

Aus der Abteilung für Nephrologie, Hypertensiologie und Genetik
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Buch

DISSERTATION

**Selektive Hemmung
der Noradrenalin-Wiederaufnahme
als humanes Modell für
Orthostatische Intoleranz**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Christoph Schröder

aus Kiel

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. Johannes Mann
 2. Prof. Dr. David Robertson
 3. Prof. Dr. Friedrich C. Luft

eingereicht: 09.07.2002

Datum der Promotion: 20.01.2003

Abstrakt

Hintergrund. Untersuchungen bei Patienten mit funktionellen Mutationen des Noradrenalin-Transporter-Gens deuten darauf hin, dass eine verminderte Noradrenalin-Wiederaufnahme zur Pathophysiologie der idiopathischen Orthostatischen Intoleranz beitragen kann. **Methoden.** In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie wurden die kardiovaskulären Effekte einer selektiven pharmakologischen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (2x 8 mg Reboxetin p.o.) bei gesunden Testpersonen untersucht. In der ersten Teilstudie (n=23) wurden autonome Funktionstests und eine Kipptischuntersuchung durchgeführt. Herzfrequenz, Blutdruck und zerebrale Blutflussgeschwindigkeit wurden dabei kontinuierlich nichtinvasiv gemessen. Herzzeitvolumen und peripherer Widerstand wurden impedanzkardiografisch bestimmt. In einer zweiten Teilstudie (n=10) wurde der Effekt akuter selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf die Sensitivität gegenüber blutdruckwirksamer Pharmaka getestet. Dafür wurden steigende intravenöse Dosen von Phenylephrin, Isoproterenol und Nitroprussid gegeben und die Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz in individuellen Dosis-Wirkungskurven bestimmt. **Ergebnisse.** Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung waren Herzfrequenz und Blutdruck im Liegen erhöht. Während der Kipptischuntersuchung führte die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu einer deutlich gesteigerten Herzfrequenz (120 ± 3 /min vs. 83 ± 3 /min unter Placebo, $p < 0.001$). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung musste die Kipptischuntersuchung seltener und später abgebrochen werden, es traten weniger vasovagale Reaktionen auf. Die Blutdruckreaktion auf isometrische Muskelanspannung (Handgrip-Test) und Kältereiz (Cold Pressor-Test) wurde durch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung vermindert. Die Sensitivität gegenüber blutdrucksteigernden und blutdrucksenkenden Pharmaka wurde durch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung dagegen erhöht. **Schlussfolgerungen.** Akute Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung führt bei Gesunden zu kardiovaskulären Reaktionen, wie sie bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz gefunden werden. Die Ergebnisse legen nahe, dass Störungen in der Wiederaufnahme von Noradrenalin zur Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen können. Die selektive Blockade des Noradrenalintransporters könnte als neuer Behandlungsansatz bei vasovagalen Synkopen in Frage kommen.

Schlagwörter:

Autonomes Nervensystem
Orthostatische Intoleranz
Noradrenalin-Transporter
Synkope

Keywords:

autonomic nervous system
orthostatic intolerance
norepinephrine transporter
syncope

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Stehen: eine physiologische Leistung.	9
1.2	Orthostatische Intoleranz	10
1.3	Neurokardiogene (vasovagale) Synkope	13
1.4	Noradrenalin-Homöostase	15
2	Hypothese und spezifische Ziele dieser Untersuchung	18
3	Probanden und Methoden	19
3.1	Probanden	19
3.2	Reboxetin	19
3.3	Experimentelles Protokoll	21
3.3.1	Autonome Funktionstests	21
3.3.2	Kipptischuntersuchung	22
3.3.2.1	Evaluation vasovagaler Reaktionen	22
3.3.3	Pharmakologische Tests	23
3.3.3.1	Phenylephrin-Sensitivität	23
3.3.3.2	Nitroprussid-Sensitivität	23
3.3.3.3	Isoproterenol-Sensitivität	24
3.3.4	Blutdruck und Herzfrequenzmessung	24
3.3.5	Thorakale Bioimpedanz	24
3.3.6	Transkranielle Dopplersonografie	25
3.3.7	Plasmakatecholamine	25
3.4	Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität	25
3.5	Datenerfassung und Datenanalyse	26
3.6	Statistik	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Nebenwirkungen von Reboxetin und Placebo	28
4.2	Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe	29
4.3	Kipptischuntersuchung	29
4.3.1	Blutdruck und Herzfrequenz	29
4.3.2	Orthostatische Symptome	32
4.3.3	Vasovagale Reaktionen	35
4.3.4	Thorakale Impedanz	37
4.3.5	Herzminutenvolumen	38

4.3.6	Zerebrale Blutflussgeschwindigkeit	40
4.4	Autonome Funktionstests	42
4.5	Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität	43
4.1	Pharmakologische Tests	45
4.1.1	Phenylephrin-Sensitivität	45
4.1.1	Nitroprussid-Sensitivität	48
4.1.2	Isoproterenol-Sensitivität	51
4.2	Plasmakatecholamine	53
5	Diskussion	56
5.1	Mögliche Bedeutung der Ergebnisse	65
5.2	Methodenkritik	65
6	Schlussfolgerungen	68

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
BMI	Body mass index, Körpermasseindex = Grösse [cm] / Gewicht [kg] ²
BRS	Baroreflexsensitivität
CBF	Cerebrale Blutflussgeschwindigkeit
DBD	diastolischer Blutdruck
dia	diastolisch
DHPG	Dihydroxyphenylglycol
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
HF	Herzfrequenz
hf_SBD	Spektrale Power des systolischen Blutdruckes im hochfrequenten Bereich (0.15 – 0.4 Hz)
hf_RRi	Spektrale Power der RR-Intervalle im hochfrequenten Bereich (0.15 – 0.4 Hz)
HUT	Head-up tilt test, Kipptischuntersuchung
HZV	Herzzeitvolumen
Iso	Isoproterenol
lf_SBD	Spektrale Power des systolischen Blutdruckes im niedrigfrequenten Bereich (0.04 – 0.15 Hz)
lf_RRi	Spektrale Power des RR-Intervalle im niedrigfrequenten Bereich (0.04 – 0.15 Hz)
MBD	mittlerer Blutdruck
NET	Norepinephrine transporter, Noradrenalin-Transporter

ns	nicht signifikant
Ntp	Nitroprussid
Phe	Phenylephrin
pnn50	Anzahl der RR-Intervalle, die mehr als 50 ms auseinander liegen, geteilt durch die Gesamtzahl der RR-Intervalle
rmssd	Quadratwurzel der Mittelwerte der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen
RRi	RR-Intervall
RVR	Regional vascular resistance, regionaler Gefäßwiderstand
SA	Sinusarrhythmie
SBD	systolischer Blutdruck
SEM	Standard error of mean, Standardfehler
SV	Schlagvolumen
sys	systolisch
TPR	Totaler peripherer Widerstand
Vs	Valsalva-Manöver
z0	thorakale Grundimpedanz

*Get up, stand up,
stand up for your right.*

*Get up, stand up,
don't give up the fight.*

(Bob Marley und Peter Tosh, 1973)

1 Einleitung

1.1 Stehen: eine physiologische Leistung.

Die Fähigkeit aufrecht zu Stehen und sich auf zwei Beinen fortzubewegen ist eine der herausragenden Leistungen, die zur Evolution des Menschen beigetragen haben. Eine Vielzahl kardiovaskulärer Adaptationen machen die aufrechte Haltung erst möglich, indem sie dem hydrostatischen Druck entgegenwirken und eine ausreichende zerebrale Perfusion sicherstellen. Die Rolle dieser Anpassungsmechanismen wird bei deren Versagen deutlich. Eine Reihe von Erkrankungen kann dazu führen, dass betroffene Patienten nicht oder nur kurz Stehen können, oder die aufrechte Position von erheblichen Symptomen begleitet wird. Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem neurokardiogene Synkopen, Orthostatische Intoleranz und Autonomes Versagen. Während auf die beiden erstgenannten Erkrankungen im Folgenden ausführlich eingegangen werden wird, ist das Autonome Versagen durch eine ätiologisch ungeklärte Degeneration der peripheren, postganglionären sympathischen und parasymphatischen Neurone gekennzeichnet.⁽¹⁾ Diese seltene Erkrankung ist durch einen ausgeprägten Blutdruckabfall im Stehen charakterisiert, der im Gegensatz zur Hypotension während neurokardiogener Synkopen nicht von vegetativen Beschwerden wie Übelkeit oder Blässe begleitet wird.⁽¹⁾ Erkrankungen, die mit einem eingeschränkten Stehvermögen einhergehen, lassen sich anhand der Anamnese, einer eingehenden körperlichen Untersuchung, biochemischer und funktioneller Test differenzieren. Zu den funktionellen Tests gehört neben dem aktiven Stehen im Rahmen eines Schellongtests auch die Kipptischuntersuchung, bei der die Patienten passiv orthostatisch belastet werden.

1.2 Orthostatische Intoleranz

Definition und Häufigkeit. Orthostatische Intoleranz ist ein Syndrom unbekannter Ätiologie, charakterisiert durch einen symptomatischen überschiessenden Herzfrequenzanstieg im Stehen, Die Definition der Orthostatischen Intoleranz beinhaltet einen Herzfrequenzanstieg im Stehen von über 30 Schlägen/min bei fehlender orthostatischer Hypotonie in Verbindung mit hyperadrenergen Symptomen im Stehen, die seit mehr als sechs Monaten bestehen.⁽²⁻⁵⁾ Typischerweise findet sich ein Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration auf über 600 pg/ml im Stehen.⁽⁶⁾ Dies wurde von einigen Autoren als weiteres diagnostisches Kriterium vorgeschlagen.^(3,4) Orthostatische Intoleranz kann damit von anderen Störungen des autonomen Nervensystems, wie Autonomem Versagen oder neurokardiogenen Synkopen, abgegrenzt werden. Orthostatische Intoleranz ist eine häufige Erkrankung, die hauptsächlich junge Frauen betrifft und mit Einschränkungen der Lebensqualität und beträchtlicher Morbidität einhergeht.^(3,4;7;8) Orthostatische Intoleranz ist die häufigste Diagnose in Zentren, die auf Erkrankungen des autonomen Nervensystems spezialisiert sind.⁽⁹⁾ Wegen der unspezifischen Symptome werden viele Erkrankungsfälle vermutlich nicht diagnostiziert oder als psychosomatische oder psychiatrische Störungen verkannt. Eine hohe Dunkelziffer ist wahrscheinlich. Es wird geschätzt, dass ungefähr 500.000 US-Amerikaner von Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz betroffen sind.⁽⁷⁾ Schätzungen für Deutschland liegen nicht vor. Das Fehlen eines umfassenden Verständnisses der Pathophysiologie, sowie die unspezifischen Symptome haben dazu beigetragen, dass verschiedene Synonyme für Orthostatische Intoleranz existieren, daneben gibt es eine Überlappung mit zahlreichen anderen Syndromen (Tabelle 1).^(3;4;6) Bisherige Therapieansätze können die Beschwerden nur unzureichend beeinflussen.^(3;8-10)

Tabelle 1. Bezeichnungen für Syndrome, die mit Idiopathischer Orthostatische Intoleranz entweder synonym sind (#) oder überlappen (§). (modifiziert nach ⁽⁴⁾ und ⁽⁶⁾)

Chronic orthostatic intolerance #
Orthostatic tachycardia syndrome #
Postural orthostatic tachycardia syndrome #
Postural tachycardia syndrome #
Hyperadrenergic postural hypotension §
Sympathotonic orthostatic hypotension §
Mitral valve prolapse syndrome §
Soldier's heart §
Vasoregulatory asthenia §
Neurocirculatory asthenia §
Irritable heart orthostatic anemia §
Chronic fatigue syndrome §
Hyperdynamic beta-adrenergic state §

Pathophysiologie. Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu der exzessiven adrenergen Stimulation des Herzens im Stehen führen, sind in den letzten Jahrzehnten intensiv untersucht worden. Trotzdem bleibt das Verständnis der Pathophysiologie der Orthostatischen Intoleranz weiterhin unvollständig. Das liegt vermutlich auch daran, dass es sich bei der Orthostatischen Intoleranz nicht um eine klinische Entität, sondern ein Syndrom handelt. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass heterogene Ursachen der Erkrankung zugrundeliegen können.⁽¹¹⁾ Daneben ist zu beachten, dass es auch sekundäre Formen der Orthostatischen Intoleranz gibt, z.B. nach Bettlägerigkeit oder nach einem Aufenthalt in der Schwerelosigkeit.^(12;13) In einigen Fällen scheint eine Überlappung mit dem Chronischen Müdigkeitssyndrom und der Fibromyalgie zu bestehen.^(14;15) Diese Arbeit wird sich im Folgenden auf die Idiopathische Orthostatische Intoleranz beschränken und sekundäre Formen ausser Acht lassen.

Als mögliche pathophysiologische Mechanismen der Orthostatischen Intoleranz sind ein vermindertes intravaskuläres Volumen, vermehrtes venöses Pooling, humorale Vasodilatoren,

eine autonome Denervation und eine erhöhte β -Adrenorezeptor-Sensitivität genannt worden.⁽⁹⁾ In einer Teilgruppe von Patienten kompensiert die orthostatische Tachykardie ein vermehrtes venöses Pooling^(16;17) oder eine Hypovolämie.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Dabei scheint in einigen Fällen eine inkomplette oder distale autonome Neuropathie zugrunde zu liegen.^(2;20) Diese Hypothese wird gestützt durch erhöhte Reaktionsbereitschaft von Fussvenen gegenüber dem vasokonstriktiven Effekt von Noradrenalin⁽²⁾ und eine gesteigerte Latenz autonomer Oberflächenpotentiale am Fuss.⁽²⁰⁾ Die bei manchen Patienten beschriebene paradoxe Kombination aus Hypovolämie und verminderter Renin-Aktivität im Plasma wird als möglicher Hinweis auf eine autonome Denervation der Nieren gewertet.⁽¹⁸⁾ Hinweise auf eine autonome Innervationsstörung finden sich jedoch nur in einem kleinen Teil der Patienten.⁽²¹⁾ Dagegen sind Zeichen einer erhöhten Sympathikusaktivität selbst in liegender Position häufig. Dazu zählen eine erhöhte Ruheherzfrequenz und ein stärkerer Blutdruckabfall nach pharmakologischer Blockade sympathischer Ganglien.⁽²²⁾ Orthostatische Symptome in Abwesenheit von Hypotonie im Stehen scheinen durch eine erhöhte zerebrale Vasokonstriktion bedingt zu sein⁽²³⁾, die zumindest teilweise durch das sympathische Nervensystem vermittelt wird.⁽⁸⁾ Die erhöhte sympathische Nervenaktivität im Liegen^(24;25) und erhöhte Noradrenalin-Konzentrationen in Ruhe und im Stehen^(3;6;26) sind weitere Hinweise auf einen höheren Sympathikotonus bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz. Andererseits ist der Noradrenalin-Spillover im Liegen und Stehen im Vergleich zu Gesunden nicht erhöht⁽⁶⁾ und die sympathische Nervenaktivität im Stehen eher erniedrigt.⁽²⁴⁾ Dies deutet darauf hin, dass bei Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz die gleiche Menge an Noradrenalin eine stärkere Wirkung entfaltet. In der Tat führt die Gabe des nichtselektiven β -adrenergen Agonisten Isoproterenol zu einer im Vergleich zu Gesunden gesteigerten Tachykardie.^(6;9;10;27-29) Dies wurde als Zeichen einer gesteigerten Sensitivität postsynaptischer β -Rezeptoren interpretiert. Eine andere Erklärung für die gesteigerte Noradrenalin-Wirkung bei Orthostatischer Intoleranz ist eine verminderte Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt.⁽³⁰⁾ Eine neuere Studie hat gezeigt, dass die systemische Elimination von radioaktiv markiertem Noradrenalin bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz vermindert ist.⁽⁶⁾ Auf diese Weise führt die gleiche Menge an Noradrenalin zu einer verstärkten und verlängerten Wirkung. Eine Untersuchung an einer Familie mit einer genetischen Form der Orthostatischen Intoleranz konnte zeigen, dass Störungen in der Noradrenalin-Clearance durch eine Störung des Noradrenalin-Wiederaufnahme-Transporters (Norepinephrine Transporter, NET) bedingt sein kann.⁽³¹⁾ Shannon und Mitarbeiter beschreiben ein

monozygotes Zwillingspaar mit Orthostatischer Intoleranz, bei dem durch physiologische, biochemische und pharmakologische Untersuchungen eine verminderte Noradrenalin-Wiederaufnahme nachgewiesen werden konnte, die auf einer Punktmutation im Noradrenalin-Transporter-Gen beruht.⁽³¹⁾ Trizyklische Antidepressiva sind Substanzen, die unter anderem die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen. Typische Nebenwirkungen sind orthostatische Beschwerden und Tachykardie.^(32;33) Dysfunktion des Noradrenalin-Transporters könnte ein häufiger Befund bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz sein. Diese Hypothese wird durch die verminderte Sensitivität gegenüber der Noradrenalin-freisetzenden Wirkung von Tyramin bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz gestützt.⁽⁶⁾ Ob allerdings eine Dysfunktion der Noradrenalin-Wiederaufnahme alleine ausreichend ist, um zu Orthostatischer Intoleranz zu führen ist bislang unklar.

1.3 Neurokardiogene (vasovagale) Synkope

Häufigkeit. Synkopen unklarer Ursache führen zu 1-3 % der Vorstellungen in Notaufnahmen und 6 % der Krankenhauseinweisungen.⁽³⁴⁾ Neurokardiogene Synkopen sind mit 50 - 66 % die häufigste Ursache.^(35;36) Daneben spielen kardiale, neurologische und metabolische Ursachen eine Rolle. Häufig ist eine eindeutige Klärung der zugrundeliegenden Ursache nicht möglich.

Klassifikation. Neurokardiogene Synkopen sind durch einen relativen oder absoluten Blutdruckabfall durch arterioläre Vasodilatation bedingt, der in unterschiedlichem Ausmass mit relativer oder absoluter Bradykardie einhergehen kann.⁽³⁷⁾ Verschiedene Synonyme werden benutzt, darunter vasovagale Reaktion, neurokardiogene Synkope und Reflexsynkope. Neurokardiogene Synkopen können aufgrund der letztendlichen hämodynamischen Veränderungen als vasodepressorisch, bradykard oder gemischte Typen klassifiziert werden. Andere Einteilungen beruhen auf den vermuteten Auslösemechanismen (zentral, postural oder situativ) oder klinischen Charakteristika bzw. Ansprechen auf Therapie (maligne, wiederholt oder refraktär).⁽³⁷⁾ Diese Arbeit beschränkt sich im Folgenden auf posturale neurokardiogene Synkopen.

Pathophysiologie. Trotz intensiver Forschung bleibt die genaue Pathogenese der posturalen neurokardiogenen Synkope weiterhin unklar.^(36;37) Für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden zerebralen Perfusion spielen kardiovaskuläre Reflexe eine herausragende Rolle. Der hydrostatisch bedingte Blutdruckabfall beim Übergang vom Liegen zum Stehen wird durch Barorezeptoren in den Carotiden und dem Aortenbogen registriert, was eine Vielzahl

kompensatorischer Mechanismen auslöst.⁽³⁷⁾ Bei der posturalen neurokardiogenen Synkope sind diese Mechanismen prinzipiell intakt, es kommt aber zu einer Dysregulation, die durch sympathischen Tonusverlust bei gleichzeitig gesteigerter parasympathischer Aktivität gekennzeichnet ist. Die Folgen sind Blutdruckabfall, variable Bradykardie und letztlich Bewusstlosigkeit. Verschiedene Theorien sind vorgeschlagen worden, um die pathophysiologischen Abläufe zu erklären. Trotz vielfältig gegenteiliger experimenteller Befunde, wird die sogenannte „ventrikuläre Theorie“ noch häufig zur Erklärung der neurokardiogenen Synkope herangezogen. Demnach führt ein initialer Blutdruckabfall zu einem überschüssigen baroreflex-vermittelten Sympathikotonus. Aufgrund des verminderten venösen Rückstroms im Stehen ist die Füllung der Herzventrikel vermindert. In dieser Situation werden heftige Ventrikelkontraktionen postuliert, die dann über ventrikuläre Afferenzen eine sympathoinhibitorische Antwort vergleichbar dem Bezold-Jarisch-Reflex auslösen sollen.⁽³⁸⁾ An der Richtigkeit dieser Theorie bestehen ernsthafte Zweifel aufgrund verschiedener Befunde. Der Beitrag ventrikulärer Dehnungsrezeptoren zur Vasodilatation ist gering im Vergleich zu anderen Rezeptoren im Carotissinus und in den Koronargefäßen.^(39;40) Systematische mikroneurografische Studien an Patienten mit neurokardiogenen Synkopen konnte keinen erhöhten Sympathikotonus nachweisen, es scheint sogar eher zu einer verminderten sympathischen Nervenaktivität zu kommen.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Bei Hunden blieb selbst nach kompletter kardialer Denervation die sympathische Inhibition der Nervenaktivität während akuten Blutverlustes erhalten, so dass offenbar nicht allein ventrikuläre Afferenzen notwendig sind.⁽⁴⁴⁾ Bei Menschen können auch nach Herztransplantation vasovagale Synkopen auftreten.⁽⁴⁵⁾ Echokardiografisch konnte keine signifikante Verringerung der Ventrikelgröße während Kipptischuntersuchung oder Synkope nachgewiesen werden.⁽⁴⁶⁾ Eine weitere Studie konnte zeigen, dass – im Gegensatz zu der von der ventrikulären Theorie postulierten Hypothese – ein erhöhter Sympathikotonus nach Behandlung mit Yohimbin die Synkopenneigung in Patienten verminderte, während ein Clonidin-induzierter verminderter Sympathikotonus sie erhöhte.⁽⁴¹⁾ Damit scheint die ventrikuläre Theorie nicht länger haltbar. Andere Befunde weisen darauf hin, dass Synkopenpatienten geringer Herzfrequenzanstiege während Kipptischuntersuchungen zeigen als Kontrollen.⁽⁴⁷⁾ Wenn auch nicht konsistent, gibt es mehrere Studien, die eine verminderte Noradrenalin-Konzentrationen bei Patienten mit neurokardiogenen Synkopen gefunden haben.^(42;48)

1.4 Noradrenalin-Homöostase

Noradrenalin. Noradrenalin ist ein Katecholamin, das in chromaffinen Zellen im Nebennierenmark und im sympathischen Nervensystem aus der Aminosäure Phenylalanin synthetisiert wird. Zwischenprodukte sind Tyramin, Dopa und Dopamin. Dopamin- β -Hydroxylase, das Enzym welches die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin katalysiert, findet sich ausschliesslich in den sekretorischen Granula der sympathischen Nervenfasern, in katecholaminergen Neuronen des zentralen Nervensystems und in chromaffinen und Nebennierenmarkszellen.⁽⁴⁸⁾ Im Nebennierenmark wird Noradrenalin größtenteils zu Adrenalin umgewandelt. Noradrenalin ist der wichtigste postganglionäre Neurotransmitter des sympathischen Teils des autonomen Nervensystems.⁽⁴⁹⁾ Als zirkulierendes Hormon mit systemischer Wirkung spielt Noradrenalin nur in extremen Kreislaufsituationen eine Rolle.⁽⁴⁸⁾ Noradrenalin im Plasma entstammt hauptsächlich dem Übertritt aus sympathischen Synapsen (sog. Spillover), insbesondere aus Niere und Skelettmuskel.⁽⁴⁸⁾ Es entfaltet seine Wirkung nach Bindung an Adrenorezeptoren, die als G-Protein-gekoppelte Rezeptoren intrazelluläre Signale via zyklischem AMP oder Aktivierung der Phospholipase C vermitteln. Die Adrenorezeptoren werden in zwei Hauptgruppen (α - und β -Adrenorezeptoren), und mehrere Untergruppen (u.a. α_1 , α_2 , β_1 , β_2 und β_3) eingeteilt. Adrenorezeptoren sind in einer Vielzahl von Geweben nachgewiesen worden, darunter auch in arteriellen und venösen Blutgefäßen.⁽⁵⁰⁾ Der Effekt von Noradrenalin auf verschiedene Gewebe hängt nicht nur von der Anzahl und Verteilung der verschiedenen Adrenorezeptor-Subgruppen ab, sondern auch von der Ausschüttung von Co-Transmittern, wie z.B. Neuropeptid Y.⁽⁴⁹⁾ Daneben spielen präsynaptische Adrenorezeptoren eine Rolle (hauptsächlich α_2 und β_2), die eine modulierende Funktion auf die Transmitterfreisetzung haben.⁽⁵⁰⁾ Das Zusammenspiel dieser Faktoren ist ausserordentlich komplex.

Neuronaler Noradrenalin-Umsatz. Neuronale Synapsen sind Kompartimente, in denen die räumlichen und zeitlichen Bedingungen für chemische Botenstoffe durch Enzyme eng kontrolliert werden.⁽⁵¹⁾ Noradrenalin wird aus präsynaptischen Vesikeln in den synaptischen Spalt sezerniert, um dann mit Prä- und postsynaptischen α - und β -Adrenorezeptoren zu interagieren. Der Hauptmechanismus zur Inaktivierung des Noradrenalin ist die Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron durch den Noradrenalin-Transporter. Ungefähr 80 – 90 % des Noradrenalins wird so eliminiert, während die restlichen 10 – 20 % in den extrasynaptischen Raum

übertreten und so in benachbartes Gewebe und den Kreislauf geraten.⁽⁴⁸⁾ Das wiederaufgenommene Noradrenalin wird grösstenteils zu Dihydroxyphenylglycol (DHPG) abgebaut, ein kleinerer Teil wird in die präsynaptischen Vesikel wiederaufgenommen und steht einer neuerlichen Ausschüttung zur Verfügung.⁽³¹⁾

Noradrenalin-Transporter (NET). Die Struktur des Noradrenalin-Transporter wurde 1991 aufgeklärt.⁽⁵²⁾ NET ist verwandt mit der Na⁺/Cl⁻-Transporter Genfamilie⁽⁵¹⁾ und einer Familie von Transporter-Proteinen, die eine hohe Affinität zu biogenen Aminen, wie Dopamin, Serotonin und gamma-Aminobuttersäure (GABA) aufweisen.⁽⁵²⁾ Diese spielen im zentralen Nervensystem eine Rolle als Bindungsorte für psychoaktive Substanzen.⁽⁵³⁾ NET besteht aus 617 Aminosäuren mit zwölf transmembranären Domänen, drei Glykolysierungsstellen an der zweiten extrazellulären Schleife und einer Phosphorylierungsstelle an der zweiten intrazellulären Schleife.^(51;54) Vermutlich funktioniert der Noradrenalin-Transporter als Kanal für Noradrenalin.^(54;55) Die höchste NET-Dichte im menschlichen Gehirn findet sich im Locus coeruleus und im hinteren Raphekern.⁽⁵⁴⁾ Gliazellen scheinen den Noradrenalin-Transporter nicht zu exprimieren.⁽⁵¹⁾

Endokrine Regulation biogener Amin-Transporterproteine. Über die physiologische Regulation des Noradrenalin-Transporters im Menschen ist nur wenig bekannt. Dysfunktion des noradrenergen oder serotoninerger Neurotransmittersystems spielt jedoch vermutlich in der Pathogenese der Depression eine Rolle.⁽⁵⁶⁾ Studien in Zelllinien haben gezeigt, dass durch Phosphorylierung die Transportfunktion moduliert werden kann.^(53;54) Internalisierung oder veränderte Expression auf der Zelloberfläche sind weitere Mechanismen durch die die Funktion von Transporterproteinen beeinflusst werden kann.⁽⁵³⁾ Aus in vivo Studien gibt es Hinweise, dass die Funktion von NET auch durch Hormone moduliert wird. So vermindert Insulin die Noradrenalin-Wiederaufnahme in neuronalen Zellen und fetalen Synaptosomen vermutlich durch eine Interaktion mit dem neuronalen Insulinrezeptor.⁽⁵⁷⁾ In Ratten führt die intraventrikuläre Applikation von Insulin zu verminderten NET mRNA-Spiegeln⁽⁵⁸⁾, während Insulinmangeldiabetes sie erhöht.⁽⁵⁹⁾ Ratten mit diabetogener Kardiomyopathie haben eine erhöhte Noradrenalin-Wiederaufnahme-Kapazität.⁽⁶⁰⁾ Wenn auch der Mechanismus noch unklar bleibt, scheint Insulin eine modulierende Wirkung auf die Regulation des Noradrenalin-Transporters zu haben.⁽⁵³⁾ Weitere hormonelle Einflüsse auf die Funktion des Noradrenalin-Transporters sind für Schilddrüsenhormone⁽⁶¹⁾ und gonadale Hormone^(62;63) im Tierversuch gefunden worden. N-Glykolysierung ist zwar für die Synthese und

die Expression von NET an der Zelloberfläche von entscheidender Bedeutung, die Bindungsaffinität für Antagonisten wird jedoch nicht wesentlich beeinflusst.⁽⁵¹⁾ Trotz fehlender experimenteller Befunde im Menschen scheint es wahrscheinlich, dass die Funktion des Noradrenalin-Transporters auf verschiedenen Ebenen moduliert werden kann. Dies könnte schnell erfolgen, z.B. durch Phosphorylierung, oder langsamer, z.B. durch vermehrte mRNA-Expression.

Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Verschiedene Substanzen können mit der Noradrenalin-Wiederaufnahme interferieren. Kokain, Amphetamine und trizyklische Antidepressiva hemmen nicht-selektiv die Noradrenalin-Wiederaufnahme.^(52;64-66) Diese Substanzen führen zu typischen Veränderungen wie sie auch bei Orthostatischer Intoleranz gefunden werden, insbesondere Tachykardie, hyperadrenerge Symptome im Stehen und erhöhte Plasmakatecholamine.^(52;67;68) Mit Reboxetin steht erstmals ein selektiver Blocker der Noradrenalin-Wiederaufnahme zur Verfügung. Reboxetin wurde in den 60er Jahren synthetisiert, aber erst in den letzten Jahren auf seine antidepressive Wirkung untersucht.⁽⁶⁹⁾ In Europa ist Reboxetin seit 1997 als Antidepressivum zugelassen. In mehreren klinischen Studien wurde die Wirksamkeit für diese Indikation belegt.⁽⁵⁶⁾ Darüber hinaus wurde eine leicht erhöhte Ruheherzfrequenz und eine ebenfalls gering erhöhter Blutdruck im Liegen bemerkt.⁽⁷⁰⁾ Tachykardie ist mit ca. 7 % eine der häufigeren Nebenwirkungen von Reboxetin.⁽⁶⁹⁾ In zwei Studien wurden auch hämodynamische Veränderungen im Stehen erfasst^(71;72), allerdings muss bemerkt werden, dass diese Untersuchungen methodische Mängel aufweisen (s. Diskussion). Bis zum jetzigen Zeitpunkt hat keine Untersuchung systematisch die kardiovaskulären Effekte von Reboxetin während Orthostase untersucht.

2 Hypothese und spezifische Ziele dieser Untersuchung

Vor dem Hintergrund, dass zumindest einige Fälle von Idiopathischer Orthostatische Intoleranz durch eine Dysfunktion des Noradrenalin-Transporters bedingt zu sein scheinen, sollte die folgende Hypothese überprüft werden:

Pharmakologische Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme führt bei Gesunden zu Beschwerden und kardiovaskulären Veränderungen, wie sie bei Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz gefunden werden.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde zu den folgenden Fragestellungen eine Reihe von Experimenten durchgeführt:

1. Welchen Effekt hat die selektive pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters auf Herzfrequenz und Blutdruck während einer Kipptischuntersuchung?
2. Führt die selektive pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters bei Gesunden zu orthostatischen Beschwerden wie sie auch bei Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz gefunden werden?
3. Lässt sich eine Verminderung des zerebralen Blutflusses nachweisen, die zumindest teilweise die orthostatischen Beschwerden erklärt?
4. Beeinflusst die selektive pharmakologische Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme die Antwort auf kardiovaskuläre autonome Funktionstests bei Gesunden?
5. Beeinflusst die selektive pharmakologische Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme die kardiovaskulären Reaktionen auf kreislaufwirksame Medikamente?

3 Probanden und Methoden

3.1 Probanden

Untersucht wurden 27 gesunde Freiwillige (14 Männer, 13 Frauen, Alter 29.3 ± 1 Jahre, BMI 23 ± 0.5 kg/m², Tabelle 2). Zwölf Probanden waren Raucher (5 Männer, 7 Frauen, 8 ± 1 Zigaretten/d). Im Rahmen der Screeninguntersuchung wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Keine Versuchsperson hatte eine Vorgeschichte mit kardiovaskulären oder chronischen Erkrankungen. Synkopen oder orthostatische Beschwerden wurden ebenfalls von allen Probanden verneint. Während der Einschlussuntersuchung wurde ein kurzer Kipptischversuch (bis 10 min bei 75°) durchgeführt, der bei keinem der Probanden zu Beschwerden führte. Routinelaborwerte lagen bei allen Probanden im Normbereich. Alle Versuchspersonen gaben ihr schriftliches Einverständnis zu der Studie. Alle Teilversuche waren durch die Ethikkommission der Humboldt Universität, Berlin, positiv begutachtet worden.

3.2 Reboxetin

Reboxetin ist ein selektiver Inhibitor des Noradrenalin-Transporters, der für den therapeutischen Einsatz am Menschen zugelassen ist. Chemisch handelt es sich um ein Morpholin, abgeleitet von Nisoxetine, einem in vitro und in Tierversuchen genutzten Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer.⁽⁵⁴⁾ Die Dissoziationskonstante K_i von Reboxetin für den Noradrenalin-Transporter ist 8 nmol/L.⁽⁷³⁾ Die Bindungsaffinität für andere Rezeptoren, u.a. Adrenorezeptoren, dopaminergen, histaminischen, muscarinergen und nikotinergen Rezeptoren, ist verhältnismässig schwach.⁽⁷³⁾ Die Bindung an Serotonin-Rezeptoren ist ungefähr 68fach schwächer als die Bindung an den Noradrenalin-Transporter.⁽⁷³⁾ Die höhere Selektivität unterscheidet Reboxetin von anderen Inhibitoren des Noradrenalin-Transporters, wie z.B. Desipramin.⁽⁷³⁾ Reboxetin ist eine racematische Mischung aus zwei Enantiomeren, von denen das (S,S)-(+)-Enantiomer deutlich potenter im Hinblick, sowohl auf die antidepressive, als auch die hämodynamischen Wirkungen ist.^(71;74) Nach oraler Applikation ist die Bioverfügbarkeit 94.5 % und höchste Plasmakonzentrationen werden nach 1.4 ± 1 h erreicht.⁽⁷⁴⁾ Die Plasmahalbwertszeit ist 12 ± 2 h, die Plasmaeiweissbindung ist > 97 %.⁽⁷⁴⁾ Nach hepatischer Metabolisierung durch CYP3A4 ist die Ausscheidung von Reboxetin hauptsächlich renal. Die Standarddosierung für die Behandlung von Depressionen ist 2 x 4 mg/d.

Tabelle 2. Probandencharakteristika.

Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Raucher
1	w	37	178	78	24.6	nein
2	w	43	159	58	22.9	nein
3	w	39	160	52	20.3	nein
4	w	23	163	55	20.7	nein
5	w	20	158	47	18.8	12 / d
6	w	31	162	52	19.8	10 / d
7	w	36	175	60	19.6	nein
8	w	22	160	53	20.7	10 / d
9	w	27	173	58	19.4	3 / d
10	w	21	180	70	21.6	10 / d
11	w	23	170	66	22.8	4-5 / d
12	w	23	175	65	21.2	3 / d
13	m	25	191	80	21.9	3 / d
14	m	35	185	85	24.8	nein
15	m	31	170	80	27.7	10 / d
16	m	31	173	80	26.7	nein
17	m	39	181	90	27.5	nein
18	m	40	168	61	21.6	nein
19	m	26	174	68	22.5	nein
20	m	19	180	75	23.1	nein
21	m	34	178	73	23.0	15 / d
22	m	26	194	96	25.5	nein
23	m	22	190	95	26.3	nein
24	m	24	196	87	22.6	nein
25	m	32	172	64	21.6	10 / d
26	m	24	177	74	23.6	3 – 4 / d
27	m	38	178	74	23.4	nein
	Anzahl	27			27	
	Mittelwert	29.3			22.8	
	Standardfehler	1.4			0.5	

3.3 Experimentelles Protokoll

Die Probanden wurden gebeten, 48 h vor den Versuchstagen keine Substanzen mehr zu sich zu nehmen, die mit der Messung der Plasmakatecholamin-Konzentration interferieren könnten. Dazu zählen koffeinhaltige Nahrungsmittel, Schokolade und Alkohol. Weil Rauchen die Plasmakonzentration erhöhen kann⁽⁷⁵⁾, wurden die Versuchsteilnehmer gebeten, 48 h vor Versuchsbeginn nicht mehr zu rauchen. Alle Versuche begannen morgens zwischen 9 und 10 Uhr im nüchternen Zustand. Es wurden zwei getrennte Studien durchgeführt. In der ersten Teilstudie wurde placebokontrolliert der Effekt von Reboxetin auf kardiovaskuläre Reflexe und die hämodynamische Reaktion auf eine Kipptischuntersuchung untersucht. An dieser Teilstudie nahmen 24 Probanden teil (Nr.1 – 24). In der zweiten Teilstudie wurde an einer kleineren Gruppe von Probanden (6 Männer (Probanden Nr. 13, 15, 18, 25, 26 und 27) und 4 Frauen (Probandinnen Nr. 3, 4, 8 und 9), Alter 30 ± 2 Jahre, BMI 22 ± 0.8 kg/m²) der Effekt systemischer Gabe verschiedener Adrenorezeptor-Agonisten unter Reboxetin und Placebo untersucht. Bei beiden Teilstudien wurden den Versuchspersonen jeweils 8 mg Reboxetin oder Placebo 12 und 1 h vor Versuchsbeginn oral verabreicht. Beide Studien wurden doppelblind im Crossover-Design durchgeführt. Um eventuelle Langzeitwirkungen auszuschliessen, lag zwischen den zwei Versuchstagen jeweils eine mindestens sieben Tage lange Auswaschphase.

3.3.1 Autonome Funktionstests

Nach einer 30 minütigen Ruhephase im Liegen wurde die respiratorische Sinusarrhythmie während einer getakteten Atemphase erfasst (5 Sekunden Inspiration und 5 Sekunden Expiration über 90 Sekunden). Die Sinusarrhythmie-Ratio wurde aus dem Quotienten des längsten und des kürzesten RR-Intervalls während eines Atemzyklus berechnet. Ein Valsalva-Pressversuch wurde jeweils dreimal durchgeführt. Dafür wurden die Probanden angewiesen für 15 sec in ein Manometer auszuatmen.⁽⁷⁶⁾ Der Zieldruck von 40 mmHg wurde von allen Versuchspersonen erreicht. Für die Auswertung wurden die Ruhepuls- und Blutdruckwerte vor dem Manöver bestimmt und mit den minimalen Druckwerten während Phase II, sowie der maximalen Blutdruckspitze während Phase IV verglichen. Ferner wurde die Valsalva-Ratio aus der maximalen Herzfrequenz in Phase II und der minimalen Herzfrequenz in Phase IV errechnet.⁽⁷⁶⁾ Blutdruckanstiege nach 3 min isometrischer Kraftanstrengung (Handgrip-Test) und auf einen Kälte- und Schmerzreiz (Cold Pressor-Test) wurden ebenfalls bestimmt.⁽⁷⁶⁾ Für den Handgrip-Test wurde

zunächst die maximale Kraft des Faustschlusses am rechten Arm mithilfe eines Manometers bestimmt. Nachdem Ruhewerte für Herzfrequenz und Blutdruck wieder erreicht waren, wurden die Probanden gebeten 30 % der maximalen Kraft über drei Minuten zu halten. Für die Auswertung wurde der Blutdruck während der letzten 30 sec mit den Ausgangswerten verglichen. Für den Cold Pressor-Test wurde die rechte Hand der Probanden für eine Minute in Eiswasser (Eis:Wasser 1:1) getaucht. In der Auswertung wurden der Blutdruck während der letzten 20 sec Kälteexposition mit den Ausgangswerten verglichen. Nach jedem einzelnen Test wurde darauf geachtet, dass die Ruhewerte für Herzfrequenz und Blutdruck wieder erreicht wurden, bevor der nächste Test begonnen wurde.

3.3.2 Kipptischuntersuchung

Nach einer mindestens 15minütigen Ruhephase im Liegen (0°) wurden die Probanden mithilfe eines motorisierten Kipptisches graduell in eine 75° Kopfhochlagerung gebracht. Dabei verblieben die Probanden jeweils für drei Minuten bei 15° , 30° , 45° und 60° . Nach Erreichen von 75° verblieben die Versuchspersonen für 30 min auf dieser Stufe, bevor der Kipptisch wieder in die Ausgangslage zurückgekippt wurde. Nach Erreichen der waagerechten Position verblieben die Probanden für weitere drei Minuten in Rückenlage. Beim Auftreten von Symptomen wurde die Untersuchung abgebrochen und der Kipptisch wieder in die waagerechte Position gebracht.

3.3.2.1 *Evaluation vasovagaler Reaktionen*

Kardiovaskuläre Reaktionen, die zum vorzeitigen Abbruch der Kipptischuntersuchung führten wurden von zwei unabhängigen Untersuchern (Dr. J. Jordan und Dr. J. Tank) beurteilt. Beide Untersucher erhielten anonymisierte Ausdrücke von Fingerblutdruck- und Herzfrequenz-Kurven der letzten fünf Minuten vor Abbruch der Kipptischuntersuchung. Eine vasovagale Reaktion wurde nur dann angenommen, wenn typische Beschwerden von einem progredienten Blutdruckabfall um mindestens 35 mmHg systolisch und einem progredienten Herzfrequenzabfall um mindestens 25 Schläge/min begleitet waren und beide Untersucher die Reaktion übereinstimmend als vasovagal werteten (s. Beispiel in Abbildung 7). Mit einer Ausnahme (Nr.1 unter Reboxetin) waren die Beurteilungen der beiden Untersucher konkordant.

3.3.3 Pharmakologische Tests

Alle pharmakologischen Tests wurden am liegenden Probanden nach einer ausreichenden Ruhephase durchgeführt.

3.3.3.1 *Phenylephrin-Sensitivität*

Hämodynamische Reaktionen auf Phenylephrin (American Regent Laboratories Inc., USA, Chargennummer NDC 0517-0299-25) wurden wie zuvor beschrieben ausgewertet.⁽⁷⁷⁾ Dafür wurden steigende Bolusdosen (6.25 bis maximal 200 µg) in eine Venenverweilkanüle injiziert. Der resultierende Blutdruckanstieg wurde kontinuierlich aufgezeichnet. Nachdem die Ausgangswerte für Blutdruck und Herzfrequenz wieder erreicht waren, wurde die nächsthöhere Dosis verabreicht. Dieses Procedere wurde fortgeführt, bis ein sofortiger systolischer Blutdruckanstieg von ca. 25 mmHg erreicht wurde. Die genaue Auswertung erfolgte anhand der aufgezeichneten Daten. Dafür wurden die Ausgangswerte für Blutdruck und Herzfrequenz vor jeder Bolusgabe über 20 sec gemittelt. Für den sofortigen Blutdruckanstieg wurde der erste systolische Blutdruckgipfel ca. 20 sec nach Bolusgabe ausgewertet. Ferner wurde ein kumulativer Blutdruckeffekt ausgewertet, indem mit Beginn des Blutdruckanstieges nach 20 sec der Mittelwert des systolischen Blutdruckes über 120 sec mit der Länge des Intervalls (120 sec) multipliziert wurde. Sowohl die sofortige Blutdruckeffekte, als auch die protrahierten Blutdruckanstiege wurden individuell als Dosis-Wirkungskurven dargestellt. Von den individuellen Dosis-Wirkungskurven wurden dann diejenigen Phenylephrindosen abgelesen, die zu einem sofortigen systolischen Blutdruckanstieg von 12.5 mmHg ($Phe_{SBD+12.5}$), bzw. einem kumulativen Blutdruckeffekt von 500 mmHg über 120 sec ($Phe_{AUC+500}$) führten.

3.3.3.2 *Nitroprussid-Sensitivität*

An einer Untergruppe von sechs Probanden wurde die Blutdrucksenkung durch Nitroprussid (Schwarz Pharma, Deutschland, Chargennummer 4108703) bestimmt.⁽⁷⁷⁾ Hierfür wurden steigende, gewichtskorrigierte Bolusdosen Nitroprussid (0.1 bis maximal 1.6 µg/kg KG) in eine Venenverweilkanüle injiziert. Die Dosierung wurde gesteigert, bis ein Abfall des systolischen Blutdruckes von 25 mmHg erreicht wurde. Für die Auswertung wurden die Ausgangswerte vor jeder Bolusgabe und die niedrigsten systolischen Blutdruckwerte ca. 20 bis 30 sec nach

Bolusgabe bestimmt. Individuelle Dosis-Wirkungskurven wurden erstellt und diejenige Dosis abgelesen, die zu einem systolischen Blutdruckabfall von 12.5 mmHg führte ($Ntp_{SBD-12.5}$).

3.3.3.3 *Isoproterenol-Sensitivität*

Steigende Dosen des nicht-spezifischen β -Adreno-Agonisten Isoproterenol (Abbott, Niederlande, Chargennummer 98F16 42-144-3R) wurden über eine Venenverweilkanüle infundiert. Die Infusion wurde mit einer Rate von 0.25 $\mu\text{g}/\text{min}$ begonnen und nach jeweils 5 min verdoppelt bis ein Herzfrequenzanstieg von 30 Schlägen/min im Vergleich zu den Ausgangswerten erreicht wurde. Die maximale Infusionsrate betrug 4.0 $\mu\text{g}/\text{min}$. Für die Auswertung wurden die Ausgangswerte von Blutdruck und Herzfrequenz vor Beginn der Infusion und Mittelwerte über jeweils 60 sec am Ende jeder Infusionsstufe offline bestimmt. Es wurden individuelle Dosis-Wirkungskurven erstellt und diejenige Dosis abgelesen, die zu einer Steigerung der Herzfrequenz von 25 Schlägen/min führte (ISO_{HF+25}).

3.3.4 Blutdruck und Herzfrequenzmessung

Der Blutdruck wurde mit zwei verschiedenen Methoden während aller Untersuchungen gemessen: Rasche Blutdruckänderungen im Rahmen der autonomen Funktionstests und akuter Blutdruckänderungen am Ende der Kipptischuntersuchung wurden mittels photoplethysmografischer Fingerblutdruckmessung (Finapres, Ohmeda, USA) bestimmt. Alle anderen Blutdruckwerte wurden mittels automatisierter, oszillometrischer Messung am Oberarm alle 3 – 5 Minuten gemessen. Die Herzfrequenz wurde aus dem kontinuierlich aufgezeichneten EKG als Mittelwert über 20 – 60 sec bestimmt. Bei raschen Änderungen der Herzfrequenz im Rahmen der autonomen Funktionstests wurde die Herzfrequenz als nur über 2-3 sec gemittelt.

3.3.5 Thorakale Bioimpedanz

Während aller Untersuchungen wurde die thorakale Bioimpedanz kontinuierlich aufgezeichnet (Cardioscreen, Medis, Deutschland). Impedanzkardiografie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung kardiovaskulärer Parameter, dass auf Widerstandsänderungen im Bereich des Thorax basiert.^(78;79) Dafür wurden die Elektroden an der oberen (Fossa supraclavicularis am Übergang zum Hals) und unteren Thoraxöffnung (Medioaxillarlinie auf Höhe des Processus xiphoideus) platziert. Auf eine identische Lage der Elektroden an allen Versuchstagen wurde geachtet. Zur Berechnung des Schlagvolumens aus dem Impedanzsignal wurde die Formel nach Sramek

verwendet.⁽⁸⁰⁾ Das Herzzeitvolumen wurde als Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz berechnet, der periphere Widerstand als Quotient aus arteriellem Mitteldruck am Oberarm und Herzzeitvolumen.

3.3.6 Transkranielle Dopplersonografie

Während der Kipptischuntersuchung wurde die Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media mittels gepulster Dopplersonografie (EME Pioneer TC2020, Nicolet, USA) kontinuierlich aufgezeichnet. Dafür wurde eine 2 MHz-Sonde verwendet, die von einem Kopfband während der Untersuchung in Position gehalten wurde. Die Tiefe des Messfensters lag zwischen 46 und 52 mm, das Messvolumen bei 2 ml.

3.3.7 Plasmakatecholamine

Bei einer Untergruppe von 14 Probanden wurden Plasmakatecholamine in Ruhe und am Ende der Kipptischuntersuchung bestimmt. Zwei Blutproben wurden an jedem Versuchstag aus der Antekubitalvene entnommen. Um einen Einfluss der Venenpunktion auf die Plasmakatecholamine zu vermeiden, wurde hierfür zu Beginn des Versuchstages eine Venenverweilkanüle gelegt (Vasocan[®] 20G, Braun, Deutschland). Auf die identische Lage der Venenverweilkanüle wurde in allen Experimenten geachtet, um inter- und intraindividuelle Vergleichbarkeit der Katecholaminwerte zu gewährleisten. Die erste Probe wurde nach 30 min Ruhe, unmittelbar vor den autonomen Funktionstests, entnommen. Die zweite Probe wurde am Ende des Kipptischversuchs in 75° Kopfhochlagerung entnommen. Die ersten 5 ml jeder Probe wurden verworfen, danach wurden 10 ml Vollblut in EGTA-Röhrchen (Kabevette[®], Kabe Labortechnik, Deutschland) entnommen und sofort auf Eis gelagert. Die Proben wurden 10 min bei 4° C und 3000 U/min zentrifugiert, das Plasma in CryoTubes[®] (NUNC, Dänemark) überführt und bei -80° C eingefroren. Die Analyse der Katecholamine erfolgte im biochemischen Labor der Vanderbilt University, USA.

3.4 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität

Die Variabilität von Herzfrequenz und Blutdruck ist Ausdruck rascher Regulationsmechanismen, die durch das autonome Nervensystem vermittelt werden.⁽⁸¹⁾ Die Herzfrequenzvariabilität kann mittels Zeitreihenanalyse im Zeit- und Frequenzbereich erfasst werden. Häufig genutzte statistische Parameter der Herzfrequenzvariabilität sind pnn50 und rmssd. Der pnn50 ist der

Prozentsatz der RR-Intervalle, die mehr als 50 msec vom benachbarten RR-Intervall abweichen.⁽⁸¹⁾ Der r_{msd} wird berechnet als die Wurzel der Mittelwerte der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen.⁽⁸¹⁾ Bei der Spektralanalyse werden periodische Schwankungen der Herzfrequenz oder des Blutdruckes im Frequenzbereich analysiert. Mehrere Minuten lange Zeitreihen der Herzfrequenz und des Blutdruckes weisen dabei charakteristischerweise Maxima in drei Frequenzbereichen auf: hochfrequent (high frequency (hf) 0.15-0.4 Hz), niedrigfrequent (low frequency (lf) 0.04–0.15 Hz) und sehr niedrigfrequent (very low frequency (vlf) ≤0.04 Hz).⁽⁸¹⁾ Datenerfassung (EKG, kontinuierliche Blutdruckmessung), Auswahl und Länge der Zeitreihen, Statistik und Spektralanalyse erfolgte in der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung mit den derzeit gültigen Empfehlungen.⁽⁸¹⁾

Rasche Blutdruckänderungen werden durch Dehnungsrezeptoren in der Gefäßwand der Karotisgabeln erfasst und bewirken eine reflektorische Gegenregulation durch das autonome Nervensystem. Die Afferenz erfolgt über den IX. Hirnnerv, wird im Hirnstamm integriert und auf vagale Efferenzen umgeschaltet. Schnelle Blutdruckänderungen werden so durch eine Änderung des RR-Intervalles im selben oder folgenden Herzschlag beantwortet. Die Empfindlichkeit dieses Baroreflexes kann als Koeffizient aus der Änderung des RR-Intervalles pro mmHg Änderung des systolischen Blutdruckes berechnet werden.⁽⁸²⁾ In der vorliegenden Arbeit wurde die Sequenzmethode verwendet, bei der kurze Sequenzen (≥3 aufeinanderfolgende Herzschläge) mit kontinuierlich ansteigendem bzw. abfallendem Blutdruck gesucht und die Änderung der entsprechenden RR-Intervalle gemessen werden. Die Steigung der linearen Regression zwischen systolischem Blutdruck und RR-Intervallen ergibt dann die spontane Baroreflexsensitivität in msec/mmHg.^(83;84) Analysiert wurden Abschnitte zwischen 90 und 180 sec Länge ohne Herzrhythmusstörungen vor Beginn und am Ende des Kipptischversuchs.

3.5 Datenerfassung und Datenanalyse

Die analogen Rohsignale von Fingerblutdruckmessung, transkraniellem Dopplerultraschall und Bioimpedanz wurden digitalisiert (14 Bit A/D-Karte, DAS 410, Dataq Instruments Inc., USA) und bei einer Abtastrate von 500 Hz auf einem IBM-kompatiblen Computer erfasst. Dafür wurde handelsübliche Software (Windaq pro+, Dataq Instruments Inc., USA) verwendet. Für die Auswertung der einzelnen Parameter wurde das Programm PV-Wave (Visual Numerics Inc., USA) verwendet. Die weitere Analyse der Daten erfolgte mittels kommerzieller Software (Excel2000,

Microsoft, USA und GraphPad Prism V3.00, GraphPad Software Inc., USA).

3.6 Statistik

Alle Daten sind als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes dargestellt. Intraindividuelle und interindividuelle Unterschiede wurden mit gepaartem bzw. ungepaartem t Test verglichen. Wenn der F-Test signifikant unterschiedlichen Verteilungen in beiden Vergleichsgruppen ergab, wurde für verbundene Stichproben der nicht-parametrische Wilcoxon-Rangtest anstelle des gepaarten t Tests angewendet. Multiple Vergleiche wurden mittels zweiseitiger Varianzanalyse (two way ANOVA) auf signifikante Unterschiede untersucht. Dosis-Wirkungskurven wurden mittels nicht-linearer Regressionsanalyse erstellt. Zur Berechnung des Signifikanzniveaus bei Kaplan-Meier-Kurven wurde der logarithmische Rangtest angewendet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert unter 0.05 angenommen. In Abbildungen und Tabellen steht * für $p < 0.05$, ** für $p < 0.01$ und *** für $p < 0.001$.

4 Ergebnisse

4.1 Nebenwirkungen von Reboxetin und Placebo

Nebenwirkungen von Reboxetin traten bei der Mehrzahl der Versuchspersonen auf (s. Tabelle 3).

Tabelle 3. Subjektive Nebenwirkungen von Reboxetin und Placebo. 27 Versuchspersonen nahmen 8 mg Reboxetin oder Placebo 12 und 1 h vor Testbeginn ein. Die Probanden wurden gebeten, ihre Beschwerden zu schildern. Mehrfachnennungen waren möglich.

	Placebo		Reboxetin	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Schlafstörungen	2	7	12	44
Schüttelfrost	-	0	7	26
Vermehrtes Schwitzen	-	0	7	26
Piloerektion	-	0	7	26
Palpitationen	-	0	5	19
Müdigkeit	1	4	3	11
Schwindel	1	4	3	11
Übelkeit	-	0	2	7
Beinschwäche	-	0	2	7
Gefühlsstörungen	2	7	1	4
Schwäche	1	4	1	4
Harndrang	-	0	1	4
Mundtrockenheit	-	0	1	4
Kopfschmerz	-	0	1	4
Wärmegefühl	-	0	1	4
Ruhelosigkeit	-	0	1	4
Sehstörungen	-	0	1	4
insgesamt	4	15	22	81

Am häufigsten traten Schlafstörungen auf, gefolgt von vermehrtem Schwitzen, Schüttelfrost und Gänsehaut. Mehrfach wurden Palpitationen, Müdigkeit und Schwindel geklagt. Seltene Nebenwirkungen unter Reboxetin waren Übelkeit, Beinschwäche, Schwächegefühl,

Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Harndrang, Wärmegefühl, Ruhelosigkeit und Sehstörungen. Das Spektrum entsprach damit den in der Literatur genannten Nebenwirkungen.^(56;70;85-87) Unter Placebo traten vereinzelt Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Schwächegefühl und unspezifisches Unwohlsein auf.

4.2 Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe

Die Herzfrequenz im Liegen nach 30 min Ruhe war 64 ± 2 Schläge/min unter Placebo und 71 ± 2 Schläge/min unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ($p < 0.001$ (gepaarter t Test), Abbildung 1). Die am Oberarm gemessenen Blutdruckwerte im Liegen waren $118 \pm 2 / 69 \pm 1$ mmHg unter Placebo und $128 \pm 3 / 72 \pm 2$ mmHg unter Reboxetin ($p < 0.001$ für systolischen und mittleren Blutdruck, $p < 0.05$ für diastolischen Blutdruck (gepaarter t Test), Abbildung 2). Im Liegen war die Atemfrequenz unter Reboxetin höher (19 ± 0.6 /min) als unter Placebo (17 ± 0.5 /min, $p < 0.001$ (gepaarter t Test), Abbildung 5).

4.3 Kipptischuntersuchung

Bei einem Probanden (Nr.15) konnte aufgrund eines technischen Defektes des Kipptisches an einem Versuchstag nur bis 60° gekippt werden. Die im Rahmen der Kipptischuntersuchungen dieser Person erhobenen Daten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

4.3.1 Blutdruck und Herzfrequenz

Selektive pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters führte bei allen Probanden zu einem höheren Frequenzanstieg im Verlauf der Kipptischuntersuchung. Nach drei min bei 75° lag die Herzfrequenz bei 83 ± 3 Schlägen unter Placebo und 120 ± 3 Schlägen/min unter Reboxetin ($p < 0.0001$ (ANOVA), Abbildung 1). Dies entspricht einem orthostatisch bedingten Anstieg von 19 Schlägen/min unter Placebo und 49 Schlägen/min unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung.

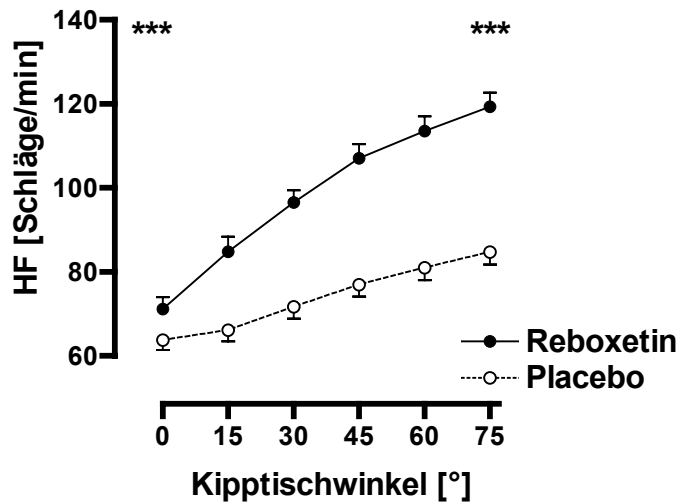


Abbildung 1. Herzfrequenz (HF) im Liegen (0°) und während Kipptischuntersuchung. Pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin führte zu einer Erhöhung der Ruheherzfrequenz und einem Anstieg der Herzfrequenz während Orthostase ($n=23$, $***p<0.001$ (gepaarter t Test für 0° , bzw. ANOVA für gesamte Kurve)).

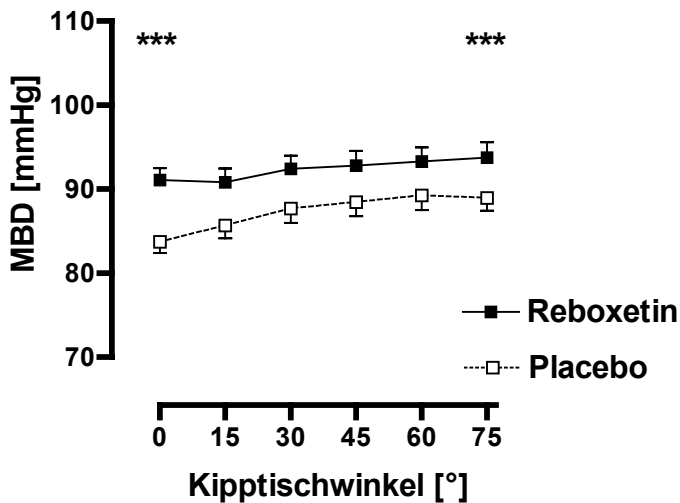


Abbildung 2. Mittlerer Blutdruck (MBD) im Liegen (0°) und während Kipptischuntersuchung. Pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin führte zu einer Erhöhung des Ruheblutdruckes, der auch während Orthostase erhalten blieb ($n=23$, $***p<0.001$ (gepaarter t Test für 0° , bzw. ANOVA für gesamte Kurve)).

Der Blutdruck während des Kipptischversuches war unter Reboxetin höher als unter Placebo ($p<0.0001$ (ANOVA), Abbildung 2 zeigt den arteriellen Mitteldruck). Die letzten im Stehen gemessenen Blutdruckwerte waren $95\pm 5/61\pm 4$ mmHg unter Placebo und $112\pm 4/76\pm 3$ mmHg unter Reboxetin ($p<0.05$ für systolische und diastolische Werte (gepaarter t Test), Abbildung 3 zeigt den arteriellen Mitteldruck). Zum gleichen Zeitpunkt lag die Herzfrequenz bei 79 ± 4 Schlägen/min unter

Placebo und 127 ± 3 Schlägen/min unter Reboxetin ($p < 0.001$ (gepaarter t Test), Abbildung 4). Die Atemfrequenz während der Kipptischuntersuchung war unter Reboxetin leicht höher ($p < 0.05$ (ANOVA), Abbildung 5).

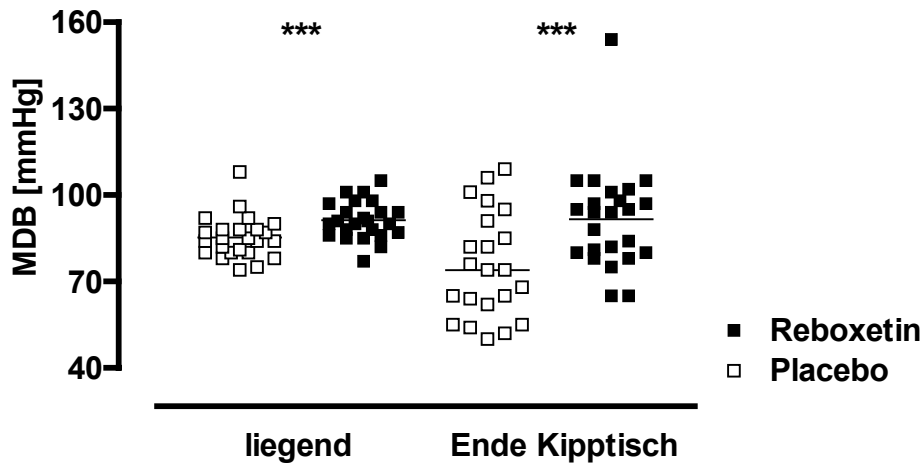


Abbildung 3. Individuelle Daten des mittleren Blutdruckes (MDB) im Liegen und am Ende der Kipptischuntersuchung nach pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und mit Placebo. Unter Reboxetin war der Ruheblutdruck erhöht. Unter Placebo war der Blutdruck am Ende der Kipptischuntersuchung niedriger als unter Reboxetin ($n=23$, $^{**}p < 0.001$ (gepaarter t Test für liegende, Wilcoxon für Werte am Ende der Kipptischuntersuchung)).

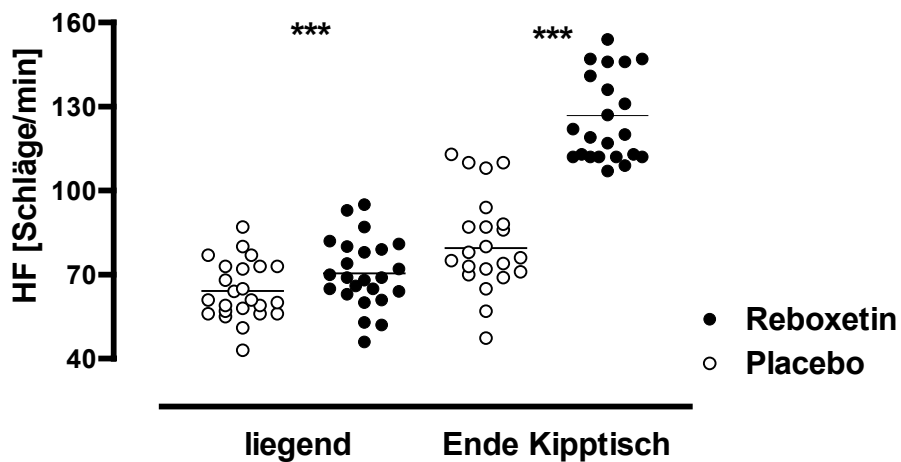


Abbildung 4. Individuelle Daten der Herzfrequenz (HF) im Liegen und am Ende der Kipptischuntersuchung. Pharmakologische Blockade des Noradrenalin-Transporters führte zu einer Erhöhung sowohl der Ruheherzfrequenz. Die HF vor Abbruch der Kipptischuntersuchung war unter Reboxetin ebenfalls deutlich erhöht ($n=23$, $^{***}p < 0.001$ (gepaarter t Test)).

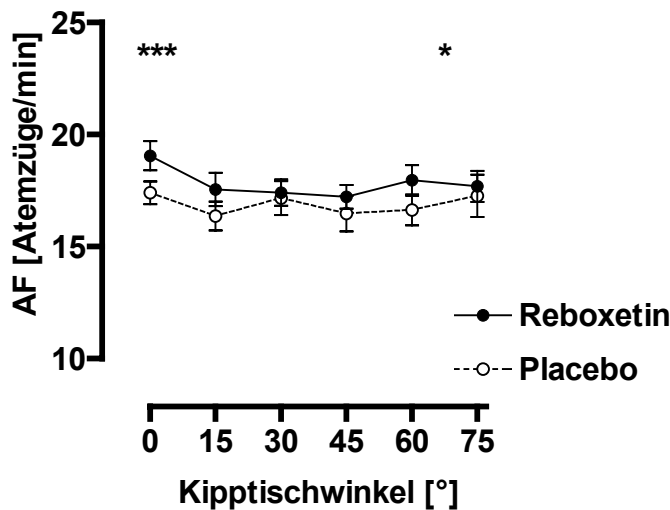


Abbildung 5. Atemfrequenz (AF) im Liegen (0°) und während Kipptischuntersuchung nach pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und mit Placebo. In Ruhe war die Atemfrequenz unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo erhöht (n=23, ***p<0.001 (gepaarter t Test)), im Verlauf der Kipptischuntersuchung blieb dieser Unterschied bestehen (*p<0.05 (ANOVA)).

4.3.2 Orthostatische Symptome

Tabellen 4a und 4b zeigen die Dauer der Kipptischuntersuchung aller Probanden, die von ihnen geklagten Symptome und die Klassifikation der zum Abbruch führenden Kreislaufdysregulation. Unter Placebo (Tabelle 4a) beendeten nur sieben Probanden (30%, 6 Männer, 1 Frau) die gesamte Kipptischuntersuchung. In den restlichen 16 Fällen (70%, 5 Männer, 11 Frauen) musste die Untersuchung vorzeitig aufgrund orthostatischer Beschwerden abgebrochen werden. Nach pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters (Tabelle 4b) erreichten 16 Probanden das Testende (70%, 7 Männer, 9 Frauen). 15 Personen klagten orthostatische Symptome, die jedoch nur in sieben Fällen (30%, 4 Männer, 3 Frauen) so schwerwiegend waren, dass der Versuch vorzeitig abgebrochen werden musste.

Tabelle 4a. Individuelle Daten zu Symptomen, Dauer bis zum Abbruch der Kipptischuntersuchung, hämodynamischer Reaktion am Ende der Untersuchung und Klassifikation der Kreislaufreaktion unter Placebo. (Nr.=Probandennummer, SBD=systolischer Blutdruck, Δ SBD=Änderung des SBD, HF=Herzfrequenz, Δ HF=Änderung der HF)

Placebo						
Nr. Symptome	Abbruch	SBD	Δ SBD	HF	Δ HF	Klassifikation
	[min]	[mmHg]	[mmHg]	[/min]	[/min]	
1 warm,Schwindel	9	84	-55	66	-26	vasovagal
2 warm,Schwindel	41	80	-49	59	-35	vasovagal
3 warm,Übelkeit,Schwitzen	32	100	-28	68	-27	vasovagal
4 warm,Sehstörungen	16	74	-55	67	-51	vasovagal
5 Übelkeit,Schwindel	36	66	-62	60	-48	vasovagal
6 Gefühlsstörung,Schwitzen	15	119	-40	72	-42	vasovagal
7 warm,Schwindel,Sehstörungen	24	92	-36	51	-57	vasovagal
8 warm,Schwindel	28	68	-35	77	-5	vasodepressor
9 Gefühlsstörung,Schwitzen	34	93	-20	68	-19	vasovagal
10 warm,Schwindel	40	74	-31	105	10	vasodepressor
11 Kopfschmerz	42	130	1	106	-2	-
12 Übelkeit,Schwitzen	24	67	-53	47	-51	vasovagal
13 Gefühlsstörung,Sehstörung	22	92	-54	56	-30	vasovagal
14 -	42	135	0	81	-4	-
16 -	42	133	9	121	14	tachykard
17 -	42	155	1	74	7	-
18 -	42	138	2	80	2	-
19 -	42	171	22	73	4	-
20 Schwindel,Synkope	22	118	-32	63	-27	vasovagal
21 -	42	135	2	71	-1	-
22 Kältegefühl,Sehstörung	15	88	-22	67	-24	vasovagal
23 Übelkeit	22	99	-8	65	-12	vasovagal
24 Luftnot	9	74	-33	37	-28	vasovagal
<hr/>						
Anzahl	23	23	23	23	23	
Mittelwert	29.7	103.7	-25.0	71.0	-19.7	
Standardfehler	2.5	6.4	5.1	3.9	4.5	

Tabelle 4b. Individuelle Daten zu Symptomen, Dauer bis zum Abbruch der Kipptischuntersuchung, hämodynamischer Reaktion am Ende der Untersuchung und Klassifikation der Kreislaufreaktion unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung mit Reboxetin. (Nr.=Probandennummer, SBD=systolischer Blutdruck, Δ SBD=Änderung des SBD, HF=Herzfrequenz, Δ HF=Änderung der HF)

Reboxetin						
Nr. Symptome	Abbruch [min]	SBD [mmHg]	Δ SBD [mmHg]	HF [1/min]	Δ HF [1/min]	Klassifikation
1 Gefühlsstörung	15	122	-43	109	-8	vasodepressor
2 warm,Schwitzen	42	119	7	112	1	-
3 -	42	133	-3	112	2	-
4 Schwitzen	30	113	-38	135	-13	vasovagal
5 warm, Schwitzen	42	180	-2	147	-3	tachykard
6 warm,Schwitzen,Kopfschmerz	42	137	-8	142	-3	tachykard
7 -	42	148	5	121	2	tachykard
8 warm,Schwitzen	42	157	-5	110	0	-
9 Schwitzen	42	121	-1	125	9	tachykard
10 -	42	133	1	125	11	tachykard
11 warm,Schwitzen,Gefühlstörung,Übelkeit	31	112	-31	162	20	vasodepressor
12 warm,Schwindel,Gefühlsstörung	42	136	14	149	11	tachykard
13 Schwitzen,Übelkeit	24	155	-3	132	7	tachykard
14 warm,Schwindel,Schwitzen,Sehstörung	15	112	-23	139	10	vasodepressor
16 warm,Schwitzen	42	138	1	152	9	tachykard
17 -	42	149	0	109	6	-
18 -	42	152	-10	129	15	tachykard
19 -	42	159	-4	120	1	tachykard
20 Schwitzen	35	138	29	134	9	tachykard
21 -	42	147	13	117	3	-
22 Schwindel,Schwitzen,Kältegefühl	41	108	-11	161	25	tachykard
23 Schwitzen	42	113	12	119	-5	-
24 -	42	131	-6	119	13	-
<hr/>						
Anzahl	23	23	23	23	23	
Mittelwert	37.5	135.3	-4.6	129.6	5.3	
Standardfehler	1.8	3.9	3.5	3.4	1.8	

Von den 23 getesteten Probanden hielten vier beide Kipptischversuche gleich lange durch (Nr.16 – 19), in 17 Fällen verlängerte die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung die Kipptischdauer und nur in zwei Fällen (Probanden Nr.11 und 14) musste der Kipptischversuch unter Reboxetin früher abgebrochen werden als unter Placebo. Die durchschnittliche Kipptischdauer lag bei 30 ± 3 min unter Placebo und 38 ± 2 min unter Reboxetin ($p < 0.01$ (gepaarter t Test)). Eine Kaplan-Meier-Kurve der Kipptischdauer ist in Abbildung 6 dargestellt.

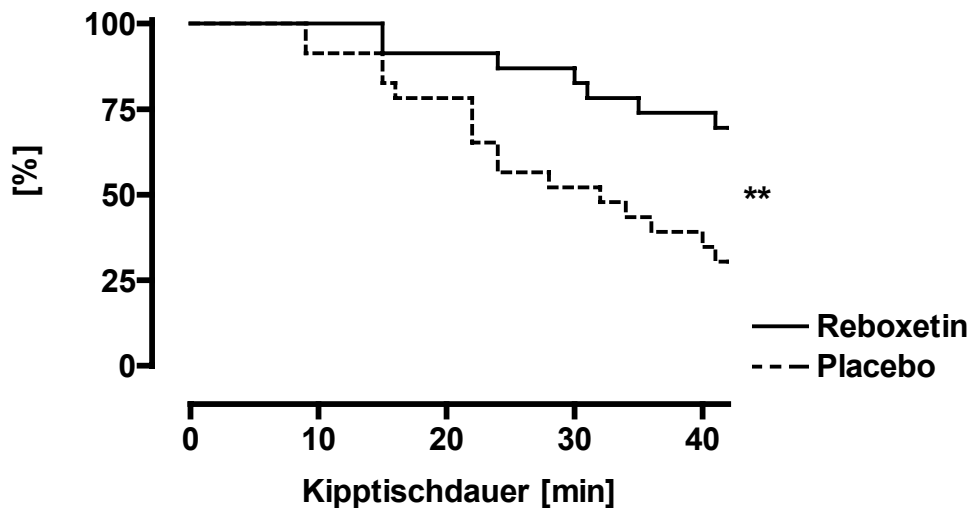


Abbildung 6. Kaplan-Meier-Kurve der Kipptischdauer nach pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und mit Placebo. Nach 42 min endete des Kipptischprotokoll. Unter Reboxetin wurde der Test in sieben Fällen aufgrund orthostatischer Beschwerden vorzeitig abgebrochen. Unter Placebo mussten 16 Versuche vorzeitig beendet werden ($n=23$, $p < 0.01$ (logarithmischer Rangtest)).

4.3.3 Vasovagale Reaktionen

Unter Placebo mussten 60 % der Untersuchungen aufgrund einer typischen vasovagalen Reaktion vorzeitig abgebrochen werden (Beispiel in Abbildung 7, Abbildung 8 und Tabelle 4a) Unter pharmakologischer Hemmung des Noradrenalin-Transporters trat nur eine vasovagale Reaktion auf (4%, $p < 0.001$ (logarithmischer Rangtest, Abbildung 8 und Tabelle 4b). Unter Placebo trat bei derselben Versuchsperson (Nr.4) 14 min früher ebenfalls eine vasovagale Reaktion auf.

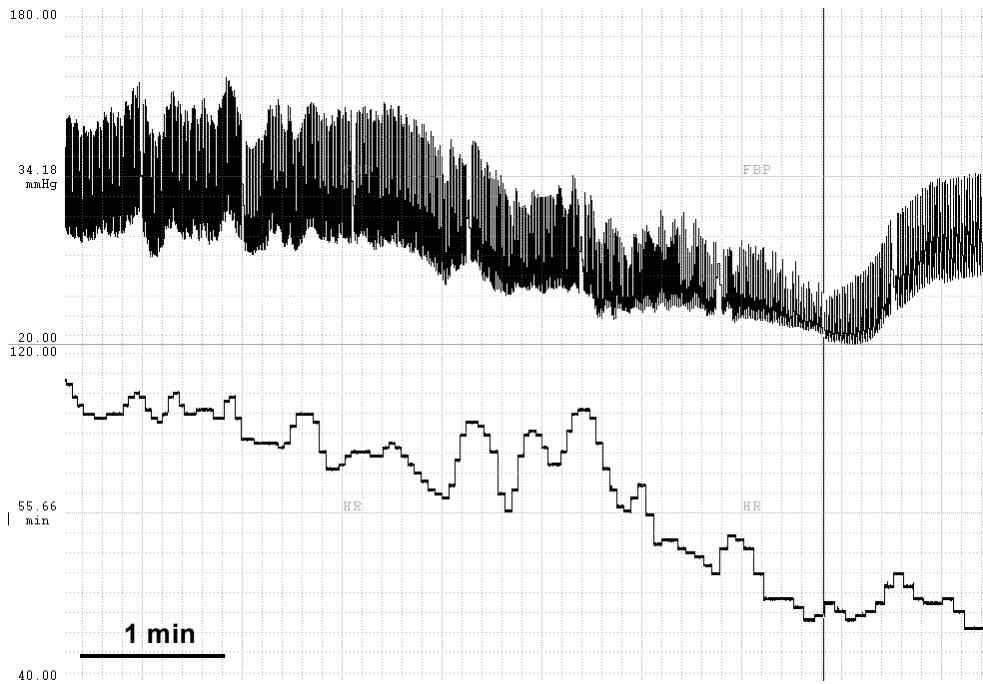


Abbildung 7. Beispiel einer typischen vasovagalen Reaktion bei 75° Kipptischwinkel nach 24 min (Nr.5 unter Placebo). Fingerblutdruck (oben, 1 Kästchen = 10 mmHg) und Herzfrequenz (unten, 1 Kästchen = 5 Schläge/min) während der letzten fünf min vor und einer min nach Zurückklippen in die liegende Position (senkrechte Markierung). (1 horizontales Kästchen = 8 sec)

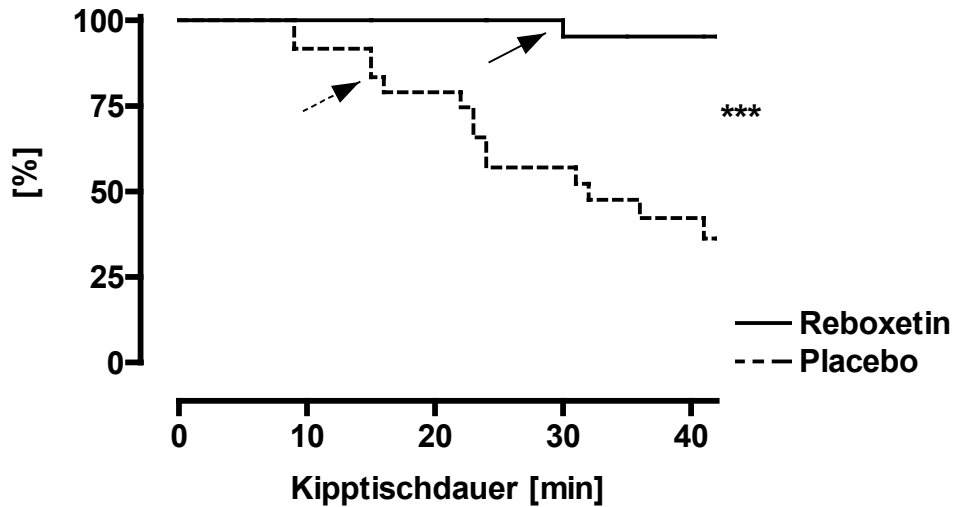


Abbildung 8. Kaplan-Meier-Kurve der Kipptischdauer ohne Auftreten einer vasovagalen Reaktion mit pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und mit Placebo. Unter Placebo mussten mehr als die Hälfte der Kipptischuntersuchungen wegen einer vasovagalen Reaktion abgebrochen werden. Unter Reboxetin trat nur eine vasovagale Reaktion auf (Proband Nr.4, durchgezogener Pfeil). Dieselbe Person hatte unter Placebo 14 min früher eine vasovagale Reaktion (unterbrochener Pfeil). (n=23, p<0.001 (logarithmischer Rangtest))

4.3.4 Thorakale Impedanz

Unter Placebo stieg die Thoraximpedanz während des Kipptischversuches von 30 ± 1 Ohm auf 34 ± 2 Ohm. Die pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters beeinflusste die Thoraximpedanz weder im Liegen, noch während der Kipptischuntersuchung (Abbildung 9).

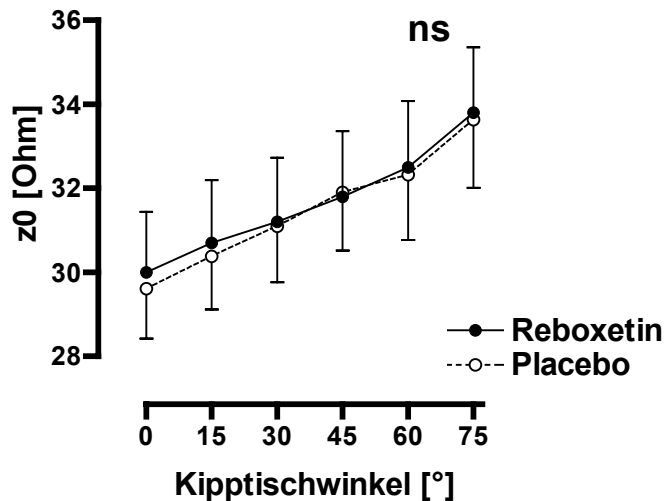


Abbildung 9. Thorakale Bioimpedanz (z_0) im Liegen (0°) und während Kipptischuntersuchung unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und mit Placebo. Die orthostase-bedingte Zunahme des thorakalen Widerstandes war in beiden Behandlungsgruppen gleich (ns (ANOVA)).

In einer Untergruppenanalyse wurden die Änderungen der Thoraximpedanz unter Placebo getrennt nach dem Auftreten vasovagaler Reaktionen während der Kipptischuntersuchung betrachtet. Probanden mit vasovagaler Dysregulation zeigten einen stärkeren Anstieg der Thoraximpedanz als Probanden, die keine solche Reaktion erlitten ($p < 0.001$ (ANOVA), Abbildung 10). Bei Probanden mit vasovagaler Reaktion unter Placebo verminderte die pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters den Anstieg der thorakalen Impedanz ($p < 0,01$ (ANOVA), Abbildung 10).

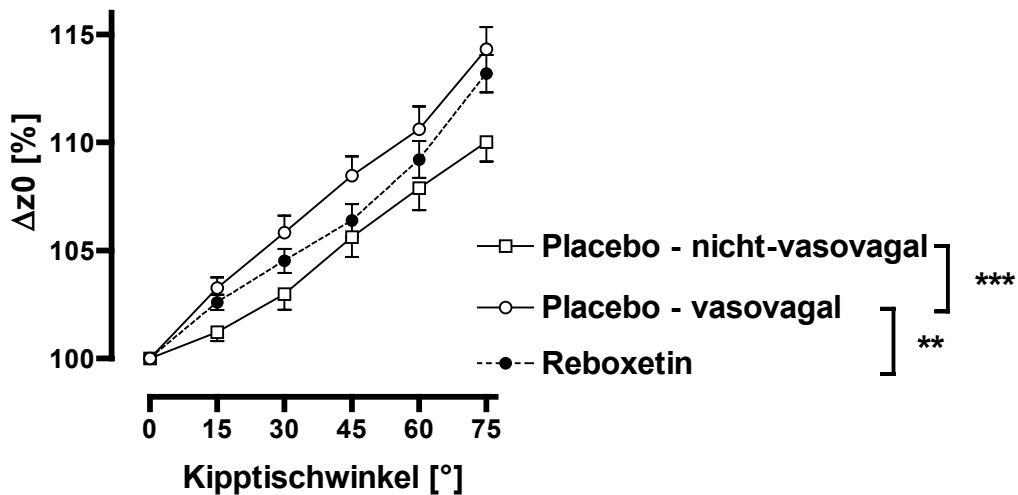


Abbildung 10. Änderung der thorakalen Impedanz (Δz_0) bei Probanden mit ($n=12$, offene Kreise) und ohne vasovagale Reaktion unter Placebo ($n=10$, offene Quadrate). Ausserdem sind die Probanden mit vasovagaler Reaktion auch noch unter pharmakologischer Hemmung des Noradrenalin-Transporters gezeigt ($n=12$, schwarze Kreise). Unter Placebo zeigten Probanden mit vasovagaler Reaktion einen stärkeren Anstieg der Thoraximpedanz als solche ohne vasovagale Reaktionen ($***p<0.001$ (ANOVA)). Bei diesen Probanden verminderte Reboxetin den Anstieg der Impedanz ($**p<0.01$, (ANOVA)).

4.3.5 Herzminutenvolumen

Das Schlagvolumen in Ruhe im Liegen war 71 ± 3 ml unter Placebo und 71 ± 5 ml unter Reboxetin (ns (gepaarter t Test)). Während des Kipptischversuchs nahm das Schlagvolumen unter Reboxetin stärker ab als unter Placebo (-50 ± 3 % verglichen mit -41 ± 2 % unter Placebo, $p<0.001$ (ANOVA), Abbildung 11 oben). Aufgrund der höheren Ruheherzfrequenz zeigte das Herzzeitvolumen im Liegen unter Reboxetin eine Tendenz zu höheren Werten als unter Placebo (5.0 ± 0.3 vs. 4.5 ± 0.2 L/min, ns (gepaarter t Test)). Mit zunehmendem Kipptischwinkel kam es unter Placebo zu einer Verringerung des Herzzeitvolumens. Unter Reboxetin war dieser Effekt ab 45° tendenziell abgeschwächt (-17 ± 5 % verglichen mit -22 ± 3 % unter Placebo, ns, Abbildung 11 Mitte). Der totale periphere Widerstand im Liegen zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (ns (gepaarter t Test)). Mit zunehmendem Kipptischwinkel kam es unter Placebo zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes ($+41\pm 7$ %), unter Reboxetin war dieser Anstieg abgeschwächt ($+26\pm 10$ %, $p<0.05$ (ANOVA), Abbildung 11 unten).

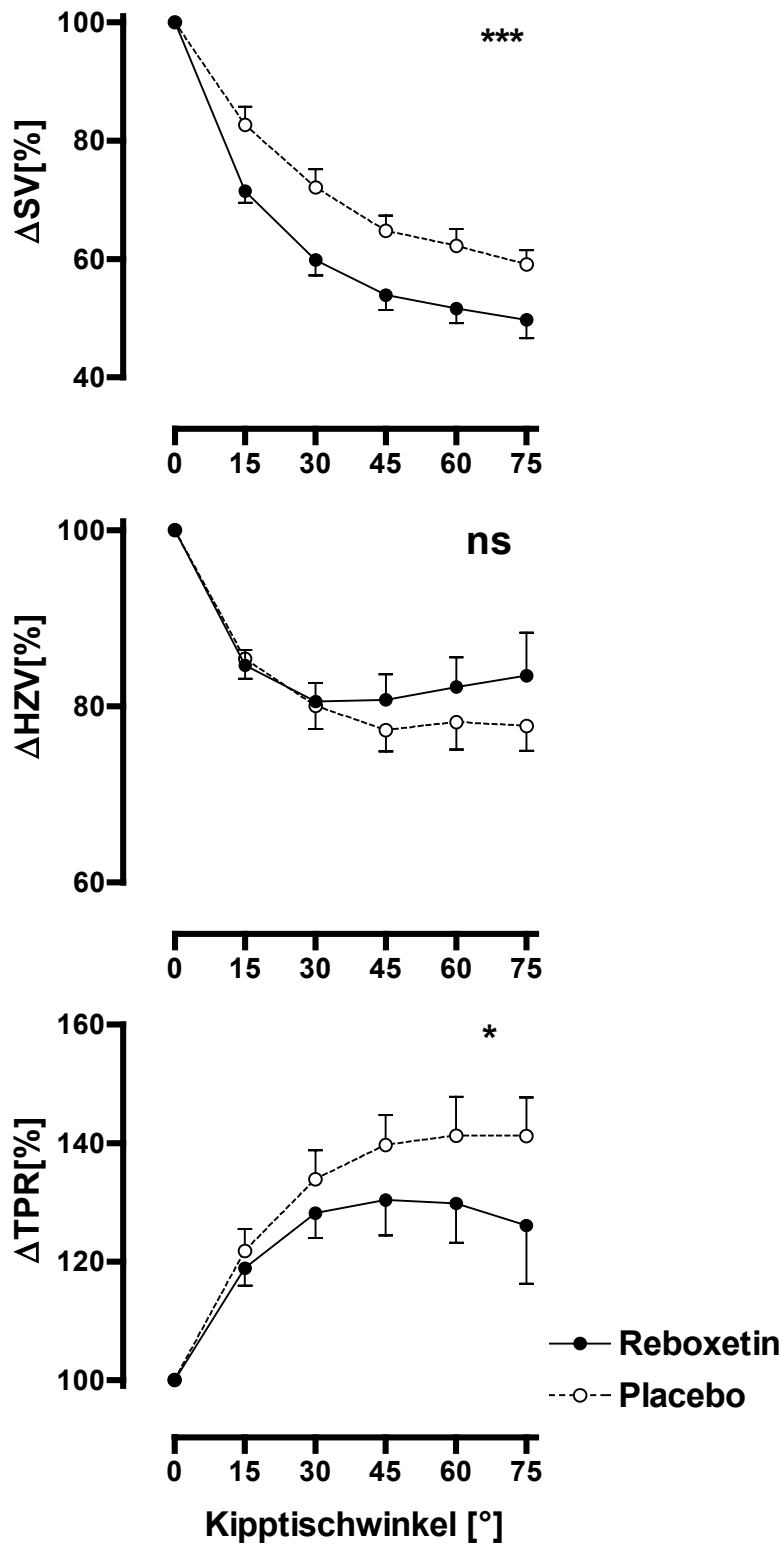


Abbildung 11. Änderungen von Schlagvolumen (ΔSV , oben), Herzzeitvolumen (ΔHZV , Mitte) und totalem peripheren Widerstand (ΔTPR , unten) in Abhängigkeit des Kipptischwinkels unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und mit Placebo. Reboxetin führte zu einer stärkeren relativen Abnahme des Schlagvolumens, einer tendenziell geringeren Abnahme des Herzzeitvolumens und einer geringeren Zunahme des peripheren Widerstandes im Vergleich mit Placebo (n=21, *p<0.05, ***p<0.001 (ANOVA)).

4.3.6 Zerebrale Blutflussgeschwindigkeit

Bei zwei Probanden (Nr.10 und 23) konnte kein ausreichendes Knochenfenster gefunden werden, so dass transkranielle Dopplermessungen mit guter Signalqualität bei 22 Versuchspersonen aufgezeichnet werden konnten. In liegender Position lag die systolische und mittlere Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media unter Placebo bei 93 ± 4 cm/sec bzw. 66 ± 3 cm/sec. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung führte zu keiner Änderung der Blutflussgeschwindigkeit im Liegen (93 ± 4 cm/sec systolisch, 66 ± 3 cm/sec mittlere, ns (gepaarter t Test)). Die Berechnung des regionalen zerebralen Widerstandes als Quotient aus arteriellem Mitteldruck und mittlerer Blutflussgeschwindigkeit ergab im Liegen 1.3 ± 0.1 unter Placebo und 1.4 ± 0.1 unter Reboxetin ($p < 0.01$ (gepaarter t Test)). Der Kipptischversuch führte zu einer Abnahme der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit unter Placebo. Dieser Effekt war unter Reboxetin tendenziell verstärkt. (ns (ANOVA), Abbildung 12 oben und Mitte). Der schon in Ruhe unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung erhöhte regionale zerebrale Widerstand blieb auch im Verlauf der Kipptischuntersuchung durchgängig erhöht (2.4 ± 0.2 unter Reboxetin, 2.0 ± 0.2 unter Placebo, $p < 0.001$ (ANOVA), Abbildung 12 unten).

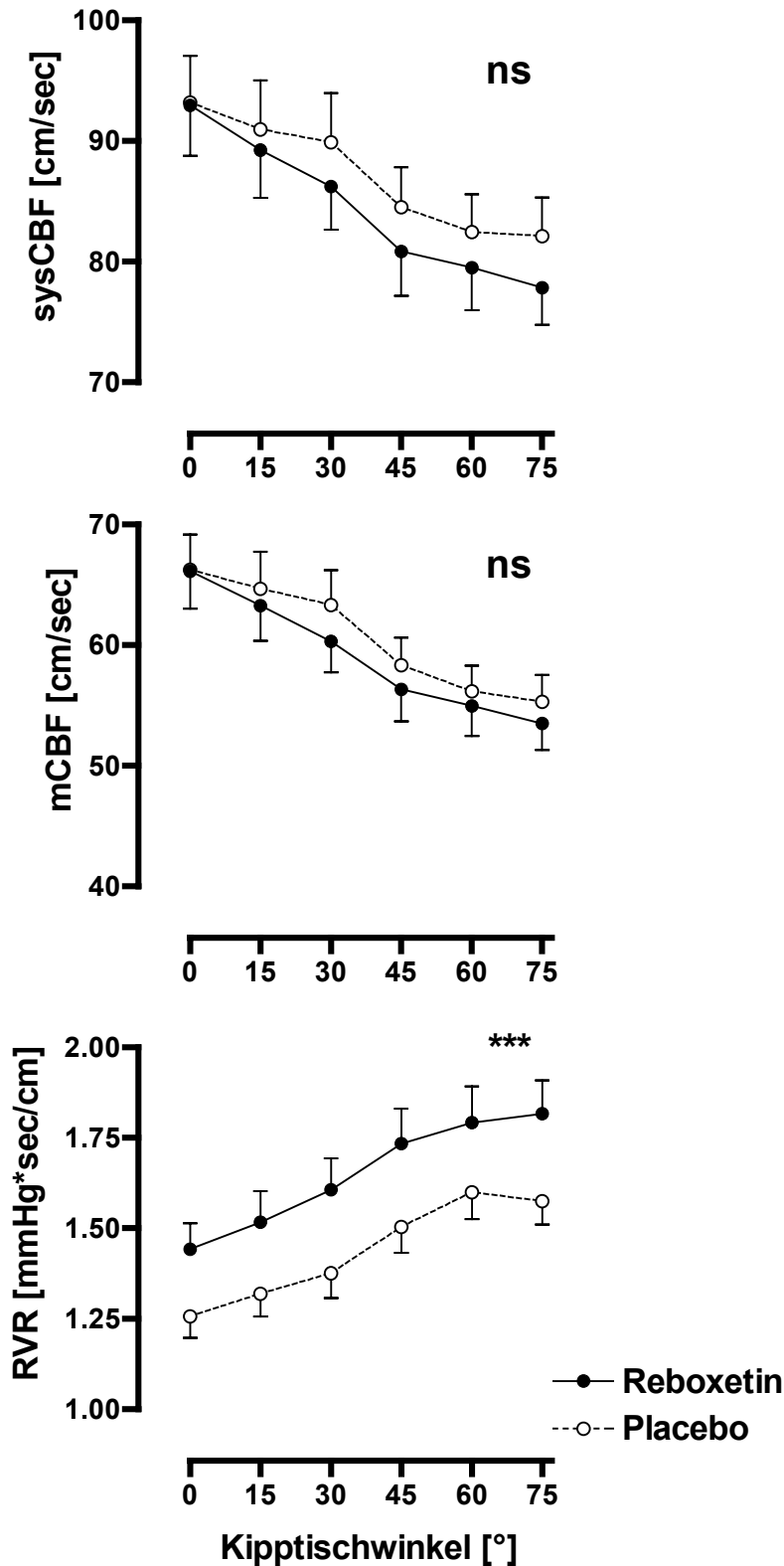


Abbildung 12. Systolische (sysCBF, oben), mittlere Blutflussgeschwindigkeit (mCBF, Mitte) und regionaler zerebraler Widerstand (RVR, unten) im Liegen (0°) und während Kipptischuntersuchung nach pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und mit Placebo. Reboxetin führte zu einer tendenziell stärkeren Abnahme der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit während der Kipptischuntersuchung. Der regionale zerebrale Widerstand wurde durch Reboxetin sowohl in Ruhe, als auch unter Orthostasebelastung erhöht ($n=22$, $***p<0.001$ (ANOVA)).

4.4 Autonome Funktionstests

Autonome Funktionstest wurden bei 24 Probanden durchgeführt (Tabelle 5). In einem Fall (Proband Nr.7) wurden die Daten nicht gespeichert, so dass nur 23 Probanden ausgewertet werden konnten. Die respiratorische Sinusarrhythmie war unter pharmakologischer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung leicht erniedrigt. Der Blutdruckabfall während Phase II des Valsalva-Manövers war unter Reboxetin deutlich verstärkt ($p < 0.001$ (Wilcoxon)), während der Blutdruck-Überschuss in Phase IV keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufwies. Unter Reboxetin war die Valsalva-Ratio erhöht, was hauptsächlich auf einen stärkeren Herzfrequenzanstieg während Phase II zurückzuführen war. Nach Einnahme von Reboxetin war der Blutdruckanstieg sowohl bei isometrischem Handgrip-Test, als auch während des Cold Pressor-Tests abgeschwächt (Abbildung 13).

Tabelle 5. Autonome Funktionstests nach pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und mit Placebo. (Δ SBD=Änderung des systolischen Blutdruckes, Δ DBD=Änderung des diastolischen Blutdruckes, HFmax=maximale Herzfrequenz, HFmin=minimale Herzfrequenz, n=24 für Placebo, n=23 für Reboxetin, (^t=gepaarter t Test, ^w=Wilcoxon))

	Parameter	Einheit	Placebo	Reboxetin		p
Sinusarrhythmie			1.5±0.1	1.4±0.1	*	0.02 ^t
Valsalva Phase II	Δ SBD	[mmHg]	-10.5 ±2.7	-33.3±4.9	***	<0.001 ^w
	HFmax	[/min]	92.5±2.8	104.7±3.0	***	<0.0001 ^t
Valsalva Phase IV	Δ DBD	[mmHg]	19.5±2.0	17.9±3.3	ns	0.39 ^w
	HFmin	[/min]	53.8±1.8	53.5±2.1	ns	0.91 ^t
Valsalva-Ratio			1.7±0.1	2.0±0.1	*	<0.05 ^w
Handgrip-Test	Δ SBD	[mmHg]	24.3±2.9	11.0±3.1	**	<0.01 ^t
	Δ DBD	[mmHg]	18.7±1.8	7.1±1.3	***	<0.001 ^w
Cold Pressor-Test	Δ SBD	[mmHg]	24.5±2.0	6.4±1.7	***	< 0.0001 ^t
	Δ DBD	[mmHg]	18.4±1.5	6.1±1.1	***	< 0.0001 ^t

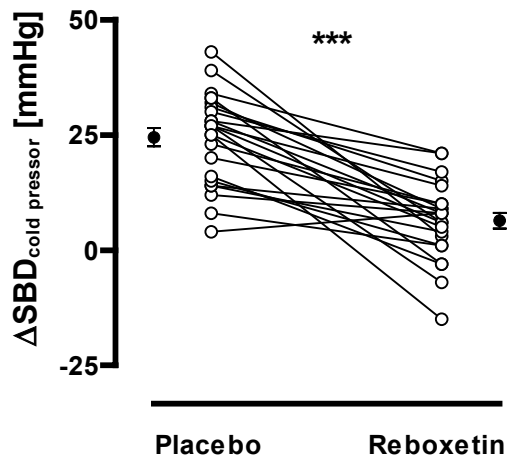


Abbildung 13. Änderung des systolischen Blutdruckes (Δ SBD) während des Cold Pressor-Test unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und unter Placebo. Reboxetin verminderte den Blutdruckanstieg hochsignifikant ($n=24$, $***p<0.001$ (gepaarter t Test), offene Kreise = individuelle Werte, schwarze Kreise = Mittelwert \pm Standardfehler).

4.5 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität

Tabelle 6 zeigt Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität, sowie Baroreflexsensitivität im Liegen. Unter pharmakologischer Hemmung des Noradrenalin-Transporters war die Herzfrequenzvariabilität niedriger. Im hochfrequenten Bereich (hf_RRi) war die Variabilität des RR-Intervalls unter Reboxetin signifikant niedriger, die niedrigfrequente Variabilität des systolischen Blutdruckes (lf_SBD) dagegen vermindert. Die Baroreflexsensitivität im Liegen wurde durch Reboxetin nicht beeinflusst (s. Tabelle 6 oben). Unter Kipptischbedingungen (Tabelle 6 unten) kam es unter Reboxetin zu einer deutlicheren Abnahme der Herzfrequenzvariabilität und zu einer stärkeren Reduktion der Baroreflexsensitivität im Vergleich mit Placebo.

Tabelle 6. Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckvariabilität und spontane Baroreflexsensitivität im Liegen (oben) und Stehen (unten) unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und unter Placebo. (rmssd= Quadratwurzel der Mittelwerte der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (RRi), pnn50= Anzahl der RRi, die mehr als 50 ms auseinander liegen, geteilt durch die Anzahl der RRi, hf_RRi= Spektrale Power der RRi im hochfrequenten Bereich (0.15–0.4 Hz), lf_RRi= Spektrale Power der RRi im niedrigfrequenten Bereich (0.04–0.15 Hz), lf/hf_RRi= Quotient aus lf_RRi und hf_RRi, hf_SBD= Spektrale Power des systolischen Blutdruckes (SBD) im hochfrequenten Bereich, lf_SBD= Spektrale Power des SBD im niedrigfrequenten Bereich, lf/hf_SBD= Quotient aus lf_SBP und hf_SBP, BRS+= Baroreflexsensitivität für ansteigende Blutdruckkrampen, BRS-= Baroreflexsensitivität für absteigende Blutdruckkrampen; n=24, (^t=gepaarter t Test, ^w=Wilcoxon))

liegend					
Parameter	Einheit	Placebo	Reboxetin		p
rmssd	[msec]	81±13	50±7	*	<0.05 ^w
pnn50	[%]	25±4	15±4	*	<0.05 ^t
hf_RRi	[msec ²]	635±114	388±94	**	<0.01 ^t
lf_RRi	[msec ²]	1072±239	1079±278	ns	0.98 ^t
lf/hf_RRi		2.3±0.4	2.9±0.3	ns	0.26 ^t
hf_SBD	[mmHg ²]	1.6±0.4	1.5±0.4	ns	0.86 ^t
lf_SBD	[mmHg ²]	9.4±1.7	3.3±0.6	**	<0.01 ^w
lf/hf_SBD		7.0±0.9	3.5±0.7	*	<0.05 ^t
BRS+	[msec/mmHg]	17±2	19±2	ns	0.46 ^t
BRS-	[msec/mmHg]	18±2	18±2	ns	0.75 ^t
stehend					
rmssd	[msec]	31±3	8±1	***	<0.0001 ^w
pnn50	[%]	5±1	0±0	***	<0.001 ^w
hf_RRi	[msec ²]	114±22	19±6	***	<0.001 ^w
lf_RRi	[msec ²]	868±189	186±100	**	<0.01 ^w
lf/hf_RRi		9.8±1.7	13.5±3.3	ns	0.12 ^w
hf_SBD	[mmHg ²]	5±1	7±2	ns	0.75 ^w
lf_SBD	[mmHg ²]	21±4	15±5	*	<0.05 ^w
lf/hf_SBD		5.0±0.8	3.5±0.6	ns	0.29 ^w
BRS+	[msec/mmHg]	6±1	2±0	***	<0.0001 ^w
BRS-	[msec/mmHg]	6±0	3±0	***	<0.0001 ^w

4.1 Pharmakologische Tests

4.1.1 Phenylephrin-Sensitivität

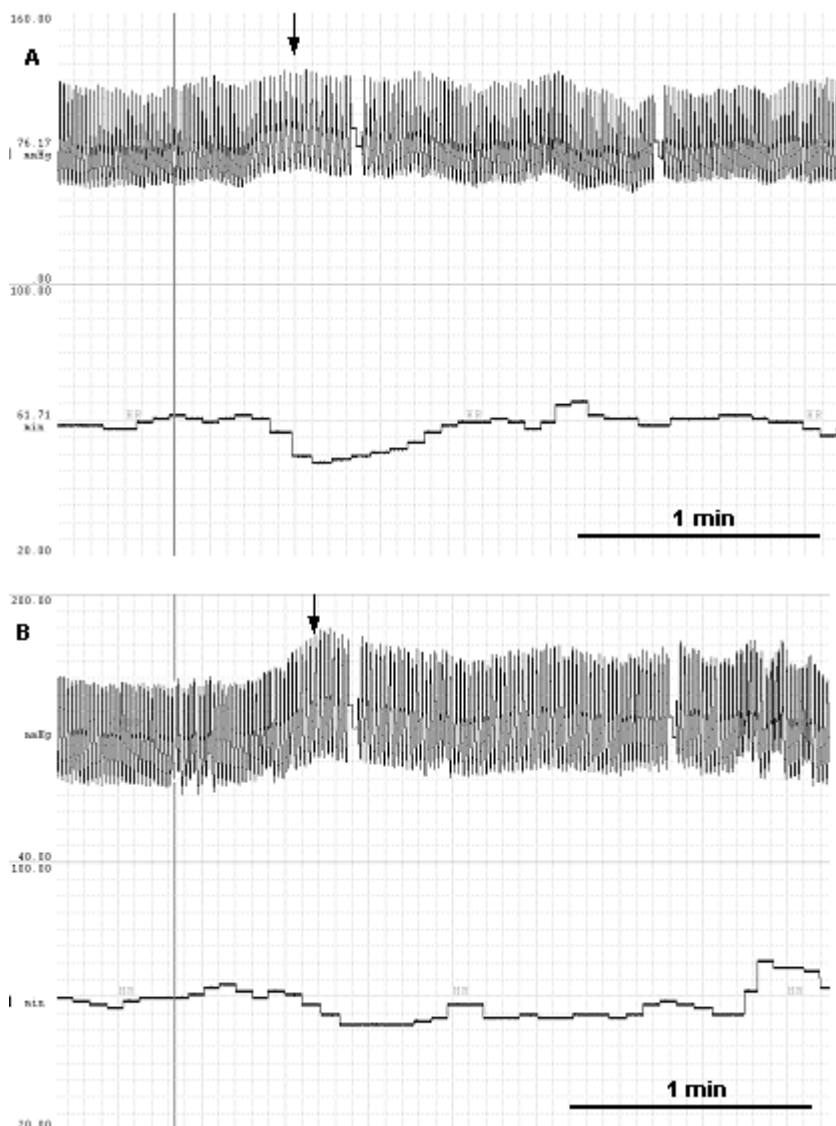


Abbildung 14. Repräsentatives Beispiel akuter Blutdruck- (obere Kurven, 1 Kästchen = 10 mmHg) und Herzfrequenzänderungen (untere Kurven, 1 Kästchen = 5 Schläge/min) nach Bolusgabe von 25 µg Phenylephrin (senkrechte Markierung) unter Placebo (A, oben) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung mit Reboxetin (B, unten) am gleichen Probanden (Nr.9). (1 horizontales Kästchen = 4 sec) Der Blutdruckanstieg beginnt ca. 20 sec nach Bolusinjektion des α -Adreno-Agonisten Phenylephrin mit einem Blutdruckgipfel nach 25 – 30 sec. Der Blutdruckeffekt hält länger als 120 sec an (rechter Bildrand). Auffallend ist der deutlich geringere Blutdruckanstieg unter Placebo, der zumindest teilweise durch eine stärkere Verminderung der Herzfrequenz erklärt werden kann.

Die Sensitivität gegenüber der blutdrucksteigernden Wirkung von Phenylephrin nahm unter pharmakologische Blockade der Noradrenalin-Wiederaufnahme zu. Zwei individuelle, repräsentative Beispiele dafür sind in den Abbildungen 14 und 15 gezeigt.

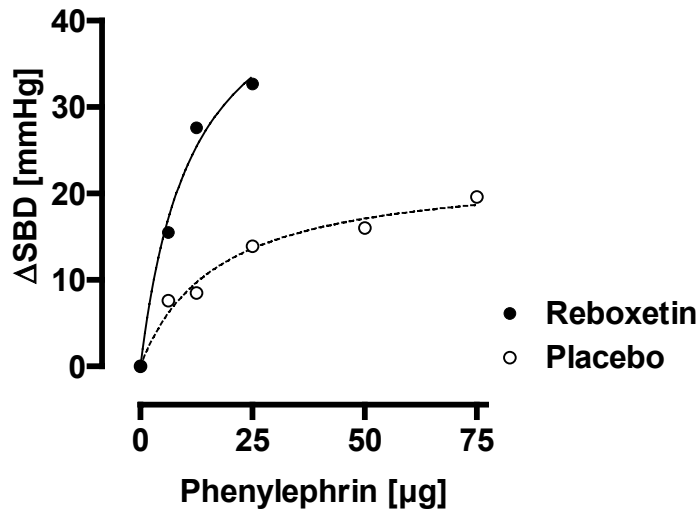


Abbildung 15. Repräsentatives Beispiel (Nr.9) des akuten systolischen Blutdruckanstieges (Δ SBD) nach steigenden Bolusdosen von Phenylephrin unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und unter Placebo. Von den nichtlinearen Regressionskurven wurden diejenigen Phenylephrindosen abgelesen, die zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes von 12.5 mmHg führten (in diesem Beispiel: 4.0 μ g unter Reboxetin, 21 μ g unter Placebo).

Unter Placebo mussten durchschnittlich $51 \pm 18 \mu$ g Phenylephrin als Bolus injiziert werden, um einen akuten systolischen Blutdruckanstieg von 12.5 mmHg zu erreichen. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung reichten $19 \pm 4 \mu$ g Phenylephrin aus, um eine identische Blutdruckantwort hervorzurufen ($p < 0.02$ (Wilcoxon, Abbildung 16)). Für die kumulativen Blutdruckeffekt war der Unterschied noch deutlicher: unter Placebo waren $38 \pm 7 \mu$ g Phenylephrin für einen Blutdruckanstieg von 500 mmHg über 120 sec nötig, unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung reichten $7 \pm 2 \mu$ g Phenylephrinaus, um den gleichen Blutdruckanstieg auszulösen ($p < 0.01$ (Wilcoxon), Abbildung 17).

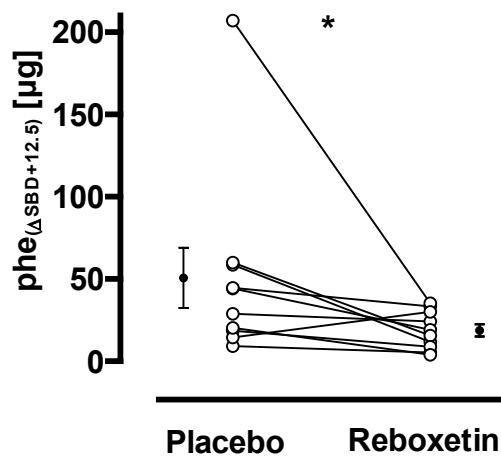


Abbildung 16. Phenylephrin-Bolusdosen, die zu einem akuten systolischen Blutdruckanstieg von 12.5 mmHg führten ($phe_{(\Delta SBD+12.5)}$). Unter Reboxetin war die akute Phenylephrin-Sensitivität deutlich vermindert (weisse Punkte= individuelle Werte, schwarze Punkte= Mittelwert±Standardfehler, n=10, p<0.02 (Wilcoxon)).

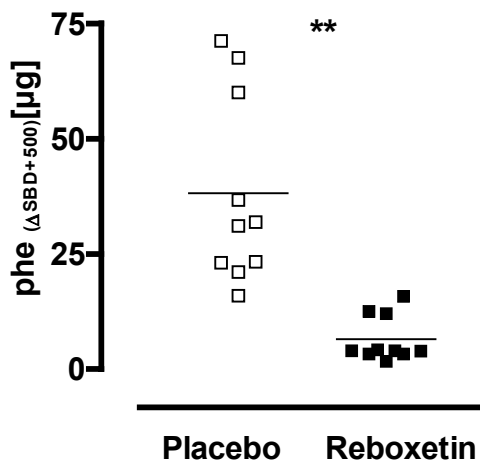


Abbildung 17. Phenylephrin-Bolusdosen, die zu einem kumulativen systolischen Blutdruckanstieg von 500 mmHg über 120 sec führten ($phe_{(\Delta SBD+500)}$). Unter Reboxetin war die kumulative Phenylephrin-Sensitivität im Vergleich zu Placebo deutlich vermindert (n=10, p<0.01 (Wilcoxon)).

4.1.1 Nitroprussid-Sensitivität

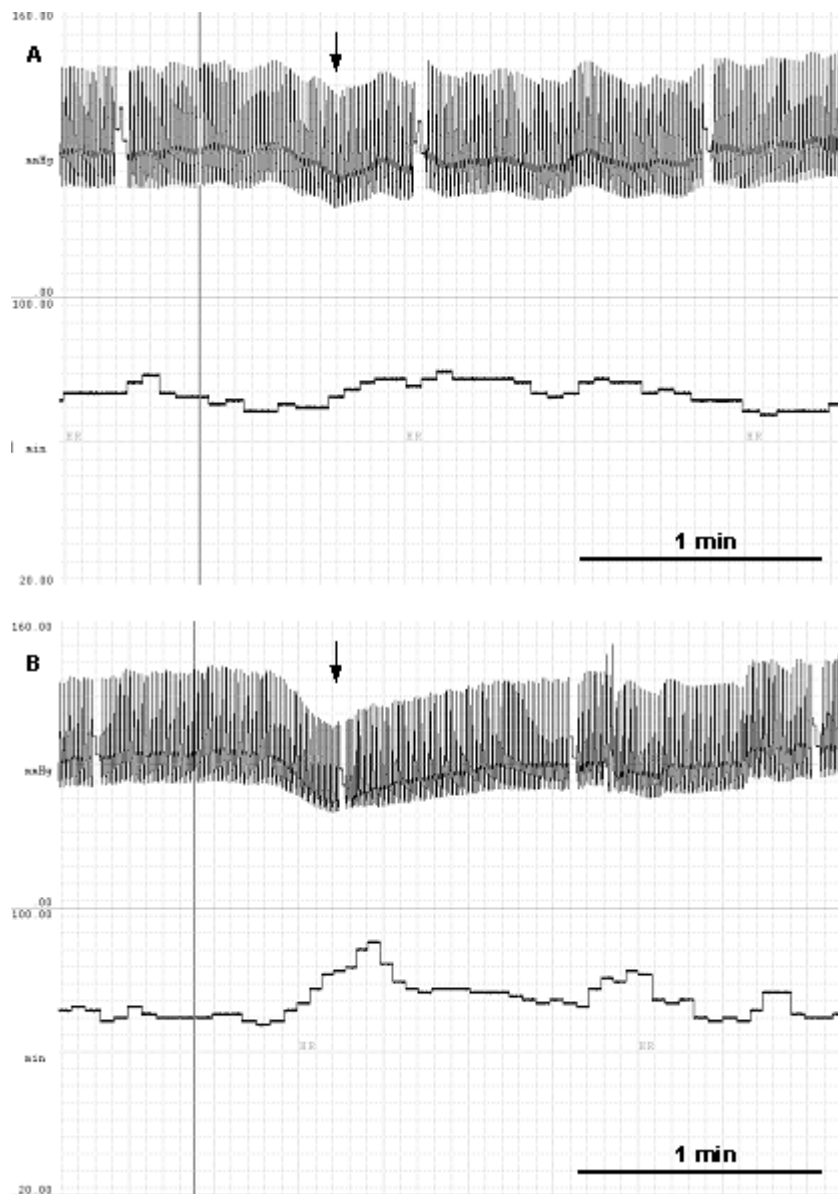


Abbildung 18. Repräsentatives Beispiel akuter Blutdruck- (obere Kurven, 1 Kästchen = 10 mmHg) und Herzfrequenzänderungen (untere Kurven, 1 Kästchen = 5 Schläge/min) nach Bolusgabe von 0.4 µg/kg KG Nitroprussid (senkrechte Markierung) unter Placebo (A, oben) und unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin (B, unten) am gleichen Probanden (Nr.3). (1 horizontales Kästchen = 4 sec) Der Blutdruckabfall beginnt ca. 20 sec nach Bolusinjektion mit einem Blutdruckminimum nach ca. 40 sec. Kompensatorisch kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz.

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war die Sensitivität gegenüber der blutdrucksenkenden Wirkung von Nitroprussid bei allen sechs getesteten Individuen erhöht. Repräsentative Beispiele sind in Abbildungen 18 und 19 gezeigt.

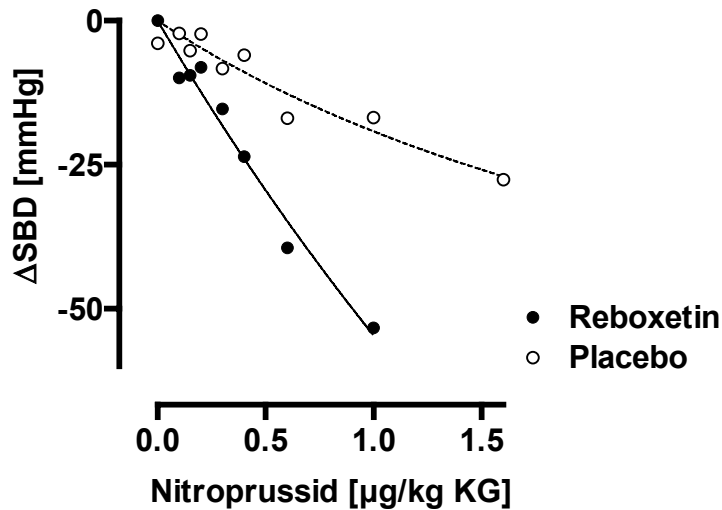


Abbildung 19. Repräsentatives Beispiel (Nr.13) des akuten systolischen Blutdruckabfalles (Δ SBD) nach steigenden Bolusdosen von Nitroprussid unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und unter Placebo. Von den nichtlinearen Regressionskurven wurden diejenigen Dosen abgelesen, die zu einem Abfall des systolischen Blutdruckes von 12.5 mmHg führten (in diesem Beispiel: 0.20 μ g/kg KG unter Reboxetin, 0.57 μ g/kg KG unter Placebo).

Die Dosis Nitroprussid, die den systolischen Blutdruck um 12.5 mmHg verminderte war unter Placebo 0.4 ± 0.1 μ g/kg KG und 0.2 ± 0.1 μ g/kg KG unter Reboxetin ($p < 0.05$ (gepaarter t Test), Abbildung 20). 0.4 μ g/kg KG Nitroprussid führte unter Placebo zu einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz von 8 ± 2 Schlägen/min, unter Reboxetin waren es 19 ± 3 Schläge/min ($p < 0.02$ (gepaarter t Test), Abbildung 21).

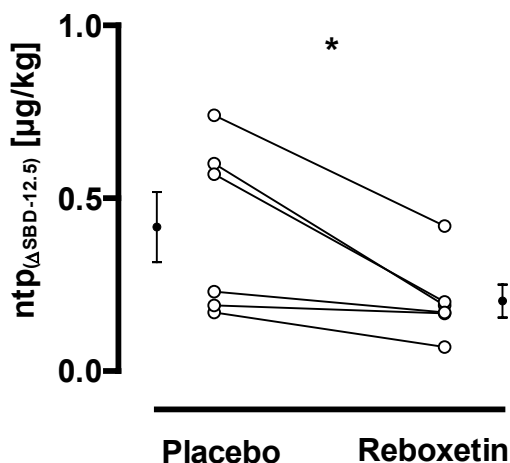


Abbildung 20. Nitroprussid-Bolusdosen, die zu einem akuten systolischen Blutdruckabfall von 12.5 mmHg führten ($ntp(\Delta$ SBD-12.5)). Unter Reboxetin war die Nitroprussid-Sensitivität deutlich verstärkt (weisse Punkte= individuelle Werte, schwarze Punkte= Mittelwert \pm Standardfehler, $n=6$, $p < 0.05$ (gepaarter t Test)).

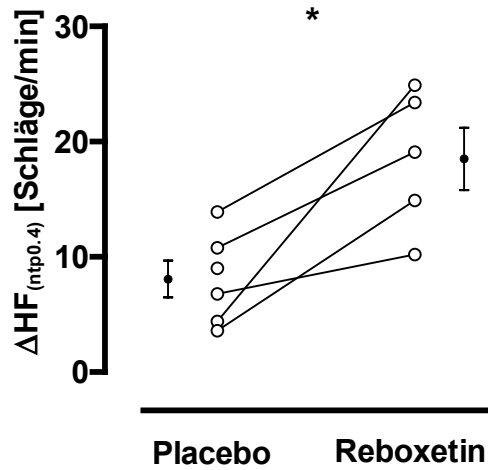


Abbildung 21. Änderung der Herzfrequenz ($\Delta HF_{(ntp0.4)}$) auf einen Nitroprussidbolus von 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und unter Placebo. Nach Einnahme von Reboxetin war der Herzfrequenzanstieg auf Nitroprussid im Vergleich mit Placebo deutlich erhöht (weisse Punkte= individuelle Werte, schwarze Punkte= Mittelwert \pm Standardfehler, n=5 (ein Proband erhielt unter Reboxetin keine entsprechende Nitroprussiddosis), $p < 0.05$ (gepaarter t Test)).

4.1.2 Isoproterenol-Sensitivität

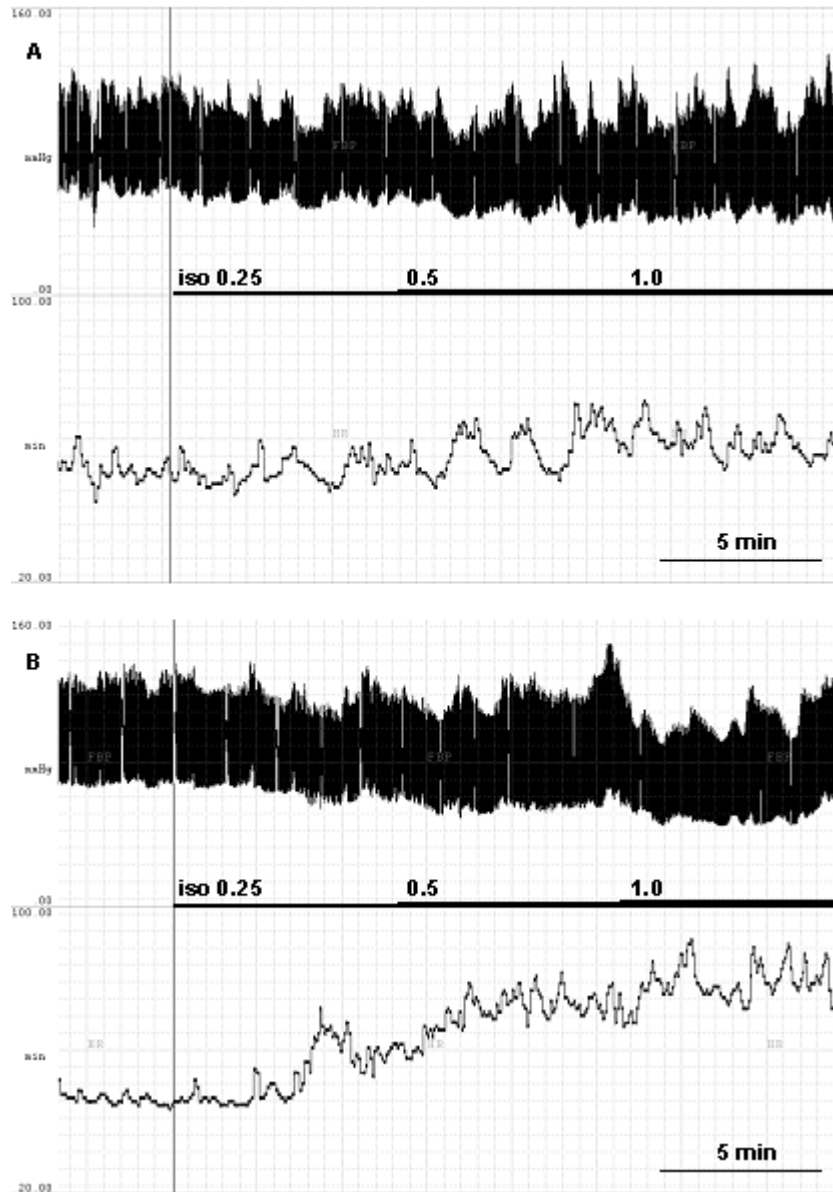


Abbildung 22. Repräsentatives Beispiel von Blutdruck- (obere Kurven, 1 Kästchen = 10 mmHg) und Herzfrequenzänderungen (untere Kurven, 1 Kästchen = 5 Schläge/min) unter steigenden Dosen von Isoproterenol (0.25, 0.5 und 1.0 µg/min) unter Placebo (A, oben) und unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin (B, unten) am gleichen Probanden (Nr.19). (1 horizontales Kästchen = 30 sec) Unter Placebo kam es zu einer geringen Blutdrucksenkung und einem leichten Anstieg der Herzfrequenz. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung mit Reboxetin waren diese Effekte deutlich ausgeprägter.

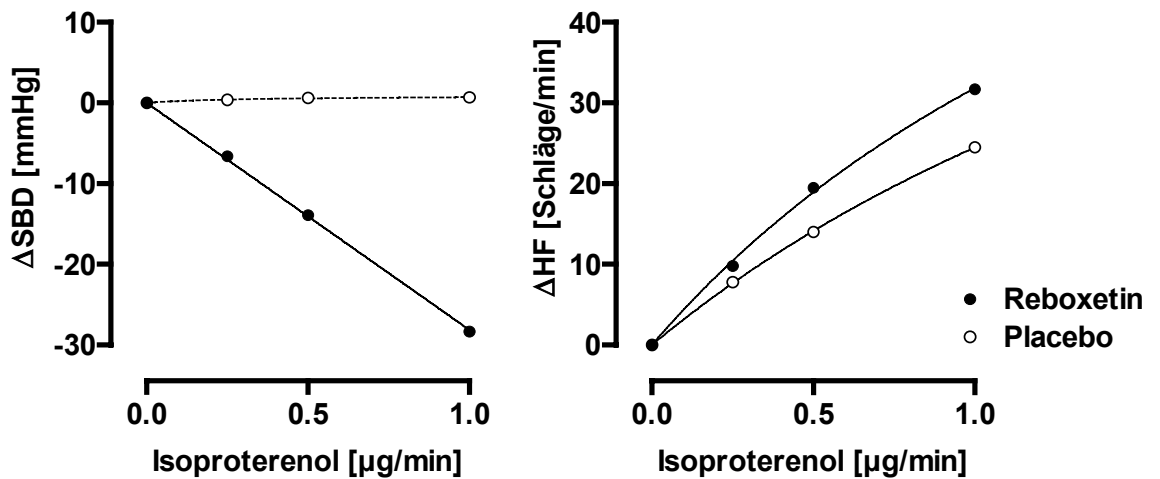


Abbildung 23. Repräsentatives Beispiel (Proband Nr.11) der Änderung des systolischen Blutdruckes (Δ SBD, links) und der Herzfrequenz (Δ HF, rechts) mit steigenden Infusionsdosen von Isoproterenol unter pharmakologischer Hemmung der Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin und unter Placebo.

Zwei repräsentative Beispiele der Effekte von Isoproterenol auf Blutdruck und Herzfrequenz unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters und unter Placebo sind in Abbildungen 22 und 23 dargestellt. Unter Placebo kam es zu keinem wesentlichen Blutdruckabfall mit steigenden Dosen von Isoproterenol. Unter Reboxetin dagegen führte Isoproterenol zu einem dosisabhängigen deutlichen Blutdruckabfall. Abbildung 24 zeigt die Änderung des systolischen Blutdruckes unter der jeweils höchsten Dosierung von Isoproterenol, die in jedem einzelnen Probanden sowohl unter Reboxetin, als auch unter Placebo gegeben wurde. Dies waren im Mittel $0.9 \pm 0.1 \mu\text{g}/\text{min}$. Ein Anstieg der Herzfrequenz um 25 Schläge/min wurde unter Placebo mit $1.3 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{min}$, unter Reboxetin schon unter $0.7 \pm 0.1 \mu\text{g}/\text{min}$ Isoproterenol erreicht ($p < 0.01$ (Wilcoxon), Abbildung 25).

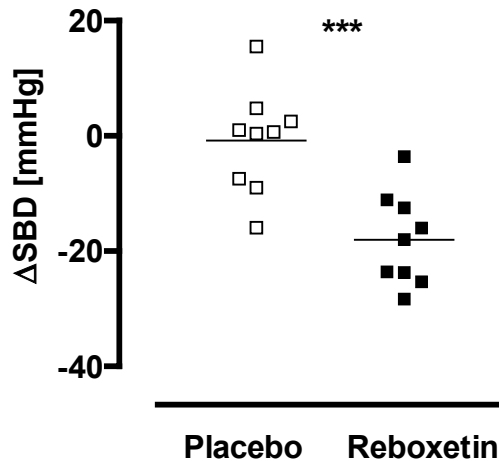


Abbildung 24. Änderungen des systolischen Blutdruckes (dSBD) nach der höchsten Dosis Isoproterenol, die sowohl unter pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin, als auch unter Placebo gegeben wurde ($0.9 \pm 0.1 \mu\text{g}/\text{min}$). Reboxetin führte zu einem Blutdruckabfall, der unter Placebo nicht auftrat. ($n=9$, $p < 0.001$ (gepaarter t Test)).

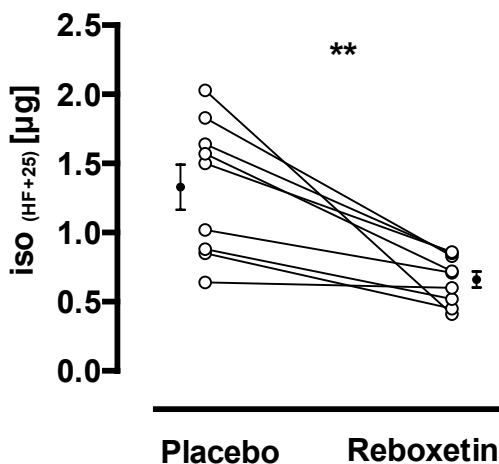


Abbildung 25. Individuelle Daten derjenigen Isoproterenoldosis, die zu einem Herzfrequenzanstieg von 25 Schlägen/min ($\text{iso}(\text{HR}+25)$) führte. Unter Reboxetin reichte in allen getesteten Probanden eine niedrigere Dosierung aus, um diesen Effekt hervorzurufen (weisse Punkte= individuelle Werte, schwarze Punkte= Mittelwert \pm Standardfehler, $n=9$, $p < 0.01$ (Wilcoxon)).

4.2 Plasmakatecholamine

Plasmakatecholamine im Liegen und am Ende der Kipptischuntersuchung sind in Tabelle 7 dargestellt. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verminderte die venösen Plasmakonzentrationen von Noradrenalin und Dihydroxyphenylglycol (DHPG) in Ruhe ($p < 0.05$ für Noradrenalin, $p < 0.01$ für DHPG (beide Wilcoxon)). Der Quotient aus DHPG und Noradrenalin war nach Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung tendenziell niedriger (ns). Im Liegen lagen die Adrenalinkonzentrationen in einigen Fällen unter der Nachweisgrenze. Ein Unterschied zwischen

Placebo- und Reboxetingruppe bestand dabei nicht (n=7 für Placebo, n=13 für Reboxetin, ns). Am Ende der Kipptischuntersuchung waren die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin, DHPG und Adrenalin höher als im Liegen. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verminderte den Anstieg von DHPG und Adrenalin im Stehen und verstärkte den Anstieg von Noradrenalin (s. Tabelle 7 und Abbildungen 26 und 27). Die Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme hatte keinen Effekt auf die DOPA-Plasmakonzentrationen im Liegen oder während der Kipptischuntersuchung.

Tabelle 7. Plasmakatecholamine im Liegen und am Ende der Kipptischuntersuchung unter Placebo und nach selektiver Blockade des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin. (DHPG=Dihydroxyphenylglycol, DOPA=Dihydroxyphenylalanin, n=14, #= n=7, §= n=13, ^t=gepaarter t Test, ^W=Wilcoxon)

Parameter	Einheit	liegend			stehend		
		Placebo	Reboxetin	p	Placebo	Reboxetin	p
DHPG	[pg/ml]	987±68	636±27	** <0.01 ^W	1105±74	717±36	** <0.01 ^W
Noradrenalin	[pg/ml]	276±39	201±17	* <0.05 ^W	385±34	514±32	** <0.01 ^t
DHPG/Noradrenalin		4.3±0.5	3.4±0.3	ns	3.3±0.4	1.5±0.1	*** <0.001 ^W
Adrenalin	[pg/ml]	13±5 [#]	15±2 [#]	ns	117±22	51±12 [§]	* <0.05 ^W
DOPA	[pg/ml]	1534±117	1494±89	ns	1434±103	1504±95	ns

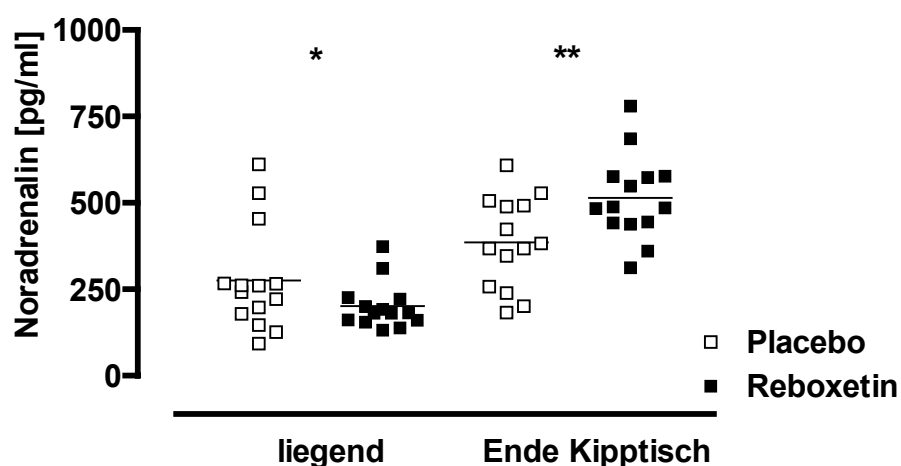


Abbildung 26. Noradrenalin-Plasmakonzentrationen im Liegen und am Ende der Kipptischuntersuchung nach Placebo und nach selektiver Hemmung des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin (n=14, * p<0.05 (Wilcoxon), ** p<0.01 (gepaarter t Test)).

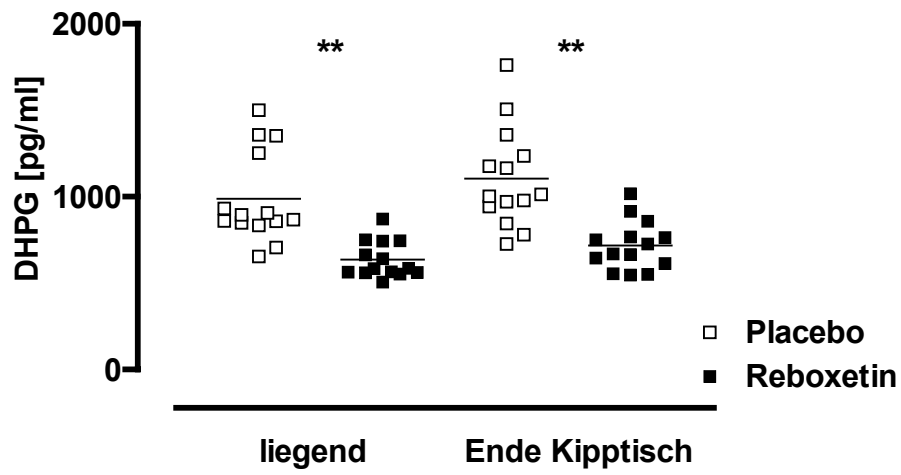


Abbildung 27. DHPG-Plasmakonzentrationen unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung mit Reboxetin im Liegen und am Ende der Kipptischuntersuchung. (n=14, **p<0.01 (Wilcoxon))

5 Diskussion

Hintergrund dieser Untersuchung sind Arbeiten, die eine funktionelle Mutation des Noradrenalin-Transporters bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz nachgewiesen haben.⁽³¹⁾ In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese untersucht, dass auch die akute pharmakologische Blockade des Noradrenalin-Transporters zu hämodynamischen Veränderungen wie bei Orthostatischer Intoleranz führt. Dafür nahmen gesunde Probanden in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Crossover-Studie kurzzeitig den selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin ein.

Unter Placebo stieg die Herzfrequenz während der Kipptischuntersuchung nur mässig an und die Mehrzahl der geklagten Symptome waren mit einem gleichzeitigen Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz – entsprechend einer neurokardiogenen, vasovagalen Präsynkope – verbunden. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zeigten alle Probanden einen überschüssigen Herzfrequenzanstieg im Stehen. Während der Kipptischuntersuchung unter Reboxetin klagte die Mehrzahl der Probanden über hyperadrenerge Symptome, obwohl ein objektiver Blutdruckabfall nur selten auftrat (s. Tabellen 4a und 4b). Symptomatik und Hämodynamik nach pharmakologischer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung entsprechen damit den definitorischen Kriterien⁽⁸⁸⁾ der Orthostatischen Intoleranz.

Die vorliegende Untersuchung ist die erste systematische Studie zu den Effekten kurzzeitiger selektiver pharmakologischer Blockade des Noradrenalin-Transporter auf die Hämodynamik im Stehen. In den meisten früheren Studien zur Pharmakodynamik von Reboxetin und seiner Wirksamkeit in der Behandlung der endogenen Depression wurden hämodynamische Parameter nur im Liegen bestimmt.^(71;89;90) Die Effekte von Reboxetin auf die Hämodynamik im Stehen sind bislang nur in zwei Studien untersucht worden.^(71;72) In der einen Studie wurden die Einflüsse von Reboxetin und Desipramin auf die Hämodynamik und verschiedene autonome Funktionen, wie Speichelproduktion und Pupillenreflex, verglichen.⁽⁷²⁾ Die Autoren fanden eine erhöhte Herzfrequenz im Stehen nach Einzeldosen beider Antidepressiva verglichen mit Ausgangswerten vor Medikamenteneinnahme. Allerdings wurde die Pulsfrequenz lediglich manuell gemessen, was zu möglichen Fehlern geführt haben könnte. In der zweiten Arbeit war die maximale Herzfrequenz im Stehen nach einer Einzeldosis von 4 mg Reboxetin erhöht (103 ± 21 Schlägen/min verglichen mit

83±10 Schlägen/min unter Placebo).⁽⁷¹⁾ Vergleichbare Werte wurden in unserer Untersuchung bereits nach zwei min bei einem Kipptischwinkel von 45° erreicht, was mit der höheren Dosierung des Reboxetin und der vermutlich längeren Dauer der orthostatischen Belastung erklärt werden kann. In beiden Arbeiten^(71;72) bleibt unklar, wie lange die Versuchspersonen gestanden haben, bevor Blutdruck und Puls erfasst wurden.

In anderen früheren Studien wurden trizyklische Antidepressiva wie Desipramin oder Imipramin verwendet, um die Effekte einer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf den Kreislauf zu untersuchen. Trizyklische Antidepressiva sind - im Gegensatz zu Reboxetin – nicht selektiv und blockieren eine Vielzahl, für die autonome Regulation wichtige, Rezeptoren.⁽⁹¹⁾ Beide genannten Substanzen erhöhen die Herzfrequenz im Stehen bei Gesunden.^(67;92) Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen schliessen, dass die orthostatische Tachykardie unter trizyklischen Antidepressiva durch die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verursacht ist und nicht durch eine Wirkung an anderen Rezeptoren.

Es wird allgemein angenommen, dass Idiopathische Orthostatische Intoleranz keine klinische Entität darstellt, sondern eine heterogene Erkrankung ist, bei der den einzelnen Erkrankungsfällen verschiedene pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen können.^(6;93) Ein weiteres Problem klinischer Studien zur Orthostatischen Intoleranz besteht in unterschiedlichen Definitionen und zahlreichen Synonymen, sowie Überlappung mit anderen Syndromen (s. Tabelle 1).^(4;6) Heterogenität, unterschiedliche Definitionen und kleine Patientenzahlen erklären möglicherweise die teilweise widersprüchlichen Befunde, die von verschiedenen Gruppen bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz beschrieben worden sind. Es muss davon ausgegangen werden, dass eine Dysfunktion des Noradrenalin-Transporters nur in einem kleinen Teil der Patienten eine Rolle spielt.⁽³¹⁾ Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass alle von uns beobachteten Veränderungen auch in allen Patienten gefunden werden können. Trotzdem gibt es einige Übereinstimmungen unserer Beobachtungen mit Ergebnissen klinischer Studien bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz.

Blutdruck und Herzfrequenz im Liegen und während Orthostase. Selektive pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters führte bei unseren Probanden zu Änderungen in der Regulation des Gefässtonus. Sowohl Blutdruck, als auch Herzfrequenz im Liegen waren nach Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung erhöht, der periphere Widerstand zeigte lediglich eine

Tendenz zu höheren Werten unter Reboxetin. Studien an Patienten mit Orthostatischer Intoleranz fanden ebenfalls eine Steigerung von Ruheblutdruck^(89;94) und Ruheherzfrequenz⁽³¹⁾ im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die einfachste Erklärung für die Zunahme von Blutdruck und Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ist eine höhere synaptische Noradrenalin-Konzentration im peripheren autonomen Nervensystem. Die von uns gemessene, niedrigere Noradrenalin-Plasmakonzentration in Ruhe steht dazu im Widerspruch. Allerdings muss bemerkt werden, dass der Beitrag des Noradrenalin-Transporters zum Spillover in verschiedenen Körperregionen variiert.⁽⁴⁸⁾ Es ist daher wahrscheinlich, dass auch dessen Inhibition unterschiedlich starke Effekte in verschiedenen Geweben hervorruft. Somit könnte eine geringe Zunahme des Gefäßtonus und der damit verbundenen Anstieg des Noradrenalins durch einen verminderten Noradrenalin-Spillover in einem anderen Organsystem verdeckt werden. Mit der in der vorgestellten Arbeit verwendeten Methode kann der Beitrag einzelner Organe zur Noradrenalin-Konzentration im Plasma nicht differenziert werden kann.

Noch deutlicher als im Liegen, führt die Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme zu Unterschieden in der hämodynamischen Anpassung an die aufrechte Lage. Der Übergang vom Liegen zum Stehen ist gekennzeichnet von Flüssigkeitsverschiebungen in die untere Körperhälfte. Der hydrostatische Gradient muss durch Kreislaufanpassungen kompensiert werden, um eine ausreichende Perfusion der Organe zu gewährleisten. Akute Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung beeinflusste die Änderung des thorakalen Blutvolumens im Verlauf der Kipptischuntersuchung nicht. Ein wesentlicher Unterschied im venösen Pooling in den abhängigen Partien oder eine vermehrte Extravasion von Flüssigkeit scheint daher unter Hemmung des Noradrenalin-Transporters nicht aufzutreten. Unter Placebo wurde die Abnahme des zentralen Blutvolumens im Stehen hauptsächlich über einen Anstieg des totalen peripheren Widerstandes kompensiert. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung wurde der Blutdruck im Stehen im Wesentlichen über einen Anstieg der Herzfrequenz und einen geringeren Abfall des Herzzeitvolumens aufrechterhalten, während der Anstieg des peripheren Widerstandes - bei gleichen Ausgangswerten in Ruhe - deutlich vermindert war. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer, die bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz ebenfalls eine verminderte Zunahme des Widerstandes fanden.⁽⁹⁵⁾ Dieser Effekt ist mit einer erhöhten synaptischen Konzentration von Noradrenalin unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung nicht erklärbar.

Bei Gesunden führt die unspezifische Hemmung des Noradrenalin-Transporters mit Desipramin zu einer Reduktion des Noradrenalin-Spillovers im Unterarm.⁽⁴⁸⁾ Unter alleiniger peripherer Blockade des Noradrenalin-Transporters würde man primär eher eine Zunahme des Gefässtonus sowie einen erhöhten lokalen Spillover aufgrund einer höheren Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt erwarten. Entweder kommt es also zu unterschiedlicher Vasokonstriktion in verschiedenen Gefässprovinzen oder der Gefässtonus nimmt in Folge einer zentrale Hemmung des Sympthotonus ab. In der Tat vermindert die akute Hemmung des Noradrenalin-Transporters den Sympthikotonus über einen zentralen Mechanismus.⁽⁹⁶⁾ Diese zentrale Wirkung scheint zumindest im Hinblick auf den Gefässtonus im Stehen zu überwiegen. Für eine weitere Abklärung der physiologischen Grundlagen sind Versuche geplant, in denen die sympathische Nervenaktivität direkt neurographisch gemessen wird.

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahme ist die Aufrechterhaltung eines für die Organperfusion ausreichenden Perfusionsdruckes im Stehen insbesondere von einer überproportionalen Zunahme der Herzfrequenz abhängig. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass das Herz im besonderen Mass von der Funktion des Noradrenalin-Transporters abhängig ist.^(48;65;97) Dies könnte an anatomischen Unterschieden des Synapsenspaltes liegen.⁽⁴⁸⁾ Eine alternative Erklärung könnte ein Ungleichgewicht in der sympathischen Aktivierung des Herzen und der Gefässe sein.⁽⁴⁸⁾ Ein solcher Zustand ist bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz beschrieben worden.^(24;95) Schliesslich könnte auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber des chronotropen Effektes β -adrenerger Agonisten für die orthostatische Tachykardie bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz verantwortlich sein. Dafür spricht, dass die Hemmung des Noradrenalin-Transporters zu einem stärkeren chronotropen Effekt von Isoproterenol bei unseren Probanden führte. Der Mechanismus der durch Isoproterenol induzierten Tachykardie ist komplex und beinhaltet direkte Aktivierung kardialer β_1 -Adrenorezeptoren und β_2 -rezeptorvermittelte Noradrenalin-Freisetzung aus postganglionären adrenergen Neuronen.⁽⁹⁸⁾ Dieser zweite Effekt könnte durch Hemmung des Noradrenalin-Transporters verstärkt werden. Daneben gibt es noch eine, die β_2 -vermittelte Vasodilatation kompensierende, baroreflex-vermittelte Komponente in der Tachykardie unter Isoproterenol.^(77;99;100) Da in unserer Untersuchung die Baroreflexsensitivität in Ruhe unverändert und im Stehen vermindert war, scheint der letztgenannte Mechanismus unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung keine entscheidende Rolle zu spielen.

Autonome Funktionstests. Der Blutdruckeffekt, sowohl von Cold Pressor-, als auch Handgrip-Test wird allgemein auf eine erhöhte, sympathisch vermittelte, Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße erklärt.⁽⁷⁶⁾ In unseren Versuchen war der Blutdruckanstieg auf Handgrip- und Cold Pressor-Test unter pharmakologischer Hemmung des Noradrenalin-Transporters deutlich vermindert, was mit einem verminderten Sympathikotonus oder dessen verzögerten oder abgeschwächten Aktivierung vereinbar ist. Das Valsalva-Manöver ist eine einfache Untersuchung, um die akute Kreislaufregulation auf Blutdruckschwankungen zu testen. Phase II des Valsalva-Manövers ist gekennzeichnet durch einen Blutdruckabfall, der durch den, bei erhöhtem Thoraxdruck verminderten, venösen Rückstrom und ein abnehmendes Herzzeitvolumen erklärt wird. Dieser Blutdruckabfall wird begrenzt durch sympathische vermittelte Vasokonstriktion und eine Zunahme der Herzfrequenz. In Phase IV kommt es zum überschüssigen Blutdruckanstieg aufgrund des – bei jetzt wieder normalem Thoraxdruck – erhöhten Schlagvolumens und Herzzeitvolumens. Daneben trägt auch der aus Phase II fortbestehende, erhöhte sympathische Gefässtonus zum Blutdruckanstieg in Phase IV bei.⁽⁷⁶⁾ In unseren Experimenten war der Blutdruckabfall während Phase II des Valsalva-Manövers unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung deutlich gesteigert, was als Hinweis auf eine insuffiziente Vasokonstriktion infolge geringerer sympathischer Aktivierung gewertet werden kann. In Phase IV war der Blutdruckanstieg in beiden Gruppen gleich, der Herzfrequenzanstieg dagegen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung deutlich erhöht. Es scheint also, als ob die Kreislaufregulation unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in besonderem Masse von der Herzfrequenz abhängt. Der unveränderte Blutdruckanstieg in Phase IV trotz des deutlich stärkeren Blutdruckabfalles in Phase II vorher ist ein weiteres Indiz für eine eingeschränkte Aktivierung des sympathischen Gefässtonus unter Noradrenalin-Wiederaufnahme. In einigen Studien wurden gleichartige Befunde bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz beschrieben.^(6;26;89) Der stärkere Blutdruckabfall in Phase II wurde einem verminderten venösen Gefässtonus bei geringerer α -adrenerger sympathischer Funktion zugeschrieben.⁽²⁶⁾

Pharmakologische Tests. Mehrere frühere Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität von Patienten mit Orthostatischer Intoleranz gegenüber systemischen Dosen von adrenergen Agonisten verstärkt ist. Besonders gut belegt ist dies für den unspezifischen β -adrenergen Agonisten Isoproterenol.^(6;9;29;101) Aber auch für den α -adrenergen Agonisten Phenylephrin sowie

für das rezeptorunabhängig vasodilatierende Nitroprussid liegen Hinweise vor, dass Patienten mit Orthostatischer Intoleranz möglicherweise eine erhöhte Sensitivität aufweisen.⁽⁶⁾ In der vorliegenden Untersuchung war die Sensitivität gegenüber aller drei Pharmaka nach pharmakologischer Hemmung des Noradrenalin-Transporters ebenfalls erhöht. Unabhängig davon, ob das verwendete Pharmakon einen Blutdruckanstieg (Phenylephrin und Isoproterenol) oder –abfall (Nitroprussid) verursacht, ist unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung diese Wirkung deutlich verstärkt. Diese Unspezifität spricht gegen eine veränderte Rezeptorsensitivität, sondern eher für eine beeinträchtigte autonome Kontrolle des Gefäßtonus oder die Beeinflussung der gegenregulatorischen Mechanismen.

Zerebraler Blutfluss. Bei einem Teil der Patienten mit Orthostatischer Intoleranz findet sich eine paradoxe Abnahme der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit bei fehlendem Blutdruckabfall im Stehen.^(23;89) Dies könnte eine Ursache für die orthostatischen Symptome bei diesen Patienten sein. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung nahm die Blutflussgeschwindigkeit in der mittleren A. cerebri im Stehen tendenziell stärker ab als unter Placebo. Der regionale zerebrale Widerstand war unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung erhöht. Ob dies durch einen erhöhte, sympathisch vermittelte zerebrale Vasokonstriktion oder eine verstärkte lokale Wirkung des Noradrenalins verursacht wird, kann mit den von uns durchgeführten Experimenten nicht geklärt werden. Unter Reboxetin war die Atemfrequenz in Ruhe und während der Kipptischuntersuchung leicht erhöht, so dass auch eine hyperventilationsbedingte Alkalose als Ursache der zerebralen Vasokonstriktion⁽²³⁾ nicht ausgeschlossen werden kann.

Herzfrequenzvariabilität. Der Einfluss von Reboxetin auf die Herzfrequenzvariabilität ist bislang nicht eingehend untersucht worden. In einer kleinen Studie mit acht gesunden Probanden wurde eine Reduktion der hochfrequenten Modulation des RR-Intervalles (hf_RRi) nach einer Einmaldosis von 4 mg Reboxetin beobachtet.⁽⁹⁰⁾ In unseren Experimenten konnten wir diese Beobachtung bestätigen. hf_RRi ist ein Ausdruck der Herzfrequenzvariabilität im Frequenzbereich der Atmung und reflektiert damit im Wesentlichen die Respiratorische Arrhythmie⁽¹⁰²⁾, die in der vorliegenden Untersuchung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ebenfalls erniedrigt war. Weil die Reaktionszeit des parasympathischen Nervensystems deutlich kürzer als die des sympathischen Systems ist, werden die Respiratorische Sinusarrhythmie und hf_RRi hauptsächlich durch parasympathische Nervenaktivität bedingt, während langsamere Modulationen der Herzfrequenz

(lf_RRi) die sympathischen Einflüsse auf die Herzfrequenz widerspiegeln.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾ Der Quotient aus lf_RRi und hf_RRi kann mit Einschränkungen⁽¹⁰⁵⁾ als Mass für das Gleichgewicht zwischen sympathischer und parasympathischer Einflüsse auf das Herz verwendet werden.⁽⁸¹⁾ Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ist dieser Quotient in Ruhe und im Stehen tendenziell erhöht. Dies kann als eine Verschiebung der kardialen autonomen Balance in Richtung eines höheren sympathischen Einflusses interpretiert werden, und könnte eine Erklärung für das seltenere Auftreten vasovagaler Reaktionen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung sein.

Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität. Die Blutdruckvariabilität im niedrigfrequenten Bereich (lf_SBD) ist ein indirektes Mass für die sympathische Modulation des Gefäßtonus.^(106;107) Die insbesondere in Ruhe verminderte lf_SBD unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kann als verminderter sympathischer Gefäßtonus interpretiert werden, einem möglicherweise zentralen Effekt. Die unterschiedlichen Effekte der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf kardialen und vaskulären Sympathotonus erscheinen zunächst widersprüchlich. Andererseits reagiert das autonome Nervensystem aber nicht notwendigerweise als Ganzes, sondern ist in der Lage, unterschiedliche Organe in fein abgestufter Weise zu beeinflussen.^(48;65;105) Daneben scheinen anatomische Besonderheiten der Synapsen in verschiedenen Organen⁽⁴⁸⁾ und funktionelle Unterschiede^(65;97) die lokal unterschiedliche Wirkung akuter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung mitzubedingen.

Die spontane Baroreflexsensitivität in Ruhe wurde durch die pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters nicht beeinflusst, unter Kipptischbedingungen kam es zu einer deutlichen Abnahme der Baroreflexsensitivität. Einige Studien haben bei Patienten mit neurokardiogenen Synkopen eine verminderte Baroreflexsensitivität gefunden, so dass vermutet wurde, dass dies zur Pathogenese beitragen könnte.⁽³⁷⁾ Das in der vorliegenden Arbeit seltenere Auftreten vasovagaler Reaktionen steht dazu im Widerspruch, andererseits war der Einfluss akuter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf den Baroreflex nur im Stehen nachweisbar und könnte ein sekundärer Effekt der ausgeprägten Tachykardie unter maximaler sympathischer Aktivierung des Herzens sein.

Vasovagale Reaktionen. In der vorliegenden Arbeit musste die Kipptischuntersuchung unter Placebo - trotz leerer Anamnese für Synkopen – in der Mehrzahl der Fälle aufgrund eines gleichzeitigen Abfalls von Blutdruck und Herzfrequenz vorzeitig abgebrochen werden. Diese hohe

Anzahl von vasovagalen Reaktionen während der Kipptischuntersuchung unter Placebo ist überraschend. In der Literatur wird die Spezifität der diagnostischen Kipptischuntersuchung zwischen 80 und 90 % angegeben.⁽³⁶⁾ Dabei variieren die verwendeten Kipptisch-Protokolle in Hinblick auf Dauer und Kipptischwinkel beträchtlich. Es ist anzunehmen, dass mit zunehmendem Kipptischwinkel und Dauer der Untersuchung die Anzahl der positiven Befunde steigt. Die Noradrenalin-Wiederaufnahme scheint in den pathophysiologischen Abläufen der vasovagalen Dysregulation eine Rolle zu spielen, denn Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verminderte das Risiko für vasovagale Reaktionen während der Kipptischuntersuchung in unserer Untersuchung beträchtlich. Dieses Ergebnis könnte wichtige Auswirkungen sowohl für das Verständnis der Pathogenese vasovagaler Synkopen, als auch deren Behandlung haben. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass erhöhte synaptische Noradrenalin-Konzentrationen möglicherweise vasovagale Synkopen verhindern können. In einer kleinen Studie konnte die Gabe des ebenfalls die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmenden D-Amphetamin schwere vasodepressorische Synkopen verhindern.⁽¹⁰⁸⁾ In einer anderen Studie wurde die Wirkung sympathischer Aktivierung und Deaktivierung bei Patienten mit wiederholten vasovagalen Synkopen untersucht.⁽⁴¹⁾ Dabei verhinderte sympathische Stimulierung mittels Yohimbin vasovagale Reaktionen, während zentrale Sympathoinhibition mit Clonidin die Synkopenneigung verstärkte. Diese Ergebnisse sprechen gegen die „ventrikuläre Hypothese“, die die Aktivierung ventrikulärer Dehnungsrezeptoren infolge eines exzessiven Sympathikotonus postuliert. In unserer Untersuchung traten vasovagale Reaktionen unter der durch Hemmung des Noradrenalin-Transporters verursachten Tachykardie seltener auf. Ob allein die höhere Herzfrequenz eine spätere Bradykardie verhindert ist fraglich. Studiendaten bei Patienten mit vasovagaler Synkope sind in dieser Hinsicht nicht eindeutig. In einer Untersuchung⁽⁴⁷⁾, bei der die Kipptischuntersuchung mit Unterdruck im Bereich der unteren Körperhälfte kombiniert wurde, war das spätere Auftreten einer vasovagalen Reaktion mit einem geringeren Herzfrequenzanstieg zuvor assoziiert. Eine andere Studie⁽¹⁰⁹⁾ ergab gegenteilige Ergebnisse: Patienten mit einem geringen Anstieg der Herzfrequenz in den ersten Minuten der Kipptischuntersuchung hatten ein geringeres Risiko für vasovagale Reaktionen im späteren Verlauf der Untersuchung. Ein methodisches Problem der letztgenannten Untersuchung ist der Umstand, dass einige Patienten wegen Herzfrequenzabfällen in den ersten Minuten von der Analyse ausgeschlossen wurden. Weitere Unterschiede zwischen den Studien liegen in den eingeschlossenen Personengruppen und im Kipptischprotokoll. Als

weiterer möglicher Pathomechanismus der neurokardiogenen Synkopen wird ein exzessives venöses Pooling in der unteren Körperhälfte im Stehen diskutiert.^(37;110;111) Die Änderungen der Thoraximpedanz als Ausdruck von Flüssigkeitsverschiebungen waren zwar in der hier vorgestellten Studie in beiden Versuchsgruppen gleich. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen^(110;111) ergab die Subgruppenanalyse aber eine stärkere Zunahme der Thoraximpedanz bei denjenigen Probanden, die eine vasovagale Dysregulation erlitten (Abbildung 10). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zeigte diese Untergruppe von Probanden eine gegenüber der Placebountersuchung verminderte Zunahme der Thoraximpedanz. Die Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme hat demnach zwar keine generellen Einflüsse auf Flüssigkeitsverlagerungen im Stehen, kann aber möglicherweise pathologische, übermässige Flüssigkeitsverschiebungen dämpfen.

Zentrale vs. periphere Effekte. Akute Hemmung des Noradrenalin-Transporters mit Desipramin vermindert die sympathische Nervenaktivität und den Noradrenalin-Spillover aus sympathischen Synapsen.^(65;96;112) In der vorliegenden Untersuchung wurde die sympathische Nervenaktivität nicht direkt bestimmt. Die niedrigeren Noradrenalinwerte im Liegen, die geringeren Blutdruckanstiege unter sympathischer Stimulation (Handgrip und Cold Pressor Test), der verstärkte Blutdruckabfall in Phase II und der unveränderte Blutdruckanstieg in Phase IV des Valsalva-Manövers sprechen für eine solche zentrale sympatholytische Wirkung des Reboxetin. Auch die Abnahme der niedrigfrequenten Variabilität des systolischen Blutdruckes (If_SBD, Mayer-Wellen) – einem Mass der sympathischen Modulation des Gefässtonus^(106;107) – stützt diesen Befund. Für eine zentrale Sympathoinhibition kommen verschiedene Mechanismen in Betracht. Einerseits könnte der erhöhte Ruheblutdruck eine baroreflex-vermittelte Kompensation auslösen. Alternativ ist eine direkte Beeinflussung des zentralen Sympathikotonus durch Änderungen des zentralen Noradrenalin-Umsatzes zu diskutieren. Darüberhinaus könnte die durch die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung gesteigerte synaptische Konzentration von Noradrenalin über präsynaptische α_2 -Adrenorezeptoren eine Feedbackhemmung der sympathischen Signalübermittlung verursachen.^(112;113) Schliesslich könnte auch eine verminderte Endorgan-Empfindlichkeit einen verminderten zentralen Sympathikotonus nur vortäuschen. Der Umstand, dass die Sensitivität für adrenerge Stimuli unter Reboxetin gesteigert war, ist jedoch Hinweis darauf, dass die Sensitivität der Erfolgsorgane nicht vermindert wurde.

5.1 Mögliche Bedeutung der Ergebnisse

Eine Vielzahl von Antidepressiva, sowie einige Medikamente, die zur Behandlung von Übergewicht eingesetzt werden, hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin durch Blockade des Noradrenalin-Transporters. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass dieser Wirkmechanismus zu hämodynamischen Veränderungen führt, die sich schon im Liegen nachweisen lassen, aber im Stehen besonders ausgeprägt sind. Daher sollten die kardiovaskulären Wirkungen solcher Substanzen im Rahmen von Arzneimittelstudien unter definierten Bedingungen auch im Stehen erfolgen. Dies trifft im besonderen Masse auf Wirkstoffe zu, die bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko eingesetzt werden sollen, wie dies bei Medikamenten zur Behandlung der Adipositas der Fall ist. Darüber hinaus sollten bei Patienten, die Medikamente einnehmen, die den Noradrenalin-Stoffwechsel beeinflussen, Blutdruck und Herzfrequenz im Stehen bestimmt werden, insbesondere wenn diese Patienten über orthostatische Beschwerden klagen.

Die vorliegende Arbeit gibt erste Hinweise, dass pharmakologische Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung das Auftreten vasovagaler Reaktionen verhindern könnte. Wenn sich diese Hinweise bei Patienten und nach längerer Einnahmedauer bestätigten, stünde möglicherweise ein neues Behandlungskonzept für Patienten mit neurokardiogenen Synkopen zur Verfügung.

5.2 Methodenkritik

In der vorliegenden Arbeit wurden nur die akuten hämodynamischen Veränderungen nach selektiver pharmakologischer Hemmung des Noradrenalin-Transporters untersucht. Eine stabile Plasmakonzentration eines Medikamentes wird erst nach kontinuierlicher Applikation über mindestens fünf Halbwertzeiten erreicht. Für Reboxetin wäre dies bei zweimaliger Gabe täglich erst nach ungefähr drei Tagen der Fall. Trotzdem war die für unsere Untersuchungen gewählte Dosierung ausreichend, um teilweise dramatische hämodynamische Effekte im Liegen und Stehen hervorzurufen. Aussagen über hämodynamische Effekte einer längerdauernden Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung können aus der vorliegenden Arbeit nicht getroffen werden. Adaptive Vorgänge, wie eine Veränderung der Rezeptorzahl oder der -empfindlichkeit, könnten die Effekte abschwächen oder ganz aufheben. Änderungen des Plasmavolumens im Rahmen

kompensatorischer Anpassungen an den erhöhten Blutdruck unter Reboxetin könnten dann auch die Neigung zu vasovagalen Reaktionen steigern, anstatt sie zu mildern.

Ein unbefriedigender Umstand für das Auftreten vasovagaler Reaktionen ist das Fehlen eines vordefinierten Endpunktes, der bei allen Probanden erreicht wird. Für diesen Zweck wäre ein Kipptischprotokoll in Kombination mit Unterdruck im Bereich der unteren Körperhälfte vorteilhaft gewesen, weil damit praktisch jeder Proband so stark belastet werden kann, dass es innerhalb eines zeitlich begrenzten Rahmens zum Versagen der kompensatorischen Mechanismen kommt.⁽¹¹⁴⁾ Auf der anderen Seite ist das in dieser Arbeit benutzte Protokoll physiologischer und reflektiert so besser Belastungen, wie sie auch in Alltagssituationen auftreten. Das Risiko für vasovagale Regulationsstörungen wird mit wiederholten Kipptischuntersuchungen vermindert.⁽¹¹⁵⁾ Ein solcher Trainingseffekt wurde in der vorliegenden Untersuchung durch das randomisierte, placebo-kontrollierte, gekreuzte Design der Studie ausgeschlossen.

Die nicht-invasive, photoplethysmografische Blutdruckmessung am Finger ist in der Lage, rasche Änderungen des Blutdruckes mit jedem Herzschlag zu verfolgen.⁽¹¹⁶⁾ Die Absolutwerte dieser Methode hängen jedoch u.a. von der relativen Lage der Messmanschette zur Herzhöhe ab und werden durch den Gefässtonus im Bereich des Sensors beeinflusst.⁽¹¹⁷⁾ In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Fingerblutdruckwerte nur dort verwendet, wo wegen schneller Blutdruckänderungen eine konventionelle Blutdruckmessung unmöglich war (Valsalva-Manöver, Handgrip- und Cold Pressor-Test, akute Blutdruckreaktionen während der Kipptischuntersuchung). Alle übrigen Blutdruckwerten wurden mit einem automatisierten Gerät oszillometrisch am Oberarm gemessen.

Die Impedanzkardiografie ermöglicht die Berechnung kardialer Parameter aus Widerstandsänderungen im Bereich des Thorax. Sie wurde gegen das invasive Gold-Standardverfahren der Thermodilution validiert.⁽¹¹⁸⁾ Trotzdem ist die Präzision der Absolutwerte impedanzkardiografisch bestimmter Schlagvolumina umstritten, die Methode eignet sich aber gut, um Änderungen des Schlagvolumens zu verfolgen.^(79;119-121) Die Möglichkeit der kontinuierlichen Messung und die geringe Belastung für den Untersuchten gaben den Ausschlag, in der vorliegenden Arbeit ein impedanzkardiografisches Verfahren zur Messung hämodynamischer Parameter zu benutzen.

Mit der transkraniellen Dopplersonografie werden Flussgeschwindigkeiten im Bereich grosser Gehirngefässe gemessen.⁽¹²²⁾ Eine Änderung der Flussgeschwindigkeit entspricht nur dann einer Flussänderung, wenn der Gefässdurchmesser konstant bleibt. Es wurde gezeigt, dass der Durchmesser grosser Hirngefässe von Änderungen im Blutdruck oder CO₂-Gehalt des Blutes nicht wesentlich beeinflusst wird.⁽¹²³⁾ Ein weiterer Einflussfaktor auf die Dopplersonografie ist der Winkel zwischen Sonde und Blutstrom. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kopfband verwendet, um die Sondenlage konstant zu halten. Trotzdem ist – insbesondere bei Lageänderung vom Liegen zum Stehen - eine Winkeländerung zwischen Sonde und Hirngefäss nicht ganz auszuschliessen.

6 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend führt die pharmakologische Inhibition des Noradrenalin-Transporters zu einem pathophysiologischen Zustand, der durch eine rigide autonome Regulation des Gefäßtonus charakterisiert ist. Dabei führen Manöver die den endogenen sympathischen Tonus erhöhen nur zu abgeschwächten Blutdruckanstiegen. Exogene kardiovaskuläre Einflüsse durch Medikamente dagegen werden schlechter kompensiert und verursachen stärkere Abweichungen von Blutdruck und Herzfrequenz. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ist die Kreislaufhomöostase in besonderem Masse von der Herzfrequenzregulation abhängig. Eine ausschliesslich periphere Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme kann die Befunde nicht erklären, es müssen auch zentrale Effekte postuliert werden.

Diese Ergebnisse entsprechen in weiten Teilen Befunden, wie sie bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz gefunden werden. Dies trifft insbesondere auf den überschiessenden Herzfrequenzanstieg im Stehen, die dabei auftretenden orthostatischen Beschwerden und die erhöhte Sensitivität gegenüber blutdruckwirksamer Medikamente zu. Darüberhinaus sind eine Reihe der in der vorliegenden Arbeit unter pharmakologischer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung aufgetretenen Veränderungen bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz beschrieben worden. Damit wird die Hypothese unterstützt, dass Veränderungen der Noradrenalin-Wiederaufnahme bei kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle spielen können. Diese Arbeit bildet damit eine theoretische Grundlage, genetische und mögliche nicht-genetische Einflussfaktoren auf die Funktion des Noradrenalin-Transporters näher zu untersuchen.

Schliesslich gibt diese Untersuchung erste Hinweise darauf, dass die akute Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme in die Pathophysiologie der neurokardiogenen Synkope eingreift.

Literaturliste

1. Freeman R. Pure Autonomic Failure. In: Robertson D, Biaggioni I, editors. Disorders of the Autonomic Nervous System. Luxembourg: Harwood Academic Publishers GmbH, 1995: 83-105.
2. Streeten DH. Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension. Evidence of disordered venous innervation exclusively in the lower limbs. *J Clin Invest.* 1990;86:1582-1588.
3. Jacob G, Shannon JR, Black B et al. Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia. *Circulation.* 1997;96:575-580.
4. Jordan J, Shannon J, Robertson D. The physiological conundrum of hyperadrenergic orthostatic intolerance. *Chin J Physiol.* 1997;40:1-8.
5. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology.* 1995;45:S19-S25.
6. Jacob G, Shannon JR, Costa F et al. Abnormal norepinephrine clearance and adrenergic receptor sensitivity in idiopathic orthostatic intolerance. *Circulation.* 1999;99:1706-1712.
7. Ali YS, Daamen N, Jacob G et al. Orthostatic intolerance: a disorder of young women. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55:251-259.
8. Jordan J, Shannon JR, Black BK et al. Raised cerebrovascular resistance in idiopathic orthostatic intolerance: evidence for sympathetic vasoconstriction. *Hypertension.* 1998;32:699-704.
9. Jacob G, Biaggioni I. Idiopathic orthostatic intolerance and postural tachycardia syndromes. *Am J Med Sci.* 1999;317:88-101.
10. Jacob G, Costa F, Furlan R, Shannon JR, Biaggioni I, Robertson RM, Robertson D. Adrenoreceptor function in orthostatic intolerance. *J.Clin.Invest* 44, 254A. 1996.
11. Robertson D, Jacob G, Ertl A et al. Clinical models of cardiovascular regulation after weightlessness. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28:S80-S84.
12. Buckley JC, Lane LD, Levine BD et al. Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol.* 1996;81:7-18.
13. Convertino VA, Doerr DF, Eckberg DL et al. Head-down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension. *J Appl Physiol.* 1990;68:1458-1464.
14. Schondorf R, Freeman R. The importance of orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci.* 1999;317:117-123.
15. Schondorf R, Benoit J, Wein T et al. Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *J Auton Nerv Syst.* 1999;75:192-201.
16. Streeten DH, Anderson GH, Richardson R et al. Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence for excessive venous pooling. *J Lab Clin Med.* 1988;111:326-335.

17. Fouad FM, Tadena-Thome L, Bravo EL et al. Idiopathic hypovolemia. *Ann Intern Med.* 1986;104:298-303.
18. Jacob G, Robertson D, Mosqueda-Garcia R et al. Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance role of the renin-angiotensin system. *Am J Med.* 1997;103:128-133.
19. Hsieh AC, Wang JC. Calorigenic responses to cold of rats after prolonged infusion of norepinephrine. *Am J Physiol.* 1971;221:335-337.
20. Hoeldtke RD, Dworkin GE, Gaspar SR et al. Sympathotonic orthostatic hypotension: a report of four cases. *Neurology.* 1989;39:34-40.
21. Hoeldtke RD, Davis KM. The orthostatic tachycardia syndrome: evaluation of autonomic function and treatment with octreotide and ergot alkaloids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:132-139.
22. Axelrod FB, Putman D, Berlin D et al. Electrocardiographic measures and heart rate variability in patients with familial dysautonomia. *Cardiology.* 1997;88:133-140.
23. Novak V, Spies JM, Novak P et al. Hypocapnia and cerebral hypoperfusion in orthostatic intolerance. *Stroke.* 1998;29:1876-1881.
24. Furlan R, Jacob G, Snell M et al. Chronic orthostatic intolerance: a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control. *Circulation.* 1998;98:2154-2159.
25. Furlan R, Jacob G, Piazza S, Barbic F, Fernandez-Violante R, Mosqueda-Garcia R. Impaired baroreflex modulation of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in chronic orthostatic intolerance during gravitational stimulus (Abstract). *Clin.Auton.Res.* 7, 240-241. 1997.
26. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology.* 1993;43:132-137.
27. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. Increased beta-receptor responsiveness. *Arch Intern Med.* 1969;123:1-7.
28. Frohlich ED, Dustan HP, Page IH. Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. *Arch Intern Med.* 1966;117:614-619.
29. Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, Black BK, Robertson D. Increased sympathetic support of the circulation in idiopathic orthostatic intolerance: the role of adrenoreceptor sensitivity. *Circulation* 100 (Supplement I), I-132. 1999.
30. Goldstein DS, Zimlichman R, Stull R et al. Estimation of intrasynaptic norepinephrine concentrations in humans. *Hypertension.* 1986;8:471-475.
31. Shannon JR, Flatterem NL, Jordan J et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med.* 2000;342:541-549.
32. Walsh BT, Hadigan CM, Wong LM. Increased pulse and blood pressure associated with desipramine treatment of bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12:163-168.
33. Glassman AH, Bigger JT, Giardina EV et al. Clinical characteristics of imipramine-induced orthostatic hypotension. *Lancet.* 1979;1:468-472.

34. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J*. 2000;21:935-940.
35. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med*. 2000;343:1856-1862.
36. Fenton AM, Hammill SC, Rea RF et al. Vasovagal syncope. *Ann Intern Med*. 2000;133:714-725.
37. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;102:2898-2906.
38. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:90-102.
39. Drinkhill MJ, Wright CI, Hainsworth R. Reflex vascular responses to independent changes in left ventricular end-diastolic and peak systolic pressures and inotropic state in anaesthetised dogs. *J Physiol*. 2001;532:549-561.
40. Wright C, Drinkhill MJ, Hainsworth R. Reflex effects of independent stimulation of coronary and left ventricular mechanoreceptors in anaesthetised dogs. *J Physiol*. 2000;528 Pt 2:349-358.
41. Mosqueda-Garcia R, Fernandez-Violante R, Tank J et al. Yohimbine in neurally mediated syncope. Pathophysiological implications. *J Clin Invest*. 1998;102:1824-1830.
42. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest*. 1997;99:2736-2744.
43. Hayoz D, Noll G, Passino C et al. Progressive withdrawal of muscle nerve sympathetic activity preceding vaso-vagal syncope during lower-body negative pressure. *Clin Sci (Colch)*. 1996;91 Suppl50-1:-1.
44. Morita H, Vatner SF. Effects of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs. *Circ Res*. 1985;57:788-793.
45. Scherrer U, Vissing S, Morgan BJ et al. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart-transplant recipient. *N Engl J Med*. 1990;322:602-604.
46. Novak V, Honos G, Schondorf R. Is the heart 'empty' at syncope? *J Auton Nerv Syst*. 1996;60:83-92.
47. Hainsworth R, el-Bedawi KM. Orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Clin Auton Res*. 1994;4:239-244.
48. Esler M, Jennings G, Lambert G et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev*. 1990;70:963-985.
49. Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev*. 1996;48:113-178.
50. Wilson VG, Dunn WR. Noradrenergic Neurotransmission in Blood Vessels. In: Bennett T, Gardiner SM, editors. *Nervous Control of Blood Vessels*. Amsterdam: Overseas Publishers Association, 1996: 1-58.

51. Blakely RD, De-Felice LJ, Hartzell HC. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol.* 1994;196:263-81:-81.
52. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature.* 1991;350:350-354.
53. Figlewicz DP. Endocrine regulation of neurotransmitter transporters. *Epilepsy Res.* 1999;37:203-210.
54. Olivier B, Soudijn W, van Wijngaarden I. Serotonin, dopamine and norepinephrine transporters in the central nervous system and their inhibitors. *Prog Drug Res.* 2000;54:59-119:-119.
55. Galli A, Blakely RD, DeFelice LJ. Norepinephrine transporters have channel modes of conduction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:8671-8676.
56. Burrows GD, Maguire KP, Norman TR. Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 144-7:-7.
57. Boyd FT, Clarke DW, Muther TF et al. Insulin receptors and insulin modulation of norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain. *J Biol Chem.* 1985;260:15880-15884.
58. Figlewicz DP, Szot P, Israel PA et al. Insulin reduces norepinephrine transporter mRNA in vivo in rat locus coeruleus. *Brain Res.* 1993;602:161-164.
59. Figlewicz DP, Brot MD, McCall AL et al. Diabetes causes differential changes in CNS noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat: a molecular study. *Brain Res.* 1996;736:54-60.
60. Ganguly PK, Dhalla KS, Innes IR et al. Altered norepinephrine turnover and metabolism in diabetic cardiomyopathy. *Circ Res.* 1986;59:684-693.
61. Tejani-Butt SM, Yang J. A time course of altered thyroid states on the noradrenergic system in rat brain by quantitative autoradiography. *Neuroendocrinology.* 1994;59:235-244.
62. Yang SP, Pau KY, Spies HG. Tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA levels increase in locus coeruleus after coitus in rabbits. *J Mol Endocrinol.* 1997;19:311-319.
63. Yang SP, Pau KY, Spies HG. Gonadectomy alters tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA levels in the locus coeruleus in rabbits. *J Neuroendocrinol.* 1997;9:763-768.
64. Gillis RA, Hernandez YM, Erzouki HK et al. Sympathetic nervous system mediated cardiovascular effects of cocaine are primarily due to a peripheral site of action of the drug. *Drug Alcohol Depend.* 1995;37:217-230.
65. Esler MD, Wallin G, Dorward PK et al. Effects of desipramine on sympathetic nerve firing and norepinephrine spillover to plasma in humans. *Am J Physiol.* 1991;260:R817-R823.
66. Zhu MY, Shamburger S, Li J et al. Regulation of the human norepinephrine transporter by cocaine and amphetamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:951-959.
67. Ross RJ, Zavadil AP, Calil HM et al. Effects of desmethylimipramine on plasma norepinephrine, pulse, and blood pressure. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;33:429-437.

68. Veith RC, Raskind MA, Barnes RF et al. Tricyclic antidepressants and supine, standing, and exercise plasma norepinephrine levels. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;33:763-769.
69. Ban TA, Gaszner P, Aguglia E et al. Clinical Efficacy of Reboxetine: a Comparative Study with Desipramine, with Methodological Considerations. *Human Psychopharmacology.* 1998;13:S29-S39.
70. Mucci M. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol.* 1997;11:S33-S37.
71. Denolle T, Pellizzoni C, Jannuzzo MG et al. Hemodynamic effects of reboxetine in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:282-287.
72. Szabadi E, Bradshaw CM, Boston PF et al. The Human Pharmacology of Reboxetine. *Human Psychopharmacology.* 1998;13:S3-S12.
73. Wong EH, Sonders MS, Amara SG et al. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry.* 2000;47:818-829.
74. Fleishaker JC. Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39:413-427.
75. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med.* 1976;295:573-577.
76. Mosqueda-Garcia R. Evaluation of Autonomic Failure. In: Robertson D, Biaggioni I, editors. Disorders of the Autonomic Nervous System. Luxembourg: Harwood Academic Publishers GmbH, 1995: 25-59.
77. Shannon JR, Jordan J, Black BK et al. Uncoupling of the baroreflex by N(N)-cholinergic blockade in dissecting the components of cardiovascular regulation. *Hypertension.* 1998;32:101-107.
78. Kubicek WG, Patterson RP, Witsoe DA. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci.* 1970;170:724-732.
79. Ebert TJ, Eckberg DL, Vetrovec GM et al. Impedance cardiograms reliably estimate beat-by-beat changes of left ventricular stroke volume in humans. *Cardiovasc Res.* 1984;18:354-360.
80. Sramek BB. Cardiac output by electrical impedance. *Med Electron.* 1982;13:93-97.
81. Anonymous. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93:1043-1065.
82. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens.* 2000;18:7-19.
83. Tank J, Baevski RM, Fender A et al. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens.* 2000;13:268-275.
84. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl.* 1985;3 Suppl 3:S79-S81.

85. Versiani M, Amin M, Chouinard G. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:28-34.
86. Montgomery SA. Chairman's overview. The place of reboxetine in antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 1426-9:-9.
87. Berzewski H, Van-Moffaert M, Gagiano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7 Suppl 1S37-47; discussion S71-3:-47.
88. Grubb BP, Kligenheben T. Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS): Ätiologie, Diagnose und Therapie. [Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): etiology, diagnosis and therapy]. *Med Klin*. 2000;95:442-446.
89. Jacob G, Atkinson D, Jordan J et al. Effects of standing on cerebrovascular resistance in patients with idiopathic orthostatic intolerance. *Am J Med*. 1999;106:59-64.
90. Penttilä J, Syvälahti E, Hinkka S et al. The effects of amitriptyline, citalopram and reboxetine on autonomic nervous system. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;154:343-349.
91. Frazer A. Norepinephrine involvement in antidepressant action. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 1025-30:-30.
92. Nielsen JR, Johansen T, Arentoft A et al. Effects of imipramine of the orthostatic changes in blood pressure, heart rate and plasma catecholamines. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1983;10:497-504.
93. Jordan J, Shannon JR, Jacob G et al. Interaction of genetic predisposition and environmental factors in the pathogenesis of idiopathic orthostatic intolerance. *Am J Med Sci*. 1999;318:298-303.
94. Jacob G, Robertson D, Mosqueda-Garcia R et al. Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance role of the renin-angiotensin system. *Am J Med*. 1997;103:128-133.
95. Bush VE, Wight VL, Brown CM et al. Vascular responses to orthostatic stress in patients with postural tachycardia syndrome (POTS), in patients with low orthostatic tolerance, and in asymptomatic controls. *Clin Auton Res*. 2000;10:279-284.
96. Szabo ST, Blier P. Effect of the selective NRI reboxetine on the firing activity of noradrenaline and serotonin neurons. *European Journal of Neuroscience*. 2001;13:2077-2087.
97. Goldstein DS, Brush JE, Eisenhofer G et al. In vivo measurement of neuronal uptake of norepinephrine in the human heart. *Circulation*. 1988;78:41-48.
98. Stein CM, Nelson R, Deegan R et al. Forearm beta adrenergic receptor-mediated vasodilation is impaired, without alteration of forearm norepinephrine spillover, in borderline hypertension. *J Clin Invest*. 1995;96:579-585.
99. White M, Leenen FH. Aging and cardiovascular responsiveness to beta-agonist in humans: role of changes in beta-receptor responses versus baroreflex activity. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56:543-553.
100. Ford GA, James OF. Effect of 'autonomic blockade' on cardiac beta-adrenergic chronotropic responsiveness in healthy young, healthy elderly and endurance-trained elderly subjects. *Clin Sci (Colch)*. 1994;87:297-302.

101. Jacob G, Costa F, Furlan R, Shannon JR, Biaggioni I, Robertson RM, Robertson D. Adrenoreceptor function in orthostatic intolerance. *J Invest Med* 44, 245A. 1996.
102. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-222.
103. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248:H151-H153.
104. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*. 1975;39:801-805.
105. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*. 1997;96:3224-3232.
106. Furlan R, Porta A, Costa F et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*. 2000;101:886-892.
107. Preiss G, Polosa C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am J Physiol*. 1974;226:724-730.
108. Susmano A, Volgman AS, Buckingham TA. Beneficial effects of dextro-amphetamine in the treatment of vasodepressor syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993;16:1235-1239.
109. Mallat Z, Vicaut E, Sangare A et al. Prediction of head-up tilt test result by analysis of early heart rate variations. *Circulation*. 1997;96:581-584.
110. Ebert TJ, Smith JJ, Barney JA et al. The use of thoracic impedance for determining thoracic blood volume changes in man. *Aviat Space Environ Med*. 1986;57:49-53.
111. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ et al. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart*. 1998;79:45-49.
112. Cohen MD, Finberg J, Dibner-Dunlap M et al. Effects of desipramine hydrochloride on peripheral sympathetic nerve activity. *Am J Physiol*. 1990;258:R876-R882.
113. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev*. 1980;32:337-362.
114. el-Bedawi KM, Hainsworth R. Combined head-up tilt and lower body suction: a test of orthostatic tolerance. *Clin Auton Res*. 1994;4:41-47.
115. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L et al. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation*. 1999;100:1798-1801.
116. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. A comparison of non-invasive continuous finger blood pressure measurement (Finapres) with intra-arterial pressure during prolonged head-up tilt. *Eur Heart J*. 1995;16:1641-1654.
117. Jagomagi K, Raamat R, Talts J. Effect of altering vasoactivity on the measurement of finger blood pressure. *Blood Press Monit*. 2001;6:33-40.
118. Osten H. Impedanz-Plethysmographie im Orthostase-Test. [Rheocardiography in the orthostatic test (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr*. 1977;119:897-900.

119. Pickett BR, Buell JC. Validity of Cardiac Output Measurement by Computer-Averaged Impedance Cardiography, and Comparison with Simultaneous Thermodilution Determinations. *Am J Cardiol.* 1992;69:1354-1358.
120. Penney BC. Theory and Cardiac Applications of Electrical Impedance Measurements. *Crit Rev Biomed Eng.* 1990;13:227-281.
121. Sherwood A, Allen MT, Fahrenberg J et al. Methodological Guidelines for Impedance Cardiography. *Psychophysiology.* 2002;27:1-23.
122. Novak P, Novak V, Low PA et al. Transcranial Doppler evaluation in disorders of reduced orthostatic tolerance. In: Low PA, editor. *Clinical Autonomic Disorders.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 349-368.
123. Giller CA, Bowman G, Dyer H et al. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery.* 1993;32:737-741.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen Probanden für die geduldige Kooperation danken. Ohne ihre interessierte Mitarbeit an den oftmals langen Experimenten wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Luft, für das mir entgegengebrachte Vertrauen und meinem unermüdlichen Betreuer Dr. Jens Jordan, auf dessen Ideen und Vorarbeiten diese Arbeit beruht und der mir beratend und in jeder Hinsicht unterstützend eine grosse Hilfe war. Von den übrigen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe haben insbesondere Dr. Jens Tank, Gabi Franke und Mandy Stoffels massgeblich zu dieser Arbeit beigetragen.

Schliesslich danke ich meinen Eltern und Berenice Ileana Romero Llanes für das liebevolle Vertrauen, mit dem sie mich - nicht nur während der Arbeit an dieser Promotion – immer unterstützt haben.

Lebenslauf

18.08.1968	geboren in Kiel
1974-1980	Steuben-Grundschule, Berlin
1980-1982	Waldoberschule, Berlin
1982-1987	Max-Planck-Gymnasium, Kiel
1987	Abitur
11/1988 – 6/1990	Zivildienst als Rettungssanitäter, Deutsches Rotes Kreuz, Schleswig-Holstein
7/1990	Erlangung der Berufsbezeichnung Rettungsassistent
10/1990 – 11/1997	Studium der Humanmedizin, Freie Universität Berlin
8/1998 – 2/2000	Arzt im Praktikum, Innere Medizin/Kardiologie, Franz-Volhard-Klinik der Humboldt-Universität, Charité, Berlin
seit 9/2000	Weiterbildungsassistent, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Hypertensiologie und Genetik, Humboldt-Universität, Charité, Berlin
seit 9/2000	Mitarbeit im Clinical Research Center (Durchführung von Probanden- und Patientenstudien mit Mikroneurographie, Mikrodialyse und pharmakologischer Charakterisierung des autonomen Nervensystems)
4/2001	Beginn der Promotionsarbeit
Fremdsprachen:	Englisch und Spanisch fließend, gute Grundkenntnisse in Französisch

Publikationsliste

Original- und Übersichtsarbeiten

1. Christow SP, Bychkov R, **Schroeder C**, Dietz R, Haller H, Dumler I, Gulba DC: Urokinase activates calcium-dependent potassium channels in U937 cells via calcium release from intracellular stores. *Eur J Biochem* 1999, 265 (1):264-272
2. Tank J, Diedrich A, **Schroeder C**, Stoffels M, Franke G, Sharma AM, Luft FC, Jordan J: Limited effect of systemic beta-blockade on sympathetic outflow. *Hypertension* 2001, 38:1377-1381
3. **Schroeder C**, Tank J, Boschmann M, Diedrich A, Sharma AM, Biaggioni I, Luft FC, Jordan J: Selective Norepinephrine Reuptake Inhibition as a Human Model of Orthostatic Intolerance; *Circulation* 2002, 105:347-353
4. Jordan J, Tank J, Shannon JR, Diedrich A, Lipp A, **Schroeder C**, Arnold G, Sharma AM, Biaggioni I, Robertson D, Luft FC: Baroreflex Buffering and Susceptibility to Vasoactive Drugs; *Circulation* 2002, 105:1459-1464
5. Jordan J, Lipp A, Tank J, **Schroeder C**, Stoffels M, Franke G, Diedrich A, Arnold G, Sharma AM, Luft FC: Catechol-O-methyl-transferase and blood pressure in humans. *Circulation* 2002, 106:460-465
6. **Schroeder C** and Jordan J: Medikamentöse Therapie der vasovagalen Synkope? *Arzneiverordnung in der Praxis* 2002, 2:2-3
7. Jordan J, Tank J, Hohenbleicher H, Stoffels M, Franke G, Schröder C, Sharma AM, Luft FC. Heterogeneity of autonomic regulation in hypertension and neurovascular contact. *Journal of Hypertension* 2002; 20: 701-706
8. **Schroeder C** and Jordan J: Vorsicht vor Arzneimittelwechselwirkungen nach Johanniskraut. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2002, 2:15
9. Birkenfeld AL, **Schroeder C**, Boschmann M, Tank J, Franke G, Luft FC, Biaggioni I, Sharma AM, Jordan J: Paradoxical Effect of Sibutramine on Autonomic Cardiovascular Regulation. *Circulation* 2002, 106:2459-2465
10. Boschmann M, **Schroeder C**, Christensen NJ, Tank J, Krupp G, Biaggioni I, Klaus S, Sharma A, Luft FC, Jordan J.. Selective Norepinephrine Reuptake Inhibition and Autonomic Control of Metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:5130-5137
11. **Schroeder C**, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, and Hainsworth R: Water Drinking Improves Orthostatic Tolerance in Healthy Subjects. *Circulation* 2002, 106:2806-2811
12. **Schroeder C**, Tank J, Luft FC, and Jordan J: Norepinephrine Transporter and Orthostatic Syndromes. *Journal of Functional Syndromes* 2002 (im Druck)
13. Tank J, **Schroeder C**, Stoffels M, Diedrich A, Sharma AM, Luft FC, and Jordan J: Pressor Effect of Water Drinking in Tetraplegic Patients Involves a Spinal Reflex. *Hypertension* 2003 (im Druck)

14. Tank J, **Schroeder C**, Diedrich A, Szczech E, Sharma AM, Luft FC, Jordan J, Selective impairment in sympathetic vasomotor control with norepinephrine transporter inhibition. *Circulation* (im Druck)

in Revision:

15. **Schroeder C**, Dahm S, Boschmann M, Tank J, Haertter S, Biaggioni I, Luft FC, and Jordan J: Gender Differences in Cardiovascular Effects of Norepinephrine Transporter Inhibition. (eingereicht)
16. **Schroeder C** and Jordan J: Zitate: Wechselwirkung zwischen Methadon und Johanniskraut. (eingereicht)
17. Tank J, Jordan J, Diedrich A, **Schroeder C**, Furlan R, Sharma AM, Luft FC, Brabant G: Leptin and sympathetic outflow in non obese subjects. (eingereicht)

Abstracts:

1. **Schröder C**, Tank J, Luft FC, Jordan J: Interaction between Sympathetic Activation, Respiration and Cerebral Blood Flow in Orthostatic Intolerance: a Case Report. (Abstract) *3rd EFAS-Meeting Erlangen 4/2001*
2. Tank J, Diedrich A, **Schroeder C**, Sharma AM, Luft FC, Jordan J: Beta-Adrenoreceptor Blockade and Central Sympathetic Regulation. (Abstract) *ESH-Meeting Milan 6/2001*
3. **Schroeder C**, Tank J, Sharma AM, Luft FC, Jordan J Selective Norepinephrine Reuptake Inhibition as a Human Model of Orthostatic Intolerance. (Abstract), *AHA-Kongress Anaheim, CA, USA 11/2001*
4. Tank J, **Schroeder C**, Stoffels M, Sharma AM, Luft FC, Jordan J The Pressor Response to Water Drinking in Tetraplegic Patients. (Abstract), *AHA-Kongress Anaheim, CA, USA 11/2001*
5. Tank J, Brabant G, Diedrich A, **Schroeder C**, Sharma AM, Luft FC, Jordan J Plasma leptin levels and sympathetic outflow in non obese subjects. (Abstract), 12th International Symposium AAS, Palm Springs, CA, USA 10/2001; in *Clinical Autonomic Research* 2001; 11(3): 211
6. Jordan J, Tank J, Lipp A, **Schroeder C**, Diedrich A, Arnold G, Sharma AM, Luft FC Catechol-O-Methyl-Transferase Inhibition in Multiple System Atrophy. (Abstract), 12th International Symposium AAS, Palm Springs, CA, USA 10/2001; in *Clinical Autonomic Research* 2001; 11(3): 184
7. **C. Schroeder**, M. Boschmann, A.M. Sharma, N.-J. Christensen, F.C. Luft and J. Jordan: Selective Norepinephrine Uptake Inhibition and systemic adrenergic Sensitivity: Clues to the Pathogenesis of Orthostatic Tachycardia. (Abstract), 43. Frühjahrstagung der DGPT, Mainz 3/2002

8. **Schroeder C**, Busjahn A, Tank J, Luft FC, Jordan J: The Norepinephrine Transporter and Human Cardiovascular Regulation. (Abstract), APS Conference 2/2002, San Francisco, CA, USA, in *The Physiologist* 2002,45(1):74
9. **Schroeder C**, Tank J, Sharma AM, Luft FC, Jordan J: The Norepinephrine Transporter in Gravitational Physiology. (Abstract), ESA/IGSP-Meeting 6/2002, Stockholm, Sweden
10. **Schroeder C**, Tank J, Luft FC, Jordan J: Norepinephrine Transporter Function And Adrenergic Responsiveness; (Abstract), APOR-Meeting 4/2002, Baltimore, USA
11. Birkenfeld AL, **Schroeder C**, Boschmann M, Tank J, Luft FC, Sharma AM and Jordan J: Paradoxical Cardiovascular Effects of Sibutramine. (Abstract), Sao Paulo 8/2002, Brasil
12. **Schroeder C**, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, and Hainsworth R: Water Drinking Improves Orthostatic Tolerance in Healthy Subjects. (Abstract), Council Meeting for High Blood Pressure Research 9/2002, Orlando, USA
13. Birkenfeld AL, **Schroeder C**, Boschmann M, Tank J, Luft FC, Sharma AM, and Jordan J: Opposing Effects of Sibutramine on the Sympathetic Nervous System. (Abstract), Council Meeting for High Blood Pressure Research 9/2002, Orlando, USA
14. Tank J, **Schroeder C**, Luft FC, and Jordan J: The Pressor Response to Water Drinking: A Spinal Sympathetic Reflex? (Abstract), Council Meeting for High Blood Pressure Research 9/2002, Orlando, USA
15. Tank J, Diedrich A, **Schroeder C**, Luft FC, and Jordan J: Selective Sympathetic Baroreflex Impairment Induced by Norepinephrine Transporter Inhibition. (Abstract), Council Meeting for High Blood Pressure Research 9/2002, Orlando, USA
16. Bush VE, **Schroeder C**, Norcliffe LJ, Jordan J, Tank J, and Hainsworth R: Effects of water drinking on cardiovascular responses and cerebral autoregulation during orthostatic stress. (Abstract), Physiological Society Meeting 9/2002, Leeds, UK
17. Bush VE, **Schroeder C**, Norcliffe LJ, Jordan J, Tank J and Hainsworth R: Water Drinking Improves Cerebral Autoregulation in Healthy Subjects. (Abstract), 13th International Symposium American Autonomic Society 10/2002, South Carolina, USA
18. **Schroeder C**, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J and Hainsworth R: Water Drinking Acutely Improves Orthostatic Tolerance in Healthy Subjects. (Abstract), 13th International Symposium American Autonomic Society 10/2002, South Carolina, USA
19. **Schroeder C**, Tank J, Haertter S, Luft FC and Jordan J: Gender Differences in the Cardiovascular Effects of Norepinephrine Reuptake Inhibition. (Abstract), 13th International Symposium American Autonomic Society 10/2002, South Carolina, USA
20. **Schroeder C**, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J und Hainsworth R: Wassertrinken verbessert die Orthostatische Toleranz bei Gesunden. (Abstract), 26. Wissenschaftlicher Kongress der Hypertonie Gesellschaft 11/2002, Dresden, Germany
21. Tank J, Diedrich A, **Schroeder C**, Luft FC, and Jordan J: Selective Impairment in Sympathetic Baroreflex Buffering: a Novel Mechanism for Drug Interactions. (Abstract), FASEB Meeting 2003

22. **Schroeder C**, Tank J, Härtter S, Luft FC, and Jordan J: Gender Difference in the Pressor Response to Norepinephrine Reuptake Inhibition. (Abstract), 44. Frühjahrstagung der DGPT 3/2003, Mainz, Germany
23. Tank J, Diedrich A, **Schroeder C**, Luft FC, and Jordan J: Selective Impairment in Sympathetic Baroreflex Buffering: a Novel Mechanism for Drug Interactions. (Abstract), 44. Frühjahrstagung der DGPT 3/2003, Mainz, Germany
24. Tank J, **Schroeder C**, Diedrich A, Luft FC, and Jordan J: Disproportional Sympathetic Stimulation of the Heart with Norepinephrine Transporter Inhibition. (Abstract), Clinical Research 2003, Association for Patient-Oriented Research, Baltimore, USA

Eidstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Andere Arbeiten wurden nicht – auch nicht in Teilen – kopiert und die verwendeten Hilfsmittel und Quellen sind vollständig angegeben.

Berlin, den 1.7.2002

Christoph Schröder