ sich die Fehlerdifferenz zwischen Propranolol- und Placebogruppe statistisch sichern. Bezogen auf die Gesamtzahl der Aufgaben wurden also unter β -Blockereinfluß 44% der gestellten Aufgaben falsch gelöst, nach Placeboeinnahme waren es 38%.

Tabelle 4 stellt die einzelnen Werte noch einmal zusammengefaßt den Ergebnissen aus Nebenaufgabe I gegenüber.

Auch für die bei der Nebenaufgabe II ermittelten Einzelmeßwerte wurden die Fehlerbeträge unter β -Blockerwirkung in Abhängigkeit von den individuellen Placebowerten dargestellt (s. Abb. 26).

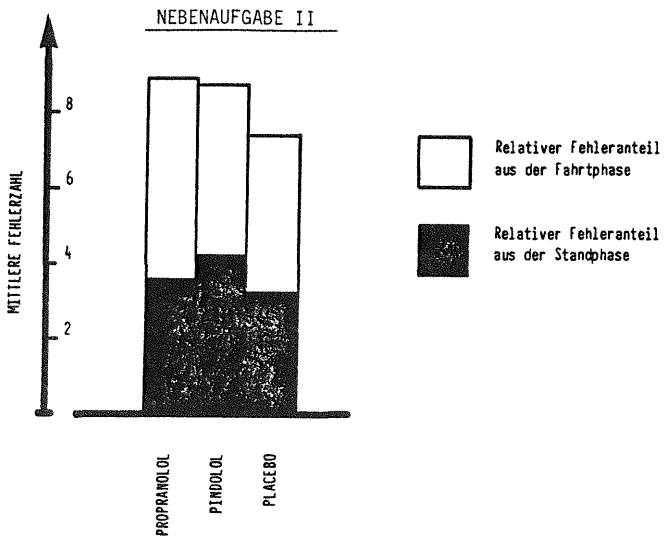


Abb. 25 : Gruppenmittelwerte der bei der Nebenaufgabe II gemachten Fehler. Die Fehlerwerte aus der Stand- und Fahrtphase sind kumulativ zusammengefaßt

Ähnlich wie bei Abbildung 24 geht aus der Darstellung (Abb. 26) hervor, daß auch bei dieser Aufgabe die gefundene Zunahme in der über alle Probanden gemittelten Fehlerzahl durch eine Verschlechterung der Individualleistungen bedingt war.

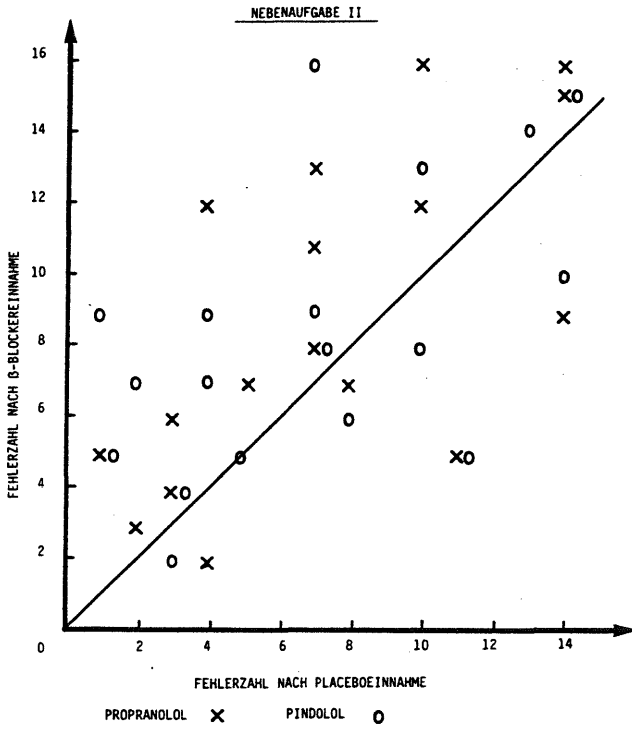


Abb. 26 : Individuelle Fehlerwerte bei der Nebenaufgabe II unter β -Blockerwirkung, in Abhängigkeit vom jeweiligen Fehlerwert nach Placeboeinnahme

7.2.2. Reaktionszeitmessung

Zur Ermittlung der individuellen Reaktionszeiten wurden bei jedem Versuch 4 Vergleichsmessungen während der Standphase vorgenommen. In der Fahrtphase fanden pro Versuchsdurchgang 2 Messungen ohne vorherige Ankündigung an verschiedenen Stellen des Versuchsablaufes statt.

Aus den gemessenen Einzelwerten wurden zunächst die mittleren individuellen Reaktionszeiten und anschließend Gruppenmittelwerte gebildet (getrennt jeweils für Stand- und Fahrtphase).

Für die Standphase fanden sich folgende Reaktionszeiten:

Propranolol : $\bar{x} = 0,65 \text{ sec}$ $s = 0,15$

Pindolol : $\bar{x} = 0,59 \text{ sec}$ $s = 0,17$

Placebo : $\bar{x} = 0,54 \text{ sec}$ $s = 0,10$

Unter dem Einfluß von β -Blockern deutete sich also eine Verlangsamung der Reaktionszeiten an, die am deutlichsten in der Propranololgruppe war. Für die Auswertung der Reaktionszeiten aus der Fahrtphase mußte zunächst geprüft werden, ob die Messungen unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt worden waren. Da alle äußeren Variablen, insbesondere die Entfernung von der Signalanlage im Augenblick des Umschaltens konstant gehalten worden waren, kam als möglicher Einfluß vor allem die Fahrgeschwindigkeit in Betracht. Eine Analyse lieferte jedoch keine Unterschiede in der mittleren Fahrgeschwindigkeit zwischen den drei Versuchsgruppen (Propranolol $\bar{v}_{Pr} = 34,5 \text{ km/h}$, $s = 4,87$; Pindolol $\bar{v}_{Pi} = 34,9 \text{ km/h}$, $s = 4,25$; Placebo $\bar{v}_{Pl} = 35,2 \text{ km/h}$, $s = 4,56$). Die Korrelation zwischen Reaktionszeit und Geschwindigkeit lag bei $|r| < 0,2$, so daß angenommen wurde, daß die Fahrgeschwindigkeit bei den durchgeführten Messungen keinen systematischen Einfluß ausgeübt hatte.

Wie zu erwarten war, erhöhten sich die Reaktionszeiten in der Fahrtphase gegenüber den Vergleichswerten der Standphase (s. Abb. 27).

Für die drei Untersuchungsgruppen wurden folgende Reaktionszeiten ermittelt:

Propranolol : $\bar{x}_{pr} = 0,73 \text{ sec}$ $s = 0,17$

Pindolol : $\bar{x}_{pi} = 0,65 \text{ sec}$ $s = 0,12$

Placebo : $\bar{x}_{p1} = 0,63 \text{ sec}$ $s = 0,07$

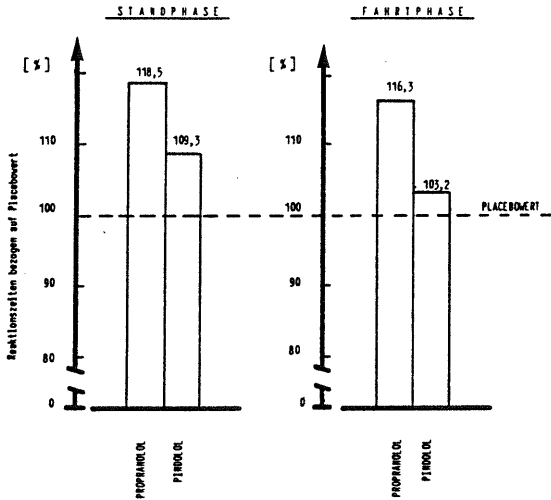


Abb. 27 : Prozentuale Steigerung der mittleren Reaktionszeiten nach Propranolol- und Pindololeinnahme bezogen auf die Reaktionszeiten nach Placebogabe

Auf einem um ca. 0,09 Sekunden erhöhten Niveau stellte sich also in der Fahrtphase dasselbe Verhältnis der Versuchsgruppen zueinander wieder ein, wie in der Standphase, da in der Pindololgruppe leicht, in der Propranololgruppe mäßig verlängerte Reaktionszeiten im Vergleich zur Placebofahrt auftraten. Eine statistische Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Propranolol und Placebo in der Fahrtphase, während die Werte für Pindolol unter der Signifikanzgrenze lagen.

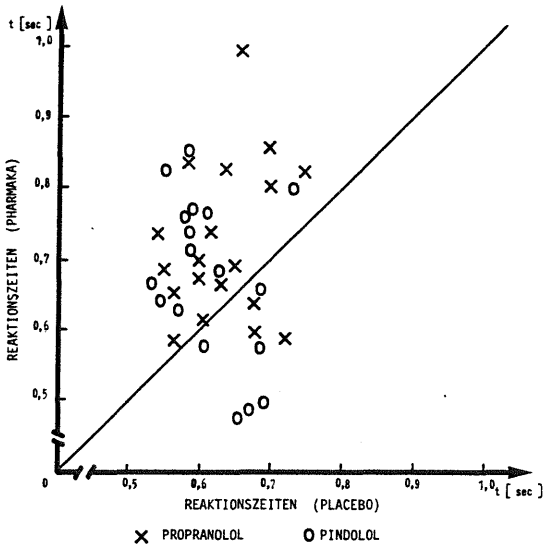


Abb. 28 : Individuelle Reaktionszeiten (gemittelt über 4 Messungen) der Fahrtphase nach β -Blockereinnahme in Abhängigkeit von der jeweiligen Reaktionszeit nach Placebogabe

Neben dieser Kollektivbetrachtung wurde auch für die Reaktionszeiten eine Einzelfalldarstellung der Veränderungen nach Medikamenteneinnahme gegenüber dem Normalwert nach Placebogabe durchgeführt (s. Abb. 28).

Auch hier zeigte sich, daß die Veränderung des Gruppenmittelwertes durch eine Summation individueller Leistungsveränderungen hervorgerufen wurde.

Bei der Analyse der Reaktionszeiten war eine starke Streuung der Meßwerte in den β -Blockergruppen aufgefallen, was sich in den gegenüber der Placebogruppe erhöhten Standardabweichungen ausdrückte (der Unterschied Placebo/ β -Blocker war dabei signifikant).

In einer Darstellung der Häufigkeitsverteilungen der Reaktionszeiten fiel eine unregelmäßigere und verbreiterte Verteilung in den β -Blockergruppen auf (s. Abb. 29).

In allen drei Gruppen streuten die Werte in der Standphase stärker als während der Fahrt.

Nach der Einnahme von Propranolol und Pindolol neigten die Versuchspersonen bei leicht erhöhtem Mittelwert also dazu, vermehrt mit extremen Reaktionszeiten - besonders langen oder kurzen - zu reagieren.

7.2.3. Kreisfahrt (Trackingaufgabe)

Durch den Versuchsabschnitt "Kreisfahrt" sollten bei den Probanden Parameter wie Fahrgeschicklichkeit, Konzentration und psychomotorische Koordinationsfähigkeit mit einer Trackingaufgabe untersucht werden. Die theoretische, idealisierte Problemlösung hätte in einem sofortigen Finden der Idealkreislinie und anschließendem Fahren ohne Lenkradbewegungen bestanden. Die Auswertung dieser Fahraufgabe sollte nun quantifizieren, wie nahe die Probanden mit ihrem optimierenden Lenkverhalten dieser idealisierten Vorstellung gekommen waren.

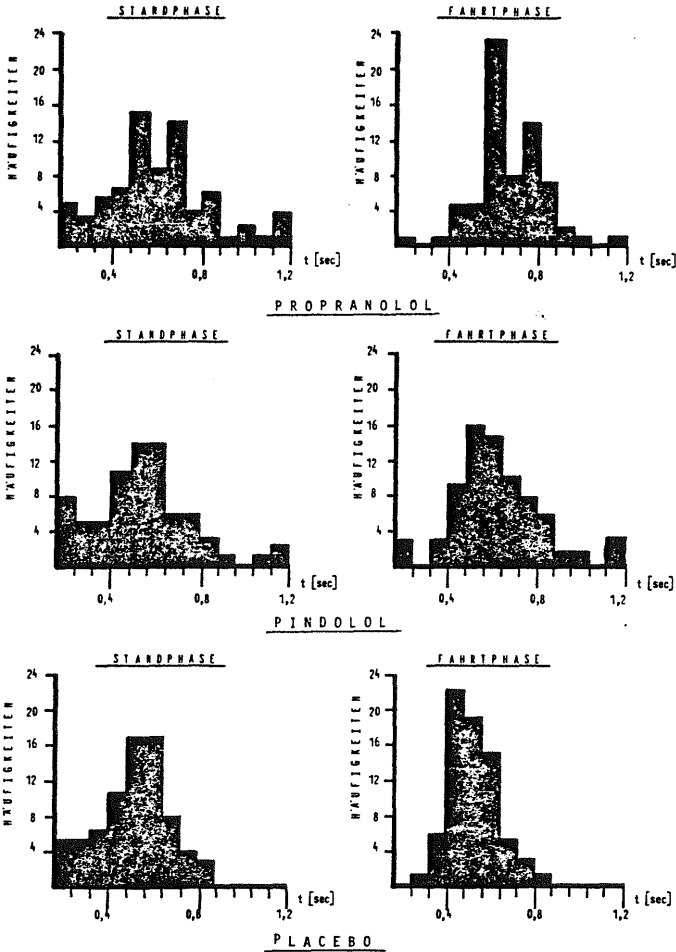


Abb. 29 : Häufigkeitsverteilung der individuellen Reaktionszeiten für alle drei Einnahmepräparate, getrennt nach Stand- und Fahrtphase; Klassenbreite = 0,08 sec

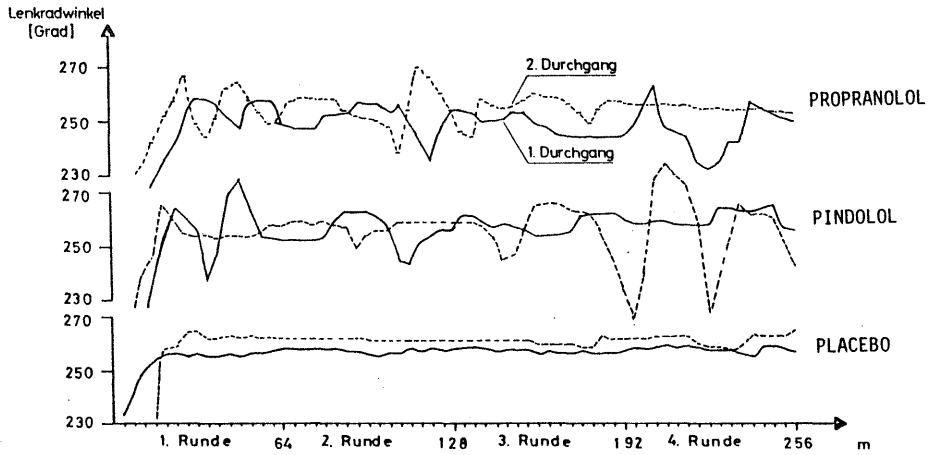


Abb. 30 ; Lenkradwinkel (gemittelt über je 2 m-Intervalle) für beide Versuchsdurchgänge von Versuchsperson Nr. 8

In einem ersten Datenreduktionsschritt wurden die Primärdaten (Lenkradwinkel) zur weiteren Analyse der Lenkbewegungen pro Proband zu mittleren Lenkradwinkeln für je 2 m-Intervalle zusammengefaßt (w = mittlerer Lenkradwinkel je 2 m-Intervall). Die so gewonnenen Daten stellen, in Abhängigkeit vom Weg graphisch dargestellt, eine Abbildung der vom Probanden ausgeführten Lenkradbewegungen dar.

Abbildung 30 zeigt dies exemplarisch für die Versuchsperson Nr. 8.

Es galt nun, die für diese Versuchsperson ganz offensichtlich bestehenden Unterschiede zwischen den drei Versuchspräparaten zu objektivieren.

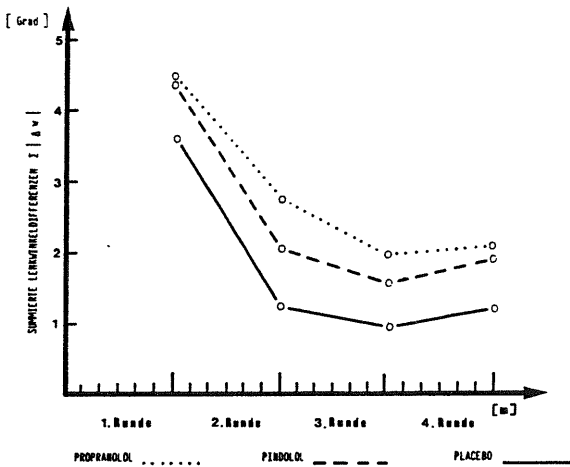


Abb. 31 : Summe der absoluten Änderungen der Lenkradwinkel ($\Sigma |\Delta w|$) für jede der 4 Runden, gemittelt über beide Versuchsdurchgänge und alle Probanden

Geht man von der Überlegung aus, daß ein gut angepaßter Regelvorgang durch Ausgleichskorrekturen adäquater Größe und Richtung charakterisiert ist, eine Beeinträchtigung dieses Regelsystems sich aber in über- oder unterangepaßten Korrekturen äußert, dann läßt sich eine unterschiedliche Dynamik solcher Regelvorgänge in erster Näherung durch die Aufsummierung der Differenzen aufeinanderfolgender Lenkradwinkel beschreiben. Es wurde also, für jede der 4 Runden getrennt, eine individuelle Maßzahl durch Summierung der absoluten Änderungen des Lenkradwinkels aufeinanderfolgender 2 m-Intervalle gebildet ($\sum |\Delta w|$). Diese Kenngröße gibt demnach für jede Versuchsperson pro Runde eine Aussage über Ausmaß und Dynamik der Lenkkorrekturbewegungen. In Abbildung 31 sind die Gruppenmittelwerte der summierten Lenkwinkeldifferenzen für die einzelnen Runden dargestellt (beide Durchgänge zusammengefaßt).

Die über alle 4 Runden kumulierten Lenkwinkeldifferenzen stellt Abbildung 32 für die drei Medikationsgruppen dar.

Die Unterschiede zwischen den beiden β -Blockergruppen und der Placebogruppe waren signifikant.

Anschaulich gesagt, bedeutet dies, daß unter dem Einfluß der untersuchten β -Blocker bei der Kreisfahrtaufgabe die Probanden deutlich ausgeprägtere Korrekturbewegungen gemacht haben.

Die individuellen Veränderungen des Lenkverhaltens bezogen auf die Placebowerte sind in Abbildung 33 dargestellt.

Als weitere Kenngröße des Lenkverhaltens wurde das Lenksäulenmoment untersucht (s. 4.4.2.2.). Mit den vorgegebenen Randbedingungen: konstante Fahrgeschwindigkeit und konstanter Fahrradius ($r = 12,5$ m) ist vom Fahrer eine gewisse, gleichbleibende Stellkraft aufzubringen, um das Lenkrad in seiner eingeschlagenen Stellung zu halten. Jede Lenkradbewegung wirkt sich aber in einer Zu- bzw. Abnahme dieser Stellkraft aus, wobei besonders hohe Werte bei brusker Bewegung des Lenkrades auftreten.

Dieser Parameter erfaßt also nicht sosehr das absolute Ausmaß von Lenkbewegungen, als vielmehr deren Gleichmäßigkeit und Dynamik, wenn man die intraindividuelle Streuung dieser Meßgröße während eines Versuchsabschnittes betrachtet.

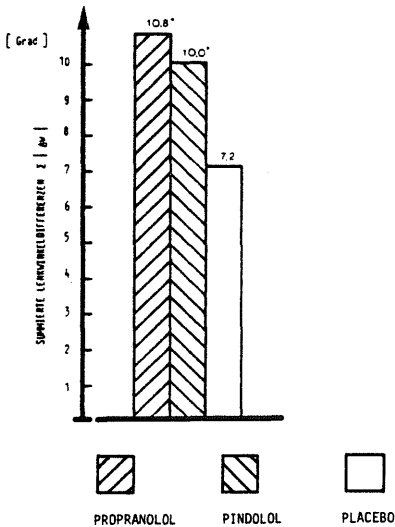


Abb. 32 : Summierte Lenkradwinkeldifferenzen ($\sum |\Delta w|$) kumuliert über alle 4 Runden. Mittelwertbildung über beide Versuchsdurchgänge und alle Probanden (* = statistisch signifikanter Unterschied zum Placebowert)

Als Maß zur Beurteilung dieser intraindividuellen Streuung schien (wegen der leicht unterschiedlichen Mittelwerte) daher der relative Variationskoeffizient geeignet.

Pro Versuchsperson wurde, über alle 4 Kreisfahrten und beide Durchgänge, der Mittelwert und die Standardabweichung des Lenksäulenmomentes bestimmt und daraus der relative Variationskoeffizient errechnet (Abb. 34). Die einzelnen Variationskoeffizienten wurden dann statistisch miteinander verglichen, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden β -Blockergruppen und der Vergleichsgruppe nachweisbar war.

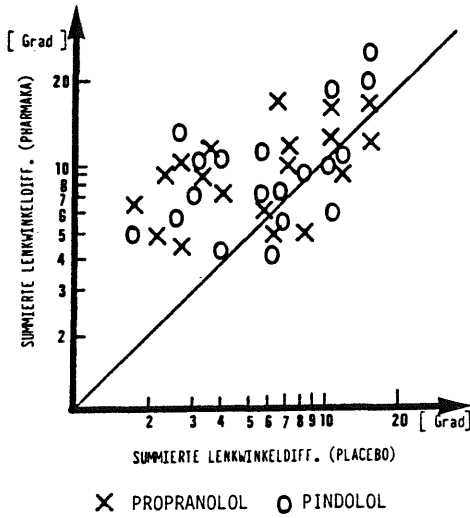


Abb. 33 : Individualwerte der über 4 Runden summierten Lenkradwinkeldifferenzen in Abhängigkeit vom jeweiligen Wert nach Placebogabe

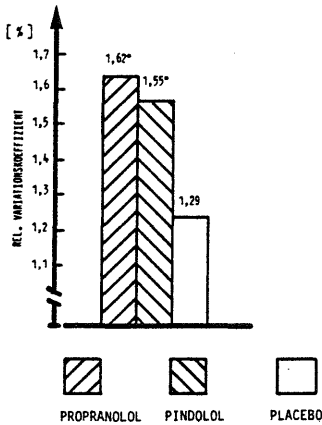


Abb. 34 : Gruppenmittelwerte der relativen Variationskoeffizienten des Lenksäulenmomentes während der 4 Kreisfahrten

Neben diesen quantitativen Veränderungen wurde das Lenkverhalten der Probanden auch auf qualitative Unterschiede hin untersucht. Dies geschah mittels einer Spektralanalyse der Lenkbewegungen, ein Verfahren, das von zahlreichen Autoren zur Feinanalyse von Lenkverhalten angewandt wurde [58, 60, 78, 80, 106]. Für diese Zeitreihenanalyse des Lenkvorgangs wurde mit Hilfe der Großrechenanlage der Bundesanstalt für Straßenwesen (BASt) zunächst aus den Lenkradwinkel-daten die Autokorrelationsfunktion $R(\tau)$ errechnet:

$$R(\tau) = \frac{1}{T} \int_0^T w(t) \cdot w(t + \tau) dt$$

mit: w = Lenkwinkel T = Beobachtungszeitraum
 τ = Verzögerungsparameter

Nach dem WIENER - KINTCHINE - Theorem läßt sich das Leistungsdichtespektrum ($F(\omega)$) aus der Autokorrelationsfunktion $R(\tau)$ durch Fouriertransformation gewinnen [46].

$$F(\omega) = \frac{1}{2T} \int_{-T}^T R(\tau) \cos \omega \tau d\tau$$

Das Leistungsspektrum wurde approximativ errechnet und mit der "Hamming-Funktion" geglättet (FORTRAN IV-Programm BMD Ø 2T). Die Funktion $F(\omega)$ beschreibt die Verteilung der Varianz des Lenkwinkels über einen Frequenzbereich, mit der Einheit Amplitudenquadrat je Frequenzeinheit [46, 58]. Diesen Berechnungen wurden nun die Lenkwinkel-daten aller Versuchspersonen aus dem 2. Durchgang unterzogen, so daß für jede Versuchsperson pro Untersuchungs-Substanz ein Leistungsspektrum erzeugt wurde. Abbildung 35 zeigt die graphische Darstellung eines typischen Leistungsspektrums unter Propranololwirkung.

P7 - BNV/HAST SPOOLOUT 7.750-1 TSN=5509 PR1=7 UZ05AFFE - SYSTEM FILE 29.05.76 07:50:47 5111 01/29
1.404 0.3948525
1.503 0.1808673
THE CHECK SUM OF POWER SPECTRAL ESTIMATES IS 14.3532360 AND SHOULD BE 14.3533200
THE DIFFERENCE IS -0.0000840

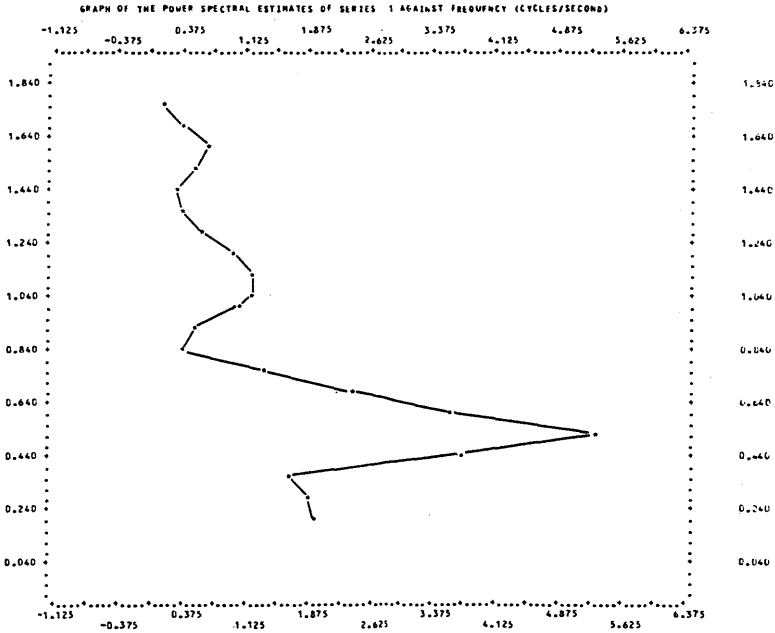


Abb. 35 : Original-"output" eines errechneten Leistungsdichte-
spektrums der Lenkwinkel während der Kreisfahrt für
Versuchsperson Nr. 16 nach Propranololeinnahme

Die individuellen Maxima im Leistungsdichtespektrum befanden sich meist im Bereich von 0,1 - 0,3 Hz; diese Werte stimmen mit den Untersuchungen von HOFFMANN & Mc LEAN und von SMILEY überein [58, 80]. Bei vielen Versuchspersonen waren auch deutliche Nebenmaxima erkennbar (vgl. [80]). Vergleichend betrachtet waren bei den Probanden nach Placebonahme die Maxima in der Regel zum langwelligen Bereich verschoben; die Funktionswerte waren dabei geringer als unter β -Blockereinfluß. Um versuchsgruppenspezifische Merkmale der Leistungsspektren zu verdeutlichen, wurden mittlere Funktionswerte für jeden Frequenzbereich bestimmt und dadurch "mittlere Leistungsdichtespektren" erzeugt (Abb. 36).

Diese Darstellung gibt die beiden Hauptunterscheidungskriterien zwischen den Medikamenten- und der Placebogruppe wieder, nämlich die unterschiedliche Lage der Maxima sowie die verschiedenen "Höhen" der Funktionen. Für Propranolol und Pindolol lag der Hauptanteil der Lenkbewegungen bei einer Frequenz von 0,313 Hz, während die Probanden ohne β -Blockereinfluß ein Maximum bei 0,078 Hz zeigten. Aus der Definition des Leistungsdichtespektrums folgt, daß die Integralfläche unter der Funktion $F(\omega)$ gleich der Gesamtvarianz der Variablen Lenkwinkel ist und somit ein Maß für die Mittlere Amplitude der Lenkkorrekturbewegungen ist. Daher wurde die Flächengröße jedes Leistungsspektrums näherungsweise bestimmt und statistisch analysiert. Dabei fand sich (s. Abb. 36 rechts oben), daß die Flächenbeiträge für die Propranololgruppe signifikant größer waren als in der Placebogruppe. Die Rangsummendifferenz für die Pindololgruppe blieb jedoch mit 14 knapp unter der Signifikanzschranke von 14,4 ($n = 18, k = 3$ [75]). Aus den mittleren Flächenwerten (Propranolol 72 FE; Pindolol 61 FE; Placebo 27 FE) läßt sich also ableiten, daß die Korrekturbewegungen der Probanden in den β -Blockergruppen eine höhere mittlere Amplitude besaßen.

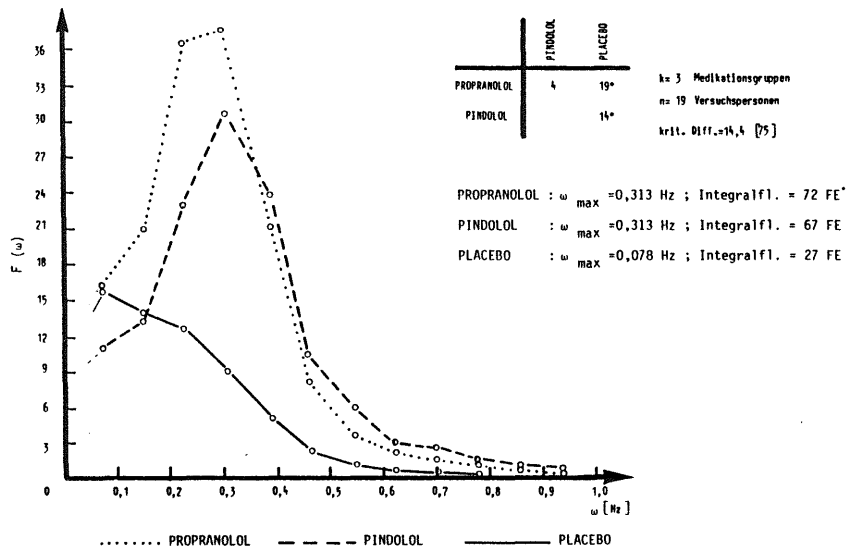


Abb. 36 : Mittlere Leistungsdichtespektren der Lenkradwinkel während der 4 Kreisfahrten des 2. Versuchsdurchgangs. Die Mittelwertbildung erfolgte für die Funktionswerte aller Probanden in den einzelnen Frequenzklassen. Im rechten oberen Anteil der Abbildung sind die Funktionsmaxima, die mittleren Integralflächen und die Rangsummendifferenzanalyse des Tests nach WILCOXON & WILCOX dargestellt.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß vor der Auswertung die Geschwindigkeiten bei der Kreisfahrtaufgabe ermittelt und verglichen wurden. Dabei ließ sich kein Unterschied in den mittleren Fahrgeschwindigkeiten nachweisen (Propranolol $\bar{v}_{Pr} = 22,9 \text{ km/h}$ $s = 1,79$; Pindolol $\bar{v}_{Pi} = 22,4 \text{ km/h}$ $s = 1,99$; Placebo $\bar{v}_{Pl} = 22,6 \text{ km/h}$ $s = 2,01$).

Auch die von der Geschwindigkeit weitgehend abhängige Querbesehleunigung ließ keine nennenswerten Gruppendifferenzen erkennen.

7.2.4. Slalom

Zur Datenanalyse der Slalomaufgabe wurden 2 Untersuchungsansätze gewählt.

Einerseits wurde die Zeitdauer zur Erfüllung der Aufgabe ermittelt, zum anderen wurde eine qualitative Aussage über die Art der Aufgabenerfüllung getroffen.

Tabelle 5 : Auswerteparameter der Slalomfahrt.

Es sind die mittlere Gesamtzeit für die Aufgabenerfüllung sowie der mittlere erforderliche Lenkradeinschlag (α) bei der Vorbeifahrt am 2. und 3. Signalhut aufgeführt (jeweils getrennt für Vorwärts- und Rückwärtsfahrt)

	Zeitdauer zur Aufgabenerfüllung						Lenkradwinkel α			
	Gesamtdauer		vorwärts		rückwärts		vorwärts		rückwärts	
	[sec]	[sec]	[sec]	[sec]	[sec]	[°]	[°]	[°]	[°]	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
PROPRANOLOL	31,4	10,7	10,0	5,3	21,4	9,1	319	44	379	74
PINDOLOL	31,2	7,7	10,4	4,8	20,8	5,7	328	55	392	68
PLACEBO	29,4	9,2	10,1	3,6	19,3	5,8	324	56	356	63

Bei der Beurteilung der Zeitdauer zur Aufgabenerfüllung waren Differenzen zwischen der Placebo- und den Pharmakagruppen nachzuweisen (s. Tabelle 5), die durch Unterschiede in der 2. Phase der Aufgabe, dem Rückwärtsfahren im Slalom, hervorgerufen worden waren. Diese Unterschiede ließen sich jedoch nicht statistisch sichern.

Der Auswertungsansatz über qualitative Unterschiede bei Durchfahren des Slalomkurses ging davon aus, daß die Probanden bemüht waren, eine dem allgemeinen Verständnis nach möglichst "ideale" Fahrtlinie um die aufgestellten Signalhüte zu fahren, d. h. eine möglichst enge "Hüllkurve" um die Hindernisse zu erreichen (vgl. Abb. 37).

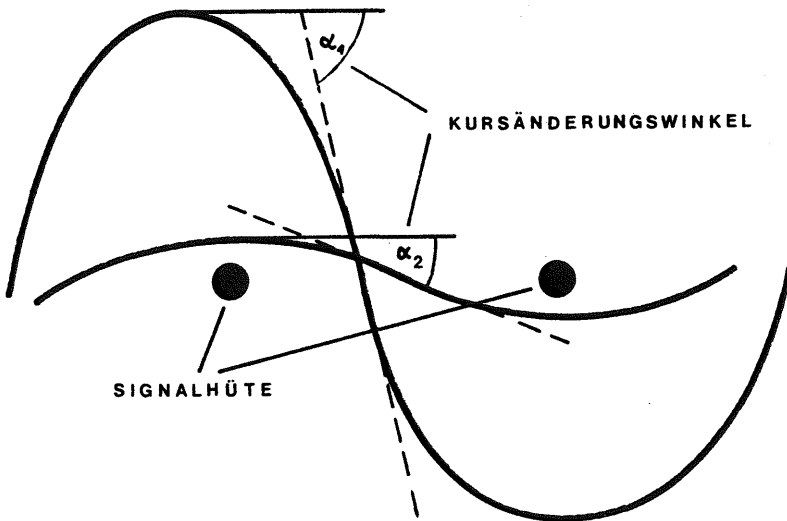


Abb. 37 : Zwei mögliche Fahrspuren beim Durchfahren des Slalomkurses. Die eingezeichneten Winkel α_1 und α_2 veranschaulichen die als Quantifizierungsmaß für unterschiedliches Fahrverhalten benutzten Kursänderungswinkel im Scheitelpunkt der Slalomkurven.

Als Maß für die Annäherung an diese gedachte Idealkurve wurde der erforderliche Lenkwinkel α im Scheitelpunkt des Kurvenverlaufs in Höhe des 2. und 3. Signalhutes ermittelt.

In der Analyse der Gruppenmittelwerte für das Vorwärtsfahren durch den Slalomkurs waren keine Unterschiede nachweisbar. Im zweiten Abschnitt (Rückwärtsfahren) zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede im erforderlichen mittleren Lenkwinkel, um das Fahrzeug wieder zum Durchfahren des nächsten Slalomtores in Gegenrichtung zu lenken.

Zusammenfassend unterschieden sich die Pharmaka- von der Placebogruppe beim Rückwärtsfahren im Slalomkurs dadurch, daß die Aufgabe qualitativ anders und dabei zeitaufwändiger gelöst wurde. Fahrtfehler in Form von Berühren oder Umfahren eines Signalhutes wurden unter Propranolol dreimal, unter Pindololwirkung einmal registriert.

7.2.5. Fahrdynamische Parameter

Die allgemeinen, während des gesamten Versuchsablaufes registrierten fahrdynamischen Parameter sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Sie wiesen keine eindeutigen Gruppenunterschiede auf. Bemerkenswert erscheint allerdings, daß nach der Einnahme von Pindolol eine Versuchsperson während der Nebenaufgabe II bei der Fahrt durch die Nebenaufgabe des Zahleneintippens so stark abgelenkt war, daß sie mit dem Fahrzeug von der Fahrbahn abkam und auf dem Seitenstreifen gegen ein Verkehrsschild fuhr.

Einer genaueren Analyse wurde das Bremsverhalten der Probanden unterzogen.

Zur Vergleichbarkeit einzelner Bremsvorgänge ist es erforderlich, daß die Bremsbetätigungen unter gleichartigen Nebenbedingungen (Geschwindigkeit, zur Verfügung stehender Bremsweg, Bremsmotivation u. a.) stattgefunden haben. Diese Bedingungen waren im Rahmen der vorliegenden Untersuchung während des Reaktionszeitexperimentes weitgehend erfüllt; bei dieser Aufgabe

Tabelle 6 : Mittelwerte und Standardabweichungen der fahrdynamischen Parameter
in den Versuchsabschnitten der Fahrtphase

		Fahren ohne NA		Fahren mit NA I		Fahren mit NA II		Kreisfahrt		Slalom	
		\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
PROP R A N O L O L	Geschwindigkeit [km/h]	28,3	4,2	28,9	4,5	25,6	5,3	22,9	1,8	17,1	7,2
	Längsbeschleunigung [g]	0,10	0,02	0,08	0,01	0,08	0,02	0,07	0,01	0,05	0,03
	Querschleunigung [g]	0,11	0,06	0,11	0,05	0,07	0,03	0,41	0,11	0,02	0,01
P I N D O L O L	Geschwindigkeit [km/h]	28,0	5,2	30,9	8,6	25,9	3,4	22,3	2,4	13,4	6,3
	Längsbeschleunigung [g]	0,09	0,03	0,08	0,02	0,08	0,01	0,07	0,02	0,05	0,03
	Querschleunigung [g]	0,10	0,07	0,11	0,04	0,07	0,03	0,38	0,11	0,01	0,01
P L A C E B O	Geschwindigkeit [km/h]	28,4	5,6	27,9	4,8	26,2	5,6	22,3	2,7	15,5	6,4
	Längsbeschleunigung [g]	0,09	0,03	0,09	0,02	0,09	0,02	0,07	0,01	0,06	0,03
	Querschleunigung [g]	0,13	0,06	0,10	0,05	0,08	0,04	0,37	0,13	0,01	0,01

wurde in konstantem Abstand von der Haltelinie bei im Mittel gleicher Geschwindigkeit gebremst.

Zur Feinanalyse der Bremskraftverläufe aus der Reaktionszeitmessung wurde die mittlere Bremskraft für 20 Zeitklassen von 60 msec Breite berechnet.

Abbildung 38 veranschaulicht, daß sich sowohl im zeitlichen Verlauf, als auch in der aufgewendeten Kraft die drei Untersuchungsgruppen nicht voneinander unterschieden, da die gegenseitigen Differenzen an keiner Stelle der Kurve größer als 5% waren.

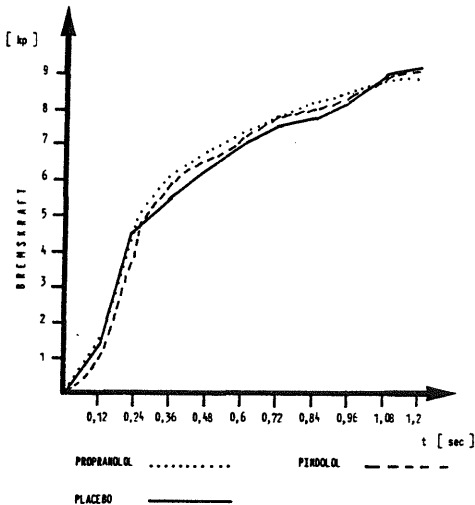


Abb. 38 : Zeitlicher Verlauf der Bremskraft bei der 2. Reaktionszeitmessung. (Es wurde in jeder Zeitklasse von 60 msec Breite der Mittelwert über alle Probanden errechnet)

Aus den für jede Fahrt vorliegenden Analogschrieben wurde außerdem die Absolutzahl der Bremsbetätigungen während der gesamten Versuchsdauer ermittelt. Für die Placebogruppe ergab sich dabei eine Erhöhung der mittleren Bremshäufigkeit von 74,7 mal gegenüber 70,6 für die Propranolol- und 66,8 mal für die Pindololgruppe.

Diese Unterschiede der Bremshäufigkeiten fanden sich gleichmäßig bei allen Versuchspersonen, so daß sich beide β -Blockergruppen im statistischen Test signifikant von der Placebogruppe unterschieden (s. Abb. 39).

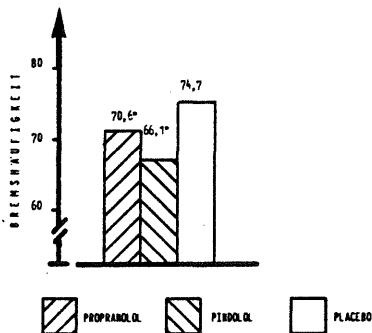


Abb. 39 : Mittlere Häufigkeit der Bremsbetätigungen während der gesamten Versuchsfahrt.
(* statistisch signifikanter Unterschied zum Placebo-wert)

7.3. Subjektive Beobachtungsparameter

7.3.1. Äußerungen der Probanden über Medikamentenwirkung

Vor jeder Versuchsfahrt, also am Ende jedes Einnahmezyklus wurden die Probanden aufgefordert, subjektive Befindensänderungen, die sie mit der Medikamenteneinnahme in Verbindung brachten, schriftlich zu äußern.

Tabelle 7 gibt die subjektiven Symptome und die Häufigkeiten ihres Auftretens wieder.

Eine ganz häufig beschriebene Nebenwirkung der beiden β -Blocker war eine verstärkte Müdigkeit sowie eine Beeinträchtigung des Schlaf/Wach-Rhythmus, die von mehr als der Hälfte der Probanden geäußert wurde und gegenüber den übrigen vegetativen Beschwerden ganz im Vordergrund stand.

7.3.2. Phänomenologische Aktivierungsindikatoren

Unter phänomenologischen Aktivierungsindikatoren versteht man Daten, die Mitteilungen eines Probanden zur operationalen Bestimmung eines subjektiven Aktivierungszustandes erfassen (vgl. [76] S. 216).

R.E. THAYER hat eine Merkmalsliste entwickelt, in der, nach Art des semantischen Differentials, die Probanden ihr momentanes Befinden auf einer 4-stufigen Skala mit Hilfe von 50 gefühls- und stimmungsdeskriptiven Adjektiven beschreiben können [95, 96, 97] .

In dieser sogenannten "Activation-Deactivation Adjective Check List" (ADACL) befinden sich 26 Adjektive, die Zustände unterschiedlicher Aktiviertheit beschreiben, eingeteilt in die 4 Dimensionskontinua: Allgemeine Aktivierung, Allgemeine Deaktivierung, Hohe Aktivierung, Deaktivierung/Müdigkeit.

Die übrigen Adjektive beschreiben andere Gefühls- und Befindens-kategorien und dienen dazu, den Probanden die Intention des Fragebogens zu verschleiern.

Tabelle 7 : Art und Häufigkeiten der von den Probanden subjektiv empfundenen Medikamentenwirkungen

EINGENOMMENE SUBSTANZ	ART DER NEBENWIRKUNG	HÄUFIGKEIT
<u>P R O P R A N O L O L</u>	MÜDIGKEIT	6
	SCHLAFSTÖRUNGEN	4
	TRÄGHEIT, BENOMMENHEIT	5
	ÜBELKEIT	2
	SCHWINDEL, SCHWEISSAUSER.	1
<u>P I N D O L O L</u>	SCHLAFSTÖRUNGEN	12
	MÜDIGKEIT	4
	TRÄGHEIT, BENOMMENHEIT	3
	UNRUHE, NERVOSITÄT	2
	SCHWINDEL, SCHWEISSAUSER.	2
	ÜBELKEIT	2
	KREISLAUFSTÖRUNGEN	2
<u>F L A C E B O</u>	BERUHIGUNG	2

THAYER hat in mehreren Studien die Validität und Reliabilität seiner Merkmalsliste insbesondere auch in Verbindung mit psychophysiologischen Variablen im Hinblick auf die beabsichtigte Quantifizierung von Aktivierungsniveaus untersucht.

Für die vorliegende Untersuchung ist diese Adjectiv Check List ins Deutsche übertragen worden.

Um bei der Übersetzung ins Deutsche möglicherweise entstandene Sinnverschiebungen, die zu einer Validitätsminderung führen würden, zu objektivieren, wurde an einem Kollektiv von 78 Probanden der Test durchgeführt und die Ergebnisse einer Faktorenanalyse unterworfen. Es handelte sich um eine Hauptachsenfaktorenanalyse mit Iteration und Varimaxrotation [65].

Dabei wurden ganz ähnliche Faktorenladungen und Verteilungen für die relevanten Adjektive gefunden, wie vom Autor angegeben. Lediglich 3 Adjektive zeigten abweichende Faktorenladungen, weshalb sie bei der Auswertung der durchgeführten Untersuchung unberücksichtigt blieben.

Abbildung 40 zeigt die den Probanden zu Beginn jedes Versuchstages vorgelegte Adjektivliste, wobei zur Verdeutlichung die Adjektive der 4 Beurteilungsklassen markiert wurden.

Die Markierung der skalierten Beurteilungen der Probanden wurden mit 1-4 Punkten in 'Scores' zusammengefaßt. Getrennt für jede der 4 Beurteilungskategorien wurde dann je Versuchsperson der mittlere Bewertungsfaktor über alle Adjektive ermittelt.

Die anschließend zu Gruppenmittelwerten zusammengefaßte mittlere Punktzahl gibt Abbildung 41 wieder.

In allen 4 Aktivationsklassen war ein signifikanter Unterschied der Scorewerte zwischen der Placebo- und den Pharmakagruppen im Sinne einer verminderten Aktivierung und einem erhöhten Müdigkeitsniveau nach der Einnahme von β -Blockern nachweisbar (s. Tabelle 8).

In folgenden finden Sie eine Anzahl von Adjektiven. Jedes der Wörter beschreibt ein Gefühl oder eine Stimmung. Bitte versuchen Sie nun, Ihre Gefühle in diesem Moment auszudrücken, indem Sie zu jedem Wort entscheiden, wie sehr es für Sie im Augenblick zutrifft :

Ein Beispiel :

entspannt	<input checked="" type="radio"/>	x	?	nein	Umkreisen Sie das Doppelzeichen, so bedeutet dies, daß Sie sich <u>im Moment absolut entspannt</u> fühlen.
entspannt	xx	<input checked="" type="radio"/>	?	nein	Umkreisen Sie das Einfachzeichen, so bedeutet dies, daß Sie sich <u>im Moment etwas entspannt</u> fühlen.
entspannt	xx	x	<input checked="" type="radio"/>	nein	Umkreisen Sie das "x", so bedeutet dies, daß Sie sich im Moment nicht so recht entscheiden können, ob Sie sich entspannt fühlen oder nicht.
entspannt	xx	x	?	<input checked="" type="radio"/>	Umkreisen Sie das "nein", so bedeutet dies, daß Sie sich im Moment <u>absolut nicht entspannt</u> fühlen.

Fangen Sie jetzt an :

Sorglos	xx	x	?	nein	<u>lebhaft</u>	xx	x	?	nein
ernst	xx	x	?	nein	grüblerisch	xx	x	?	nein
<u>schwungvoll</u>	xx	x	?	nein	schwerfällig	xx	x	?	nein
zufrieden	xx	x	?	nein	spannungsgeladen	xx	x	?	nein
<u>gelassen</u>	xx	x	?	nein	<u>in Ruhe</u>	xx	x	?	nein
<u>mußig</u>	xx	x	?	nein	freudig erregt	xx	x	?	nein
<u>schlaftrig</u>	xx	x	?	nein	<u>schlaftrunken</u>	xx	x	?	nein
nervös	xx	x	?	nein	witzig	xx	x	?	nein
<u>angespannt</u>	xx	x	?	nein	besorgt	xx	x	?	nein
griesgrämig	xx	x	?	nein	aufgebracht	xx	x	?	nein
<u>lakonisch</u>	xx	x	?	nein	furchtsam	xx	x	?	nein
selbstgefällig	xx	x	?	nein	<u>lebendig</u>	xx	x	?	nein
<u>ruhig</u>	xx	x	?	nein	<u>gedämpft</u>	xx	x	?	nein
argwöhnisch	xx	x	?	nein	ich-besogen	xx	x	?	nein
<u>müde</u>	xx	x	?	nein	<u>hellwach</u>	xx	x	?	nein
kummervoll	xx	x	?	nein	skeptisch	xx	x	?	nein
innerl. aufgewühlt	xx	x	?	nein	<u>Aktiviert</u>	xx	x	?	nein
warmherzig	xx	x	?	nein	traurig	xx	x	?	nein
					<u>voll Energie</u>	xx	x	?	nein
herzlich	xx	x	?	nein	<u>still</u>	xx	x	?	nein
sich sammelnd	xx	x	?	nein	träge	xx	x	?	nein
überglücklich	xx	x	?	nein	geschwind	xx	x	?	nein
lässig	xx	x	?	nein	bewegungslos	xx	x	?	nein
ergriffen	xx	x	?	nein	<u>wach</u>	xx	x	?	nein
rebellisch	xx	x	?	nein	<u>aktiv</u>	xx	x	?	nein
trotzig	xx	x	?	nein					

GENERELLE AKTIVATION -----
 GENERELLE DEAKTIVATION-----
 HOHE AKTIVATION.....
 DEAKTIVATION / MÜDIGKEIT-----

Abb. 40: Activation Deactivation Adjective Check List (nach THAYER), die den Probanden vor den Versuchsfahrten zum Ausfüllen ausgehändigt wurde. Zur Verdeutlichung sind die relevanten Adjektive unterstrichen.

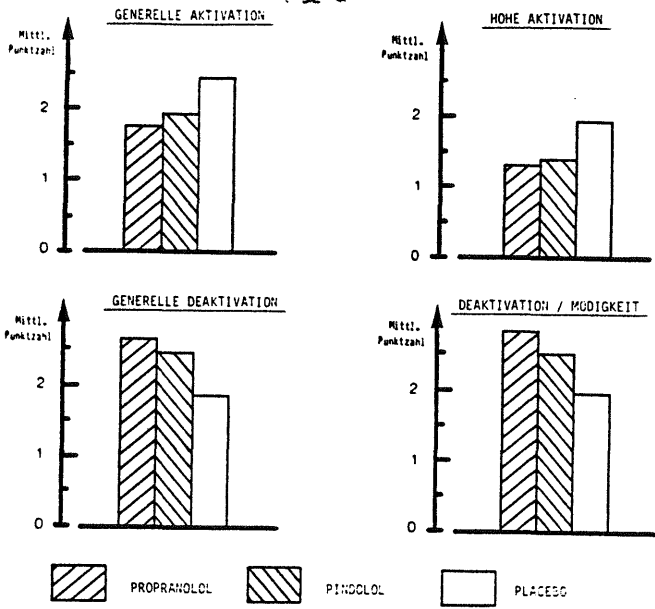


Abb. 41 : Mittlere Scorewerte der Adjective Check List in den 4 Bewertungskategorien

Tabelle 8 : Mittelwerte und Standardabweichungen der Punktzahlen in den vier Aktivationsklassen aus dem Fragebogen nach THAYER (*statistisch signifikanter Unterschied zum Placebowert)

	Generelle Aktivierung	Hohe Aktivierung	Generelle Deaktivierung	Deaktivierung/ Müdigkeit
PROPRANOLOL	\bar{x} 1,67* s 0,51	\bar{x} 1,31* s 0,35	\bar{x} 2,57* s 0,46	\bar{x} 2,68* s 0,78
PINDOLOL	\bar{x} 1,86* s 0,64	\bar{x} 1,38* s 0,36	\bar{x} 2,46* s 0,38	\bar{x} 2,49* s 0,70
PLACEBO	\bar{x} 2,31 s 0,67	\bar{x} 1,94 s 0,71	\bar{x} 1,85 s 0,51	\bar{x} 1,98 s 0,66

8. Diskussion

Die erfaßten Indikatoren aus dem kardiovaskulären Bereich sind in dieser Untersuchung in zweifacher Hinsicht von Bedeutung.

Einerseits ist das Herz-Kreislaufsystem, pharmakologisch gesehen, der Hauptwirkort der β -Rezeptorenblocker. Auf der anderen Seite gehören diese Parameter zu den klassischen psychophysiologischen Indikatoren und dienen zur Quantifizierung der zentralen Aktivierung.

Die Interpretation psychophysiologischer Einflüsse auf das kardiovaskuläre System hat jedoch, wegen der gleichzeitig bestehenden und nicht sicher abzugrenzenden pharmakodynamischen Einflüsse, zurückhaltend und unter Berücksichtigung der übrigen Parameter zu erfolgen.

Betrachtet man die Pulsfrequenzprofile über die einzelnen Versuchsabschnitte (Abb. 7), so ist das auffälligste Merkmal die signifikanten Frequenzunterschiede zwischen den Präparaten. Die Differenzen in der Pulshöhe zwischen den Versuchen unter β -Blockerwirkung und nach Placeboeinnahme belegen deutlich, daß zur Zeit der Versuchsfahrten eine wirksame β -Rezeptorenblockade bestanden hat.

Die Tatsache, daß auch zwischen den beiden β -Blockern signifikante Unterschiede in den Herzfrequenzen auftraten, obwohl es sich nach allgemein therapeutischen Gesichtspunkten um äquipotente Dosierungen gehandelt hat, ist sicherlich darauf zurückzuführen, daß Pindolol eine deutliche "intrinsic activity" besitzt, die die frequenzreduzierende Wirkung der Sympathikolyse mildert.

Die gefundenen Veränderungen der PQ-Zeit sind aufgrund einer frequenzkorrigierenden Analyse (nach BAZETT) eher auf die Frequenzabhängigkeit der Oberleitungszeit als auf einen direkten β -Blockereinfluß zurückzuführen.

Veränderungen der ST-Strecke im EKG, die von mehreren Autoren (z. B. TAGGART, TAYLOR, HOFFMANN, SCHUTZ u. a.) bei Versuchspersonen mittleren Alters insbesondere bei Bestehen einer ischämischen Herzerkrankung beobachtet worden waren, traten bei den jungen und gesunden Versuchspersonen dieser Untersuchung nicht auf.

Demgegenüber überrascht die Beobachtung vereinzelter ventrikulärer Extrasystolen unter β -Blockerwirkung bei zwei Versuchspersonen.

Die Beurteilung der absoluten Differenzen zwischen den Pulsfrequenzen nach Placebo- und nach Medikamenteneinnahme für alle Versuchsabschnitte (Tabelle 3) sowie die Darstellung der auf den Ruhewert der Standphase bezogenen Pulsfrequenzsteigerungen während des Versuches (Abb. 8) zeigen, daß der frequenzreduzierende Effekt der β -Blocker dann am deutlichsten ausgeprägt war, wenn während der Placebofahrt die Herzfrequenz auf sehr hohe Werte angestiegen war (z. B. bei der Slalomfahrt). Auch diese Beobachtung ist aus der Physiologie der Herzregulation und aus der Wirkungsweise der β -Blocker verständlich. Nach TAYLOR [91], ROBINSON u. a. [72] und OBRIST [67] sind nämlich mäßige Pulsfrequenzsteigerungen, ausgehend von normalen Ruhefrequenzen, im antagonistischen Regelsystem Sympathikus/Parasympathikus vornehmlich durch eine Reduzierung des Parasympathikustonos bedingt. Erst stärkere Stimuli führen über eine zunehmende Aktivierung des Sympathikus zu einer weiteren Frequenzsteigerung des Herzens.

Bei einer Analyse der Herzfrequenzen bezüglich der einzelnen Versuchsabschnitte fällt zunächst in der Standphase bei Betrachtung der absoluten (Abb. 7) wie der prozentualen (Abb. 8) Frequenzsteigerungen eine deutliche Zunahme des Pulses während der Nebenaufgabe I und II auf dem Reaktionszeitexperiment auf. Dies ist sicher Ausdruck der zusätzlichen konzentrativen und emotionalen Belastung durch das Erfüllen von Nebenaufgaben.

Der Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und physiologischen Größen ist heute unbestritten. So beschrieben EIFF und GÖPFERT Steigerungen des Grundumsatzes von bis zu 20% beim einfachen Lösen von Rechenaufgaben (nach HOFFMANN [32]). BARTENWERFER wies sogar eine lineare Beziehung zwischen der Herzfrequenz und der empfundenen inneren Anspannung nach [5,6].

Die Pulsveränderungen bei den einzelnen Versuchsabschnitten unter β -Blockerwirkung entsprachen rein qualitativ denen nach Placeboeinnahme, allerdings waren sie nicht so stark ausgeprägt.

Die Fahrtphase unterschied sich in allen Abschnitten von der Standphase durch eine weitere Erhöhung der Herzfrequenz, die wohl dadurch zu erklären ist, daß zu der psychischen Leistung der Aufgabenerfüllung die Beanspruchung durch das Führen des Fahrzeuges additiv hinzutrat.

Die Pulssteigerungen von 11, 14 und 17% (Propranolol, Pindolol, Placebo) gegenüber den Ruhewerten entsprechen etwa den von HOFFMANN gefundenen Werten von 10 - 15% bei völlig freier und übersichtlicher Fahrstrecke [32].

In seiner Arbeit diskutiert HOFFMANN auch den Einfluß einer körperlichen Komponente (Lenken, Schalten, Kuppeln etc.) auf die Pulsfrequenz beim Autofahren; er kommt unter kritischer Berücksichtigung anderer Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Frequenzsteigerungen hauptsächlich psychogener Natur sind.

Das Ausmaß der psychischen Anspannung, so wie es aus der Pulshöhe ableitbar ist, erweist sich beim "Fahren ohne Nebenaufgabe" für Placebo und β -Blocker als größer, als beim alleinigen Lösen von Nebenaufgaben in der Standphase. Dieser grobe Vergleich veranschaulicht, daß die Aufgabe des Führens eines Kraftfahrzeuges an sich bereits hohe mentale Anforderungen stellt.

Zusammenfassend sind folgende Ergebnisse festzuhalten:

- das dem Versuchsaufbau zugrundeliegende Modell unterschiedlich hoher Beanspruchungsniveaus (Ruhewerte - Lösen von Aufgaben - einfaches Fahren - Fahren und gleichzeitiges Lösen von Nebenaufgaben) wurde durch die Pulsfrequenzanalyse bestätigt.
- die β -Blocker Propranolol und Pindolol reduzierten das Pulsfrequenzniveau gegenüber der Placeboeinnahme, doch ließen sich auch bei ihnen aus der Pulshöhe abgeleitete Beanspruchungsunterschiede in Abhängigkeit von der Aufgabenschwere nachweisen.
- die Sinusarrhythmie, der zweite von der Herzrhythmik abgeleitete Parameter, zeigte keine eindeutigen Unterschiede zwischen Placebo- und β -Blockerversuch. Dieser Befund spricht dafür, daß die reale mentale Belastung durch die β -Blocker nicht reduziert wurde.

Der systolische arterielle Blutdruck, der als weiterer kardio-vasculärer Parameter erfaßt wurde, zeigte nur diskrete Veränderungen zwischen den einzelnen Versuchsabschnitten. Die β -Blockereinnahme führte bei den meisten Probanden zu einer Erniedrigung des systolischen arteriellen Blutdruckes um ca. 5 mm Hg. Bei den in der Mehrzahl hypotonen Versuchspersonen und der langen Latenzzeit bis zur vollen blutdrucksenkenden Wirkung der β -Blocker (dies kann bis zu mehreren Wochen dauern [17]) konnte kein höherer Wert erwartet werden.

Daß es bei den deutlichen Reaktionen in der Pulshöhe nicht auch zu stärkeren Blutdruckschwankungen während des Versuches gekommen ist, stimmt mit den Beobachtungen von HOFFMANN [32] und LITTLER [54] überein, die bei unkomplizierten Verkehrssituationen eine beachtliche Stabilität des arteriellen Blutdruckes beobachteten.

Die Interpretation der elektromyographischen Messungen ist im Vergleich mit den kardiovaskulären Parametern schwieriger, da sich

die reaktiven Muskeltonusänderungen nach β -Blockereinnahme völlig gegensinnig zu den Reaktionen nach Placebogabe verhielten.

Die Voraussetzungen für eine intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit der Meßergebnisse waren durch Kontrolle der Elektrodenfläche, Elektrodenlage und Hautpräparation sowie durch Transformation in Standardwerte erfüllt.

Unter diesen Bedingungen ist die Zuverlässigkeit elektromyographischer Messungen an der Stirnmuskulatur besonders hoch (nach KEREKJARTO [36]).

Bei den Ergebnissen aus der Placebofahrt fällt auf, daß während der Ruhemessungen und in der Standphase besonders hohe Myointegralwerte auftraten, während bei der Fahrtphase niedrigere Niveaus beobachtet wurden; der niedrigste Muskeltonus wurde beim "Fahren ohne Nebenaufgaben" gefunden.

Eine mögliche Erklärung für dieses zunächst paradox erscheinende Verhalten ist die beim EMG ausgeprägte antizipatorische Komponente, d. h. die Tatsache, daß während der Zeitspanne der Erwartung und psychischen Anspannung vor Beginn einer Aufgabe ein höherer Muskeltonus bestehen kann, als während der Erfüllung der Aufgabe selbst [25].

Im Gegensatz dazu fällt unter der β -Blockerwirkung ein besonders niedriger Ruhetonus zu Beginn und nach Beendigung des Versuches auf, während der Muskeltonus in der Fahrtphase deutlich erhöht ist. Die beiden β -Blocker Propranolol und Pindolol unterscheiden sich dabei z. T. in ihrer Wirkungsstärke. Eine solche Erhöhung des Muskeltonus durch β -Blocker wurde für Propranolol und Alprenolol auch von EIFF u. a. [15] beschrieben und mit einer erhöhten zentralen Sympathikusaktivität in Verbindung gebracht.

Das beobachtete Profil unterschiedlicher Tonuswerte bei den einzelnen Versuchsabschnitten, das demjenigen der Pulsverläufe ähnelt, ist psychophysiologisch am besten mit einer Beziehung zwischen der Muskelgrundspannung und der individuellen Anstrengung und Be-

mühung bei der Erfüllung einer Aufgabe zu erklären. Dieser Zusammenhang wurde von mehreren Autoren beschrieben (nach GOLDSTEIN [25]). Das für die Placebofahrt oben diskutierte antizipatorische Verhalten ist unter β -Blockereinfluß nicht mehr zu beobachten gewesen. Eine differenzierte Interpretation stößt jedoch auf Schwierigkeiten, da gerade das Myointegral als psychophysiologischer Parameter durch eine Vielzahl psychologischer Empfindungs- und Erlebnisvorgänge beeinflusst wird (z. B. Angst, Erfolg/Mißerfolg, Motivation), die sich gegenseitig überlagern und den effektiven Muskeltonus bestimmen. Hinzu kommt, daß möglicherweise eine direkte Wirkung der β -Rezeptoren blockierenden Substanzen auf die elektrophysiologischen Erregungsvorgänge der Muskulatur besteht. Für diese vielleicht nicht an die β -Rezeptoren gebundenen Effekte sprechen die gesicherte Wirksamkeit von Propranolol bei verschiedenen Tremorformen [17] sowie seine curarenantagonistische Wirkung [101].

Von entscheidender Bedeutung im Gesamtzusammenhang dieser Untersuchung ist jedoch die Feststellung:

- durch den Einfluß von β -Blockern wurden die physiologischen Reaktionen des EMG's auf Belastungen während der Fahrt gegenüber dem Normalzustand beträchtlich verändert.

Neben der Frage nach dem Ursprung dieser Unterschiede ist beim EMG und bei den kardiovaskulären Parametern zu diskutieren, inwieweit Veränderungen peripherer körperlicher Reaktionen sich auf den zentralnervösen Wahrnehmungsprozeß auswirken. Besondere Bedeutung kommt hierbei der Frage zu, in welchem Ausmaß z. B. dadurch, daß in einer angsterzeugenden Situation eine medikamentöse Blockierung des Herzklopfens erreicht wird, dies subjektiv schon als angstlösend empfunden wird. Letztendlich führt dies zurück auf die Frage nach dem Mechanismus der Wahrnehmung von Emotionen überhaupt. In diesem Zusammenhang sei auf die beiden Gefühlstheorien von JAMES/LANGE und CANNON verwiesen, die den Einfluß der Wahrnehmung von peripheren körperlichen Reaktionen auf das Erleben von Emotionen unterschiedlich bewerten.

In Zusammenhang mit den vorliegenden Ergebnissen lassen diese Überlegungen folgende Frage aufkommen: Ist die Reduzierung der Herzfrequenz durch β -Blocker nur ein rein pharmakologisches Phänomen, oder läßt sich daraus auch ableiten, daß die Versuchspersonen durch die Fahrversuche emotional weniger belastet waren?

Von einer ganzen Reihe von Autoren wurde eine Reduzierung des Angstgefühls durch Propranolol unter verschiedenen Bedingungen beschrieben (GRANVILLE, GROSSMANN, TURNER 1966; WHEATLEY 1969; SEIZMANN 1971; RAMSEY 1973).

GOTTSCHALK u. a. haben Anzeichen dafür gefunden, daß ein basales Angstniveau durch einen Biofeedbackmechanismus der peripheren Reaktionen aufrecht erhalten wird; dieses basale Angstniveau wird von Propranolol durch seine Einflüsse auf den Rückkopplungsmechanismus reduziert. Akut hervorgerufene Angst, z. B. durch auftretende Streßsituationen, wird dagegen vorwiegend durch zentralnervöse Prozesse unterhalten und ist vom peripheren Feedbackmechanismus unabhängig [26].

Die oben diskutierten Ergebnisse für Herzfrequenz und EMG aus der vorliegenden Untersuchung passen sehr gut zu dieser Modellvorstellung, da unter β -Blockerwirkung ein reduziertes Ausgangsniveau bei einigen psychophysiologischen Parametern bei gleichzeitig erhaltener Reagibilität in Anforderungssituationen nachgewiesen wurde. Bei der psychophysiologischen Größe "Hautleitfähigkeit" spielt dieser Feedbackmechanismus sicher keine Rolle, da die auftretenden Leitfähigkeitsänderungen nicht unmittelbar wahrnehmbar sind.

Physiologisches Korrelat der psychogalvanischen Reaktionen sind wahrscheinlich Erregungsvorgänge in den ekkrinen Schweißdrüsen. Die nervale Versorgung der Schweißdrüsen erfolgt ausschließlich über den Sympathikus, die synaptische Überträgersubstanz ist jedoch (im Gegensatz zum übrigen Sympathikus) Acetylcholin. Deshalb besitzen die β -Blocker keinen direkten Einfluß auf die periphere hautgalvanische Aktivität.

In den vorliegenden Untersuchungsergebnissen fanden sich allerdings auffällige Unterschiede in den tonischen Hautleitfähigkeitsänderungen (= Skin Conductance Level, SCL) zwischen den Fahrten nach β -Blocker- und nach Placeboeinnahme. Unter β -Blockerwirkung zeigte sich eine niedrigere Hautleitfähigkeit zu Beginn des Versuches, die auch im weiteren Versuchsablauf nur geringfügig zunahm (Abb. 19). Ohne Pharmakawirkung fand sich eine höhere basale Hautleitfähigkeit, die im Verlauf des weiteren Versuchs fast auf das doppelte des Ausgangswertes anstieg. Diese tonischen Hautleitfähigkeitsänderungen werden im allgemeinen als Korrelate zentraler Aktivierung angesehen [9, 25, 76], so daß sich im vorliegenden Fall starke Anzeichen für eine verminderte Aktivierung unter dem Einfluß von β -Blockern ergeben, wogegen bei der Placebofahrt eine stetige Zunahme der Aktiviertheit über den Versuchszeitraum stattgefunden hat. Diese Annahme wird durch das Verhalten der phasischen Hautleitfähigkeitsreaktionen (Phasic Skin Reaction, SCR) weiter bestärkt. Die sehr engen Zusammenhänge zwischen äußeren, stimulierenden Reizen und diesen SCR's sind in den Abbildungen 18 und 21 deutlich zum Ausdruck gekommen. Die Effektivwerte dieser phasischen Reaktionen unterscheiden sich bei den Ruhemessungen in den drei Medikationsgruppen nicht, d. h. die psychische Beanspruchung oder die emotionale Beteiligung als Teilaspekte der allgemeinen Aktiviertheit, soweit sie mit diesem Parameter erfaßt werden, sind durch die β -Blocker zunächst nicht beeinflußt.

In der Fahrtphase zeigte sich bei den Versuchsabschnitten, die auch in den anderen Parametern besonders hohe Reaktionen erkennen ließen, daß die Amplituden der Leitfähigkeitsreaktionen nach Einnahme von β -Blockern weitaus geringer waren als ohne Medikamentenwirkung. Die β -Blocker bewirken also,

- daß die Beanspruchung durch die gestellten Aufgaben in verringertem Umfang von psychophysiologischen Zeichen der Aktivierung beantwortet wird.

Es kann allerdings nicht unterschieden werden, ob die Belastung als geringer empfunden wurde, oder aber, ob eine der Aufgabe angemessene Aktivierung nicht stattfinden konnte.

Auch die Feinanalyse einer phasischen Reaktion (Abb. 22) lieferte gleichsinnige Ergebnisse, mit einer verringerten Reaktionsamplitude unter β -Blockerwirkung. Hinzu kommt jedoch eine auffällige Vergrößerung der Latenzzeit, also der Zeit vom Reiz bis zum Erreichen der maximalen Reaktionsantwort, sowie einer Abflachung der Abfallflanke.

Beide Phänomene sind im Zusammenhang mit zentralnervösen Funktionsänderungen zu sehen [9, 14].

Zur Objektivierung der tatsächlichen, von den Versuchspersonen erbrachten Leistungen, im Gegensatz zu den subjektiv empfundenen Belastungen, waren spezielle Aufgaben in den Versuchsaufbau eingebracht worden.

Die beiden zum Fahren simultanen Nebenaufgaben (rückwärtiges Zahlen nachsprechen, bzw. eintippen) sollten einerseits als zusätzlicher Stressor zur Fahrtätigkeit fungieren, um abgestufte Beanspruchungsniveaus im Versuchsablauf zu bekommen. Andererseits sollte durch diese Nebenaufgaben eine Quantifizierung der psychischen Leistungsfähigkeit in Ruhe und beim Fahren, im Normalzustand und unter Medikamenteneinwirkung versucht werden. Die Art der Aufgabenstellung geht auf eine Untersuchung von WIEGAND zurück [10]. Die Ergebnisse zeigen bei beiden Aufgabentypen und allen drei Einnahmegruppen:

- eine Zunahme der Fehlerinzidenz in der Fahrtphase gegenüber der Ruhephase. Dies ist Ausdruck einer Einschränkung der mentalen Leistungskapazität durch die zusätzliche Belastung des Fahrens.

Im Ausmaß dieser Zunahme waren keine deutlichen Unterschiede zwischen den Versuchen nach β -Blocker- und Placeboeinnahme nachweisbar. Die absoluten Fehlerzahlen in Stand- und Fahrtphase waren dagegen unter β -Blockerwirkung deutlich gegenüber Placebo erhöht. Diese erhebliche Zunahme der Fehlerhäufigkeit von bis zu 57% ist ein unübersehbarer Hinweis auf eine negative Beeinflussung konzentrativer Funktionen durch β -Rezeptorenblocker. Dieser wichtige Befund wird durch die Ergebnisse des Reaktionszeitexperimentes bestätigt, bei dem sich unter β -Blockerwirkung eine Erhöhung der Reaktionszeit als Ausdruck einer beeinträch-

tigten Psychomotorik fand. Die beobachtete Zunahme der Reaktionszeiten war in Stand- und Fahrtpphase beim Propranolol deutlicher ausgeprägt, als bei Pindolol.

Da die Reaktionsfähigkeit eines Probanden in direkten Zusammenhang mit seiner unspezifischen zentralen Aktiviertheit gebracht wird [25], stellt sich an dieser Stelle die Frage, ob die gefundenen Veränderungen beim Lösen der Nebenaufgabe und in der Reaktionszeit auf eine direkte zentralnervöse Wirkung der β -Blocker zurückzuführen sind, oder ob diese Effekte durch die hämodynamischen Veränderungen durch die β -Blocker zustande kommen.

Der am besten bekannte psychische Nebeneffekt der β -Blocker, nämlich deren anxiolytische Wirkung (GRANVILLE-GROSSMANN, TURNER [21], BONN, TURNER, HICKS [8] u. a.) scheint nach dem heutigen Stand der Forschung am ehesten durch Reduktion des peripheren Feedbacks als direkte Folge der β -Blockade bedingt zu sein [99, 100].

Neben den hin und wieder durch β -Blockereinnahme ausgelösten psychotoxischen Effekten (Halluzinationen, akute toxische Psychosen), sowie leichteren neuro-psychiatrischen Nebenwirkungen (Schlaflosigkeit, Alpträume) (nach GREENBLATT [22]) ließen sich in Tierexperimenten eindeutig sedative und antikonvulsive Effekte nachweisen (LESSZKOVSKY [52], MURMANN [64], LAVERTY [48], BAINBRIDGE [4]).

Der Wirkungsmechanismus der β -Blocker im ZNS konnte allerdings noch nicht umfassend geklärt werden. Es besteht Unklarheit darüber, ob diese zentralen Wirkungen durch Blockierung auch im Gehirn vorhandener β -Rezeptoren, durch die unspezifischen (z. B. lokalanästhetischen) Effekte der β -Blocker oder durch einen noch unbekanntem Mechanismus hervorgerufen werden.

Versuche, die sedativen Effekte auch beim Menschen nachzuweisen, haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt.

Während OGLE [68], LADER [44], TURNER [98] und GOLDMANN [20] mit unterschiedlichen Testverfahren keine Beeinflussung des ZNS durch verschiedene β -Blocker finden konnten, gibt es mehrere Untersuchungen, denen dieser Nachweis gelungen ist. So wiesen GLAISTER, HARRISON und ALLNUTT eine signifikante Leistungsbeeinträchtigung durch Oxprenolol in einem psychomotorischen Test nach [19] und BRYAN, EFIONG und STEWART-JONES beobachteten eine Minderung der Reaktionsfähigkeit und der Hand-Auge -Koordination nach Propranololgabe [10].

LANDAUER beschreibt zwar keine allgemeine Zunahme der Reaktionszeiten, aber eine erhöhte Varianz, als Zeichen einer leichten Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens [45].

Derselbe Befund wurde auch in der vorliegenden Arbeit (neben der Reaktionsverlangsamung) erhoben. LANDAUER spricht in seiner Arbeit einen Gesichtspunkt an, der möglicherweise den Widerspruch zwischen den verschiedenen Untersuchungsergebnissen erklären kann. Nahezu alle Untersuchungen, die keine zentralnervösen Nebenwirkungen bzw. Leistungsveränderungen unter β -Blocker nachweisen konnten, waren Einzeldosis-Studien. Es gibt jedoch wichtige theoretische und praktische Hinweise, daß die potentielle zentralnervöse Wirkung ähnlich dem antihypertensiven Effekt erst mit einer gewissen Latenzzeit bei längerdauernder Einnahme zur Ausprägung kommt.

Außerdem ist zumindest für Propranolol bekannt, daß sich seine Pharmakokinetik bei chronischer Einnahme verändert [11, 16]. Untersuchungen mit nur einmaliger Gabe der β -Blocker scheinen daher zum Ausschluß zentralnervöser Nebenwirkungen nicht geeignet zu sein.

Neben den angesprochenen Überlegungen hinsichtlich einer potentiellen ZNS-Wirkung können die in dieser Arbeit gefundenen Veränderungen der psychomotorischen Koordination beim Lenkvorgang als weiteres wichtiges Argument für eine Beeinflussung zentralnervöser Funktionen gewertet werden.

Die Genauigkeit, mit der die Probanden die Trackingaufgabe des Kreisfahrtexperimentes lösten, wurde als Maß für die Qualität der psychomotorischen Koordinationsfähigkeit (als Teilfunktion der allgemeinen Aktivierung) angesehen.

Die im ersten Auswertungsschritt gebildeten Lenkwinkeldifferenzen erfassen hauptsächlich Ausmaß und Dynamik der korrigierenden Lenkbewegungen.

Aus der beobachteten signifikanten Erhöhung dieses Parameters für die beiden β -Blocker (Abb. 31, 32) läßt sich schließen, daß unter dem Medikamenteneinfluß die notwendigen Korrekturbewegungen größer und ungleichmäßiger im zeitlichen Ablauf waren, als während der Placebofahrt.

Der relative Variationskoeffizient des Lenksäulenmomentes erfaßt in etwa die gleichen Qualitäten des Lenkvorganges und bestätigt somit die anhand der Lenkwinkeldifferenzen gefundenen Ergebnisse.

Eine weitergehende Aussage über das Lenkverhalten ermöglichen die Leistungsdichtespektren der Lenkwinkel, die die relativen Anteile der Korrekturbewegungen in verschiedenen Frequenzbereichen verdeutlichen. Die einzelnen Lenkwinkelspektren zeigen, daß unter der Wirkung der β -Blocker der Frequenzbereich mit dem höchsten Anteil an den Korrekturbewegungen gegenüber der Placebofahrt zu den höheren Frequenzen hin verschoben ist.

Gleichzeitig vergrößert sich die Integralfläche unter den Spektralfunktionen der β -Blockerfahrten, die in ihrer Höhe proportional der mittleren Amplitude der Lenkbewegungen ist, auf mehr als das doppelte gegenüber dem Placebowert.

Es kann daher gesagt werden:

- durch die Wirkung der beiden β -Blocker waren Lenkbewegungen mit größerer Amplitude und höherer Frequenz notwendig, um das Fahrzeug auf der vorgegebenen Kreisbahn zu halten.

Auch die gefundenen Veränderungen bei der Slalomfahrt sind als Ausdruck einer beeinträchtigten psychomotorischen Koordinationsfähigkeit anzusprechen. In Art und Ausmaß ähneln diese Beeinträchtigungen den unter Alkoholeinfluß beobachteten Veränderungen [60, 80].

Ein weiteres schwerwiegendes Argument für eine Minderung des allgemeinen Aktivationsniveaus gaben die Probanden mit ihren subjektiven Äußerungen über die Wirkung der β -Blocker.

Tabelle 7 dokumentiert die bemerkenswerte hohe Inzidenz an angegebenen Nebenwirkungen.

Eine große Studie im Rahmen des BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM (BCDSP) fand bei 9,4% hospitalisierter und aus verschiedenen Gründen mit Propranolol behandelter Patienten Nebenwirkungen unterschiedlicher Art [23].

Diese mit der vorliegenden Erhebung verglichen geringere Nebenwirkungsrate erklärt sich jedoch möglicherweise aus dem Umstand, daß im Kollektiv der Bostoner Studie z. T. schwerkranke Patienten enthalten waren, die relativ geringfügige subjektive Beeinträchtigungen (Abgeschlagenheit, Müdigkeit) vor dem Hintergrund ihrer schweren allgemeinen Beschwerden nicht wahrnahmen bzw. angaben. In der vorliegenden Studie handelte es sich hingegen um junge und gesunde Probanden, die nicht zuletzt aufgrund des Umstandes, daß es sich um eine Versuchssituation handelte, sicher zu erhöhter Selbstbeobachtung neigten.

Bemerkenswert ist der hohe Anteil an Klagen über Müdigkeit, Trägheit und Benommenheit, wobei offen bleibt, ob dies als Symptom eines zentralen Einflusses oder als Ausdruck der veränderten Hämodynamik zu werten ist.

Die beklagten Schlafstörungen und Alpträume traten unter Pindolol etwa dreimal so häufig auf wie unter Propranolol; dies wird mit der hohen "intrinsic activity"; des Pindolol in Verbindung gebracht [31].

Mit der Verwendung der "Adjective Check List" von THAYER wurde der Versuch unternommen, das allgemeine Aktivationsniveau der Probanden am Versuchstag, also am Ende einer jeweiligen Einnahmeperiode, quantitativ zu bestimmen. Die Ergebnisse zeigen, daß die Einnahme der β -Blocker in allen 4 Beurteilungsklassen der Aktiviertheit zu einer deutlichen Abnahme der zentralen Aktivierung bei gleichzeitiger Zunahme des subjektiven Müdigkeitsgefühls geführt hat.

Betrachtet man synoptisch alle erhobenen Ergebnisse, so ergibt sich unter β -Blockerwirkung:

- Reduzierung der Herzfrequenz, wobei belastungsabhängige Veränderungen erhalten bleiben
- Verlust des nach Placeboeinnahme beobachteten antizipatorischen Effektes im EMG
- Zeichen zentraler Aktivationsminderung in den tonischen und phasischen Hautleitfähigkeitsreaktionen
- Beeinträchtigung konzentrativ mentaler Leistungen (gemessen an der Fehlerzunahme in den Nebenaufgaben)
- Verlängerung der Reaktionszeiten
- Veränderung der psychomotorischen Koordinationsfähigkeit
- Verstärktes subjektives Müdigkeitsgefühl.

Es scheint unwahrscheinlich, daß ein rein peripherer Mechanismus alle Phänomene alleine hervorruft, so daß zumindest die Mitbeteiligung einer zentralen Wirkkomponente wahrscheinlich wird.

Über den genauen Wirkungsmechanismus bei den zentralnervösen Effekten gehen die Meinungen, wie oben angesprochen, auseinander. Möglicherweise spricht die beobachtete geringere Wirkstärke des Pindolol verglichen mit Propranolol, sowohl in den sicher rezeptorengelundenen (z. B. Herzfrequenz) als auch in den vermutlich zentralnervös bewirkten Zeichen geringerer Aktivierung dafür, daß auch die ZNS-Effekte an die β -Rezeptoren gebunden sind.

Das bei einigen Versuchspersonen beobachtete Phänomen der Leistungszunahme gegenüber ihren individuellen Placebowerten, läßt, unabhängig von der Leistungsver schlechterung des Gesamtkollektivs nach β -Blockereinnahme, die Frage nach einer individuell unterschiedlichen Wirkungsweise aufkommen.

Eine darauf abzielende Analyse zeigte, daß die Beeinträchtigung der einzelnen Beurteilungsparameter nach β -Blockade bei verschiedenen Probanden in unterschiedlichem Ausmaß ausgeprägt waren; bei einigen Versuchspersonen waren mehr die psychomotorischen, bei anderen mehr die psychomentalen Fähigkeiten betroffen, während nach Placeboeinnahme das Leistungsprofil gleichmäßiger war.

Die angeschnittene Frage, ob die medikamentöse Beeinträchtigung primär peripher oder zentral hervorgerufen wird, ist pharmakologisch gesehen von hohem Interesse und bedarf daher weiterer gezielter Untersuchungen.

Verkehrsmedizinisch ist diese Differenzierung jedoch nur von sekundärer Bedeutung, da (unabhängig von der Kenntnis der Wirkungsweise) durch den Nachweis einer sedativen Wirkkomponente eines Pharmakons eine Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit gegeben sein kann.

Das genaue Ausmaß der realen Gefährdung im Straßenverkehr durch eine Dauermedikation mit Propranolol oder Pindolol läßt sich abschließend durch diese Untersuchung noch nicht bestimmen. Deshalb sind weitere, die realen Bedingungen noch stärker berücksichtigende Untersuchungen angezeigt, die von den hier gefundenen Erkenntnissen ausgehend die Bedeutung von β -Blockern für das verkehrssichere Verhalten kranker Menschen beurteilbar werden lassen.

Schon jetzt kann man jedoch aus den vorliegenden Ergebnissen eindeutig schließen, daß vor einer allzu unkritischen Anwendung der β -Blocker etwa zur "Schonung" in Stressituationen (z. B. beim Autofahren), wie es von verschiedenen Seiten schon propagiert wurde, nur dringend gewarnt werden kann. In Anknüpfung an das eingangs diskutierte Modell der Einflüsse auf die Fahrerleistung (Kap. 3, Abb. 1) läßt sich bei den oben aufgeführten Nebenwirkungen der β -Blocker, selbst unter der Annahme, daß die gemessenen Leistungsminderungen im Normalfall z. B. durch gesteigertes Aufmerksamkeitsbemühen kompensiert werden können, eine

Reduzierung der Leistungsreserven annehmen. Dieser Verlust an Reserven kann jedoch dazu führen, daß der Fahrer plötzlich auftretenden Belastungen etwa in einer Gefahrensituation nicht mehr gewachsen ist.

"Daß β -Rezeptorenblocker aus Millionen gestreßter Autofahrer ruhige und entspannte Urlauber machen, wird eine Illusion bleiben (HALLHUBER), und daß Redner, Künstler, Autorennfahrer, Sportler u. U. routinemäßig vor ihrem Auftritt β -Rezeptorenblocker einnehmen, muß als Arzneimittelmißbrauch bezeichnet werden ..." [31]7.

Die β -Blocker haben sich als sehr differente Arzneimittel erwiesen, ihre Anwendung sollte daher nur mit strenger Indikationsstellung und nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

9. Zusammenfassung

Die Bedeutung von Arzneimitteln als eine der möglichen, auslösenden Ursachen von Verkehrsunfällen ist in den letzten Jahren immer klarer geworden und hat die Notwendigkeit für eine eingehende Prüfung von Medikamenten in dieser Hinsicht deutlich gemacht.

Zu den Medikamenten, die aufgrund ihres breiten Anwendungsreiches und einiger bekannter Nebenwirkungen in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse sind, zählen die β -Rezeptorenblocker.

In einer Doppel-Blind-Studie wurden daher an 20 gesunden Versuchspersonen die beiden β -Blocker Propranolol und Pindolol hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf den Fahrer und das Fahrverhalten untersucht. Die Fahrversuche wurden auf einem Übungsgelände durchgeführt. Neben mehreren psychophysiologischen Parametern und der psychomentalen Leistungsfähigkeit (getestet an Nebenaufgaben), wurde das Fahrverhalten der Probanden an speziellen Fahraufgaben untersucht.

Außer den aus der Pharmakodynamik der β -Blocker vorhersagbaren Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem konnte eine deutliche Veränderung in den psychophysiologischen Reaktionsgrößen nachgewiesen werden.

Die psychomotorische Koordinations- und Reaktionsfähigkeit wurde durch β -Blocker negativ beeinflusst.

Zusammen mit den von vielen Versuchspersonen angegebenen sedativen Nebenwirkungen werden diese Ergebnisse im Sinne einer allgemeinen Aktivationsminderung, hervorgerufen durch die β -Blockereinnahme, interpretiert.

Die pharmakologischen Mechanismen für diese Wirkkomponente von Propranolol und Pindolol sowie die verkehrsmedizinische Bedeutung werden diskutiert.

10. Literaturverzeichnis

- [1] ABERG, H.: The Use of Propranolol in Somatic Medicine
Neuro-Psychiatric Effects of Adrenergic Beta Receptor Blocking Agents
Advances in Pharmacology Vol 12
Urban & Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1976
- [2] AELLIG, W.H.: Klinisch-pharmakologische Untersuchungen mit Pindolol nach intravenöser und oraler Verabreichung
Fortschr der Klin Pharm Bd 11
Beta-Blocker in der Hypertonie-Behandlung
München-Wien-Baltimore 1976
- [3] BACHMANN, G.W.: Beta-Sympathikolyse als therapeutisches Prinzip
Kurzmonographien SANDOZ Bd 7, 1971
- [4] BAINBRIDGE, J.B.; GREENWOOD, D.T.: Tranquilizing Effects of Propranolol demonstrated in Rats.
Neuropharmacology 10, 453 - 458, 1971
- [5] BARTENWERFER, M.: Ober Art und Bedeutung der Beziehung zwischen Pulsfrequenz und skaliertes psychischer Anspannung
Z Exp Ang Psychol 10, 455 - 470, 1963
- [6] BARTENWERFER, M.: Herzrhythymikmerkmale als Indikatoren psychischer Anspannung
Psychol Beitr 4, 7 - 25, 1973
- [7] BELLET, S.; ROMAN, L. u. a.: Continuous Electrocardiographic Monitoring During Automobile Driving
Am J Cardiol 22, 856 - 862, 1968
- [8] BONN, J.A.; TURNER, P. ; HICKS, D.C. :
β-Adrenergic Receptor Blockade with Practolol in Treatment of Anxiety
Lancet 6, 814 - 815, 1972
- [9] BROWN, C.C.: Methods in Psychophysiology
The Williams & Wilkins Company Baltimore 1976

- [10] BRYAN, P.C.; EFIONG, D.O.; STEWART-JONES, J.; TURNER, P.:
Propranolol on Tests of Visual Function and Central Nervous Activity
Br J Clin Pharmacol 1, 82 - 84, 1974
- [11] CHIDSEY, C.A.; MORSELLI, P. u. a.: Studies of the Absorption and Removal of Propranolol in Hypertensive Patients During Therapy
Circulation, 52, 313 - 318, 1975
- [12] DARROW, C. W.: The Rationale for Treating the Change in Galvanic Skin Response as a Change in Conductance
Psychophysiology 1, 31 - 38, 1964
- [13] DOTZAUER, G.; HIRSCHMANN : Verkehrstüchtigkeit und Langzeittherapie
UTB Birkhäuser Stuttgart-New-York 1971
- [14] EDELBERG, R.: The Information Content of the Recovery Limb of the Electrodermal Response
Psychophysiology 6, 527 - 539, 1970
- [15] EIFF, v.A.W.; CZERNIK, A.; ZANDERS, K.: Zur medikamentösen Beeinflussung der Sympathikus-hyperaktivität
Klin Wochenschr 47, 701 - 708, 1969
- [16] EVANS, G.H.; SHAND, G.D.: Disposition of Propranolol V. Drug accumulation and steady-state concentrations during chronic oral administration in man
Clin Pharmacol Ther. 14, 487 - 493, 1975
- [17] FOLGRAFF, G.; PALM, D.: Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie
Gustav Fischer Verlag
Stuttgart, New York 1977
- [18] GANONG, W.F.: Physiologie des Menschen
Springer-Verlag
Berlin, Heidelberg, New York 1974
- [19] GLAISTER, D.H.; HARRISON, M.H.; ALLNUTT, M.F.: Experimental Cardiovascular Stress and the Influence of Oxprenolol
In: New Perspectives in B-Blockade
Ed.: BURLEY, FRIER, RONDEL and TAYLOR
CIBA England 1973

- [20] GOLDMANN, V.; COMERDORD, B. u. a.: Effect of β -Adrenergic Blockade and Alcohol on Simulated Car-Driving
Nature 24, 1175 - 1178, 1969
- [21] GRANVILLE-GROSSMANN, K.L.; TURNER, P.: The Effect of Propranolol on Anxiety
Lancet 5, 788 - 790, 1966
- [22] GREENBLATT, D.J.; SHADER, R.J.: On the Psychopharmacology of Beta Adrenergic Blockade
Curr Ther Res 9, 615 - 625, 1972
- [23] GREENBLATT, D.J.; KOCH-WESER, J.: Adverse Reactions to β -Adrenergic Receptor Blocking Drugs A Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program
Drugs 7, 118 - 129, 1974
- [24] GREENBLATT, D.J.; SHADER, R.I.; KOCH-WESER, J.: The Psychopharmacology of Adrenergic Blockade: Pharmacokinetic and Epidemiologic Aspects
Neuro-Psychiatric Effects of Adrenergic Beta Receptor Blocking Agents
Advances in Clin Pharmacology Vol 12
Urban & Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1976
- [25] GREENFIELD, N.S.; STERNBACH, R.A.: Handbook of Psychophysiology
Holt, Rinehart and Winston Inc. 1972
- [26] GOTTSCHALK, L.A. u. a.: Peripheral versus Central Mechanisms Accounting for Antianxiety Effects of Propranolol
Psychosom Med 36, 47 - 56, 1974
- [27] GUGLER, R.; HEROLD, W.; DENGLER, H.J.: Pharmacokinetics of Pindolol in Man
Eur J Clin Pharmacol 7, 17 - 24, 1974
- [28] HALLBACK, M.: Autonomic Adjustment in Situations of Mental Stress
Neuro-Psychiatric Effects of Adrenergic Beta-Receptor Blocking Agents
Advances in Clinical Pharmacology Vol 12
Urban & Schwarzenberg München-Berlin-New York 1976

- [29] HAUCK, G.; SPANN, W.: Fahrtauglichkeit unter dem Einfluß verschiedener Medikamente
Med Klin 69, 525 - 529, 1974
- [30] HELMREICH, R.: Strategien zur Auswertung von Längsschnittdaten
Ernst-Klett-Verlag Stuttgart 1977
- [31] HERXHEIMER, H. u. a.: Die Beta-Rezeptorenblocker
Der Arzneimittelbrief 2, 9 - 13, 1978
- [32] HOFFMANN, H.: Experimentelle Kreislaufuntersuchungen bei gesunden Kraftfahrzeugführern unter variierten Fahrbedingungen
Münch Med Wochenschr 47, 2335 - 2338, 1961
48, 2385 - 2389, 1961
- [33] HOFFMANN, H.: Medizinisch-psychologische Untersuchungen zum Fahren im Verkehrsfluß
Zeitschrift für Verkehrssicherheit 11, 145 - 155, 1965
- [34] HOFFMANN, H.; REIGERS, W.; STRUBEL, H. u. a.: Kreislaufuntersuchungen bei Kraftfahrzeugführern unter variierten Fahrbedingungen
Zentralbl. Verkehrsmedizin 16, 192 - 233, 1970
- [35] IMHOF, P.R.; BLATTER, K. u. a.: Beta-Blockade and Emotional Tachycardia; Radioelectric Investigations in Sky Jumpers
J App Physiol 27, 366 - 369, 1969
- [36] KEREKJARTO, M.v. : Medizinische Psychologie
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1974
- [37] KEUL, J.; HUBER, G.; KINDERMANN, W. u. a.: Die Wirkung eines neuartigen β -Rezeptorenblockers (Bunitrolol) auf Kreislauf und Stoffwechsel unter extremen Stressbedingungen
Med Welt 27, 437 - 443, 1976
- [38] KLOOS, G.: Medikamente, die gefährliche Affekte wecken
ADAC Motorwelt 9, 5, 1976

- [39] KOTING, H.J.: Belastung und Beanspruchung des Kraftfahrers
Technischer Überwachungsverein Hannover e.V.
Forschungsbericht der Bundesanstalt für Straßen-
wesen Köln 1976
- [40] KUKOVETZ, W.R.; PÜCH, G.: Pharmakologie der β -
Blocker
Fortschritt der klinischen Pharmakologie Bd 11
Beta-Blocker in der Hypertonie-Behandlung
- [41] LACEY, J.I.: Individual Differences in Somatic
Response Patterns
J comp Physiol Psychol 43, 338 - 350, 1950
- [42] LACEY, J.I.; LACEY, B.C.: The Law of Initial
Value in the Longitudinal Study of Automatic
Constitution
Ann N York Acad Sci 98, 1257 - 1290, 1962
- [43] LADER, M.H.: The Unit of Quantification of the
G.S.R.
J Psychosom Res 14, 109 - 110, 1970
- [44] LADER, M.H.; TYRER, P.J.: Central and Peripheral
Effects of Propranolol and Sotalol in Normal
Human Subjects
Br J Pharmacol 45, 557 - 560, 1972
- [45] LANDAUER, A.A.; JELLETT, L.B.; KIRK, J.:
Propranolol and Skilled Human Performance
Pharmacol Bioch Behav 4, 283 - 287, 1976
- [46] LAURIG, W.: Analyse von Zeitreihen physiologischer
Meßgrößen durch Korrelationsfunktion und Leistungs-
spektren
Int Angew Physiol 28, 9 - 22, 1969
- [47] LAURIG, W.; PHILIPP, U.: Veränderungen der Puls-
frequenzarrhythmie in Abhängigkeit von der Ar-
beitsschwere
Arbeitsmed, Sozialmed, Arbeitshyg 5, 184 - 188,
1970
- [48] LAVERTY, R.; TAYLOR, K.M.: Propranolol Uptake
into the Central Nervous System and the Effect
on Rat Behaviour and Amine Metabolism
J Pharm Pharmacol 16,605 - 609, 1968

- [49] LAWRENCE, T.; FRANKL, W.S.: Beta-Adrenergic Receptor Blocking Drugs
Med Clin North Am 57, 985 - 999, 1973
- [50] LEHRL, S.; BLAHA, L.; ERZIGKEIT, H.: Einfluß von Oxprenolol auf die Affektlage einer Prüfungssituation
Arzneim Forsch 27, 429 - 435, 1977
- [51] LEHRL, S.; BLAHA, L.; SPÜRL, G.: Psychisches Befinden von Sportschützen im Training unter Placebo und Oxprenolol
Sportarzt und Sportmedizin 28, 86 - 93, 1977
- [52] LESZKOVSKY, G.; TARDOS, L.: Some Effects of Propranolol on the Central Nervous System
J Pharm Pharmacol 17, 518 - 519, 1965
- [53] LIENERT, G.A. : Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik Band I
Verlag Anton Hain Meisenheim 1973
- [54] LITTLER, W.A.; HONOUR, A.J.; SLEIGHT, P.: Direct Arterial Pressure and Electrocardiogram during Motor Car Driving
Br Med J 2, 273 - 277, 1973
- [55] LUFF, K.: Untersuchungen über das Verhalten der Pulsfrequenz beim Kraftfahrer
Deutsche Z ger Med 49, 441 - 459, 1960
- [56] LYDTIN, H.: Behandlung der koronaren Herzkrankheit mit B-Rezeptorenblockern
Internist 13, 373 - 379, 1972
- [57] LYKKEN, D.T.; VENABLES, P.H.: Direct Measurement of Skin Conductance A Proposal for Standardization
Psychophysiology 8, 656 - 672, 1971
- [58] McLEAN, J.R.; HOFFMANN, E.R.: Analysis of Drivers Control Movements
Hum Factors 13, 407 - 418, 1971

- [59] MC RUER, D.; WEIR, D.H.: Theory of Manual Vehicular Control
Ergonomics 12, 599 - 633, 1969
- [60] MORTIMER, R.G.; STURGIS, S.P.: Effects of Low and Moderate Levels of Alcohol on Steering Performance
in: Alcohol, Drugs and Traffic Safety, Proceedings on the 6th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety
ARF-Books Ontario 1975
- [61] MOSER, L.; DELLEN, R.G.; LUNDT, P.V.: Prüfungsangst und Fahrtüchtigkeit - Die Wirksamkeit von Betadrenol bei Prüfungsangst
Kölner Informationen zur Verkehrssicherheit 1, 1 - 3, 1978
- [62] MÖLLER-LIMMROTH, W.: Leistungs- und Beanspruchungsgrenzen des Autofahrers
Kongreßbericht Jahrestagung 1978 der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin e.V.
Erschienen in der Schriftenreihe: Unfall und Sicherheitsforschung Straßenverkehr
- [63] MULDER, G.; MULDER-HAJONIDES v.d.MEULEN: Heart Rate Variability in a Binary Choice Reaction Task: An Evaluation of Some Scoring Methods
Acta Physiol 36, 239 - 251, 1972
- [64] MURMANN, W.; ALMIRANTE, L.; SACCANI-GUELFU, M.: Central Nervous System Effects of Four Beta-Adrenergic Receptor Blocking Agents
J Pharm Pharmacol 18, 317 - 318, 1966
- [65] NIE, N.M.; MULL, C.M. u. a.: SPSS Statistik-Programmsystem für die Sozialwissenschaften
Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1976
- [66] NORMENAUSSCHUSS ERGONOMIE: DIN 33405
Psychische Belastung und Beanspruchung
Deutsches Institut für Normung e.V. Entw 1976
- [67] OBRIST, P.A.; WEBB, R.A. u. a.: The Cardiac-Somatic Relationship. Some Reformulations
Psychophysiology 6, 569 - 587, 1970

- [68] OGLE, C.W.; TURNER, P.: The Effect of Oral Doses of Propranolol on CNS Functions in Human
J Pharmacologie (Paris) 5 Suppl 2, 72, 1974
- [69] RADL, G.W.: Ingenieurpsychologische Forschungen hinsichtlich der Straßenverkehrssicherheit
Abschlußbericht zum Forschungsauftrag FP 7351 der Bundesanstalt für Straßenwesen Köln 1976
- [70] REKER, K.; LOCH, F.J.: Handbuch für das Fahrerleistungsmeßfahrzeug der Bundesanstalt für Straßenwesen Bereich Unfallforschung 1978
- [71] ROAD RESEARCH PROGRAMME, FINAL REPORT
New Research on Alcohol and Drugs
OECD-Bericht Paris, 20 Oct. 1977 (unveröffentl.)
- [72] ROBINSON, B.F.; EPSTEIN, S.E. u. a.: Control of the Heart Rate by the Autonomic Nervous System
Cir Res 19, 400 - 411, 1966
- [73] SAAMELI, K.: Die pharmakologische Charakterisierung β -sympatholytischer Substanzen
Sonderdruck aus: Die therapeutische Anwendung β -sympathikolytischer Stoffe
Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1972
- [74] SABEY, B.E.: A Review of Drinking and Drug-Taking in Road Accidents in Great Britain
Proceedings of the Am.Ass. for Automotive and Traffic Medicine VIIth Conference
Ann Arbor, Michigan July 1978
- [75] SACHS, L.: Angewandte Statistik
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York
4. Auflage 1974
- [76] SCHÖNPLUG, W.: Methoden der Aktivierungsfor-
schung
Verlag Hans Huber Berlin, Stuttgart, Wien 1969
- [77] SELLERS, E.M.: The Pharmacokinetic Component of Drug Effects on Driving Skills
in: Alcohol, Drugs and Traffic Safety,
Proceedings of the 6th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety
ARF-Books Ontario 1975

- [78] SEWELL, R.; PERRAT, Ch.: Data Acquisition System for Studies of Driver Performance in Real Traffic
Transportation Research Record 530, 31 - 45, 1975
- [79] SIMONSON, E.; BAKER, C.; BURNS, N. u. a.: Cardiovascular Stress Produced by Driving an Automobile
Am Heart J 75, 125 - 135, 1968
- [80] SMILEY, A. u. a.: The Combined Effects of Alcohol and Common Psychoactive Drugs II
in: Alcohol, Drugs and Traffic Safety, Proceedings of the 6th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety
ARF-Books Ontario 1975
- [81] SOBALLA, G.: Alpha- und Beta-Rezeptoren-wirksame Therapie
Fortschr Med 92, 461 - 469, 1974
- [82] SOMERVILLE, W.; TAGGART, P.; CARRUTHERS, M.E.: Cardiovascular Responses to Public Speaking and their Modification by Oxprenolol
New Perspectives in Beta-Blockade
An International Symposium Denmark 1972
Published by CIBA Laboratories England 1973
- [83] STRASSER, H.: Methodische Fragen der Messung von Psycho-Physischen Leistungen und der Beanspruchung
Sektion Verkehrspsychologie Informationen und Mitteilungen Heft 7 1975
- [84] STRASSER, M.: Beurteilung ergonomischer Fragestellungen mit Herzfrequenz und Sinusarrhythmie
Int Arch Arbeitsmed 32, 261 - 287, 1974 a
- [85] SUENAGA, K.; GOTO, K. u. a.: The Effect on cardiac Functions of the Driver of Speedy Driving on an Ordinary Public Road
Journal of the Kurume Med Assoc 28, 1091 - 1095, 1965
- [86] SYMPOSITION über Beta-Blocker und das Zentralnervensystem St. Moritz, 5 u. 6. 1. 1976
Selecta 18, 3872 - 3884, 1976

- [87] TAGGART, P.; GIBBONS, D.: Der Gesunde und der Herzkranke als Autofahrer
Triangel 10, 63 - 68, 1971
- [88] TAGGART, P.; CARRUTHERS, M.E.: Suppression by Oxprenolol of Adrenergic Response to Stress
Lancet 5, 256 - 258, 1972
- [89] TAGGART, P.; CARRUTHERS, M.E.; SOMERVILLE, W.:
Cardiologische Aspekte der Beta-Blockade in
Streß-Situationen
Therapiewoche 25, 4313 - 4316, 1975
- [90] TAYLOR, S.H.; MEERAN, M.K. : The Cardiovascular
Response to some Environmental Stresses and
their Modification by Oxprenolol
New Perspectives in Beta-Blockade
An International Symposion Denmark 1972
Published by CIBA Laboratories England 1973
- [91] TAYLOR, S.H.; MEERAN, M.K.: Different Effects
of Adrenergic Beta-Receptor Blockade on Heart
Rate Response to Mental Stress, Catecholamines
and Exercise
Br Med J 4, 247 - 251, 1973
- [92] TAYLOR, S.H.: The pathophysiological Results of
Mental Stress and their Modulation by Beta-Ad-
renoceptor Blockade
Australian Family Physician 4, 30 - 35, June 1975
- [93] TAYLOR, S.H.: Die Rolle von Streßfaktoren bei
ischämischen Herzkrankheiten und ihre Beeinflus-
sung durch β -Rezeptorenhemmer
Therapiewoche 25, 4309 - 4312, 1975
- [94] TETSCH, P.; ESSER, E.; STUMBORG, A.: Verkehrsme-
dizinische Probleme bei operativen Eingriffen
in Lokalanästhesie unter β -Rezeptorenblockade
Anästhesist 22, 251 - 254, 1973
- [95] THAYER, R.E.: Measurement of Activation through
Self-Report
Psychol Rep 20, 663 - 678, 1976
- [96] THAYER, R.E.: Activation States as Assessed by
Verbal Report and Four Psychophysical Variables
Psychophysiology 7, 86 - 94, 1970

- [97] THAYER, R.E.: Factor Analytic and Reliability Studies on the Activation - Deactivation Adjective Check-List
Psychol Rep 42, 747 - 756, 1978
- [98] TURNER, P.; HEDGES, A.: An Investigation on the Central Effects of Oxprenolol
In: New Perspectives in β -Blockade
Ed.: BURLEY, FRIER, RONDEL and TAYLOR
CIBA England 269 - 272, 1973
- [99] TURNER, P.: Clinical and Experimental Studies on Effects of Propranolol in Anxiety
In: Neuro-Psychiatric Effects of Adrenergic Beta Receptor Blocking Agents
Advances in Pharmacology Vol 12
Urban & Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1976
- [100] TYRER, P.J.; LADER, M.H.: Physiological and Psychological Effects of \pm Propranolol, + Propranolol and Diazepam in induced Anxiety
Br J Clin Pharmacol 1, 379 - 385, 1974 b
- [101] VARMA, Y.S.; SHARMA, P.L.; SINGH, M.W.: Comparative Effect of Propranolol, Oxprenolol and Pindolol on Neuromuscular Blocking Action of d-Tubocurarin in Man
Indian J Med Res 61, 1382 - 1386, 1973
- [102] VENABLES, P.H.; MARTIN, I.: A Manual of Psychophysiological Methods
North Holland Publication
Amsterdam, 1967
- [103] WAAL-MANNING, H.J.: Experience with β -Adrenoceptor Blockers in Hypertension
Drugs 11 (Suppl. 1), 164 - 171, 1976
- [104] WAGNER, K.; WAGNER, H.J.: Handbuch der Verkehrsmedizin
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1968
- [105] WAGNER, H.J.; MÖLLER, M.: Ober Ausmaß und Nachweis von Arzneimittelinfluß bei Kraftfahrern.
Vortrag beim 3. Internationalen Verkehrs- und Kraftfahrmedizinischen Kongreß, Wien, Nov. 1977

[106]

WALLNER, F.: Das Verhalten des Fahrzeuglenkers
als regelungstechnisches Problem
Automobilindustrie 12, 54 - 62, 1967

[107]

WIEGAND, D.: Die quantitative Messung der psychischen Beanspruchung während des Fahrens durch eine simultane Nebentätigkeit
Z exp Angew Psychol 4, 679 - 690, 1974

[108]

WILDER, J.: Stimulus and Response
The Law of Initial Value
John Wright Bristol 1967

11. Glossar einiger medizinischer Begriffe

adrenerg	- Übertragung von Nervenimpulsen im sympathischen Nervensystem mit Hilfe von Adrenalin oder Noradrenalin.
antikonvulsiv	- Krampfanfällen entgegenwirkend.
Anxiolyse	- Reduzierung von Angstgefühlen.
Axillarlinie, vordere	- Lotlinie von der vorderen Achsel- falte aus.
Benzodiazepine	- Medikamentengruppe, die hauptsäch- lich als Tranquilizer bekannt ist (z. B. Valium).
β -Rezeptoren	- Spezielle Strukturen zur Reizüber- tragung im sympathischen Nervensystem.
Bradykardie	- langsame Herztätigkeit
cardiovaskulär	- das Herz-Kreislaufsystem betreffend.
Catecholamine	- Sammelbezeichnung für eine Substanz- gruppe, zu der Überträgerstoffe im sympathischen Nervensystem zählen, z. B. Adrenalin und Noradrenalin.
chronotrop	- Die Schlagfrequenz des Herzens be- einflussend.
curareantagonistisch	- Der Wirkung von Curare (einer Substanz, die Muskeler schlaffung erzeugt) ent- gegenwirkend.

- Extrasystole - Zusätzlicher, nicht im normalen Rhythmus der Pulsschläge liegender Herzschlag.
- Formatio reticularis - Teil des Stammhirns, Sitz wichtiger Regulationszentren.
- Hämodynamik - Lehre der Kreislauffunktionen.
- hepatisch - die Leber betreffend.
- Hyperthyreose - Oberfunktion der Schilddrüse
- Hypertonie - Bluthochdruck
- inotrop - Die Schlagstärke des Herzmuskels beeinflussend.
- Interkostalraum - Zwischenrippenraum
- ischämische Herzerkrankungen - Erkrankung des Herzmuskels, die durch die Minderversorgung mit Sauerstoff bedingt ist.
- Kortex - Hirnrinde, höchstentwickelte Struktur des Gehirns.
- Limbisches System - Steuerzentrale vegetativ-nervöser und psychischer Regulationssysteme, Teil des ZNS.
- Medioklavikularlinie - Lotlinie von der Mitte des Schlüsselbeins aus.
- Orbita - Augenhöhle.

- parasternal - am Rande des Brustbeins.
- Pharmakodynamik - Lehre von den Wirkungen der Arzneimittel auf biologische Systeme.
- Pharmakokinetik - Lehre von der Aufnahme, Verteilung, Konzentration und Ausscheidung von Arzneimitteln im Organismus.
- Prämedikation - Medikamentöse Vorbereitung auf eine Narkose; u. a. werden oft Beruhigungsmittel gegeben.
- Psychosen, endogene - Psychische Erkrankungen wie Depression und Schizophrenie.
- renal - die Niere betreffend.
- Schellong Test - Funktionstest des Kreislaufsystems.
- Sympathikus - Teil des autonomen Nervensystems, das besonders für die unbewußten Kontroll- und Regelvorgänge im Eingeweidesystem verantwortlich ist. Der Sympathikus wirkt in vielen Organen antagonistisch zum Parasympathikus.
Medikamente, welche die Aktivitäten des Sympathikus steigern heißen Sympathikomimetika, solche die aktivitätsmindernd wirken heißen Sympathikolytika.
- Tachykardie - Beschleunigte Herztätigkeit, Herzjagen.
- Tremor - Muskelzittern.

- Vagus
- Wichtiger Nerv des parasympathischen Nervensystems.
- ZNS
- Zentrales Nervensystem ist der aus Gehirn und Rückenmark bestehende Anteil des Nervensystems; u. a. Sitz der geistigen Funktionen und des Bewußtseins.

