Pharmakologische Dissektion des Baroreflexes beim Menschen: Physiologische und Pathophysiologische Implikationen

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach

Klinische Pharmakologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Jens Jordan
Geboren am 07.02.1969 in Berlin

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek
Dekan: Prof. Dr. med. J.W. Dudenhausen

Eingereicht am: 19.02.2001
Datum der Habilitation: 26.03.2002

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Allyn Mark
2. Prof. Dr. med. Heimo Ehmke

Diese Habilitationsschrift beruht auf dem Inhalt der nachfolgenden Arbeiten:

V1. **Jordan J**, Shannon JR, Black BK, Costa F, Ertl AC, Furlan R, Biaggioni I, Robertson D. Malignant vagotonia due to selective baroreflex failure. *Hypertension* 1997; 30: 1072-1077.

V2. Shannon JR, **Jordan J**, Costa F, Robertson RM, Biaggioni I. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension* 1997; 30: 1062-1067.

V3. **Jordan J**, Shannon JR, Black B, Lance RH, Squillante MD, Costa F, Robertson D. N_N-nicotinic blockade as an acute human model of autonomic failure. *Hypertension* 1998, 31: 1178-1184.

V4. Shannon JR, **Jordan J**, Black BK, Costa F, Robertson D. Uncoupling of the baroreflex by N_N-nicotinic blockade in dissecting the components of cardiovascular regulation. *Hypertension* 1998; 32: 101-107.

V5. **Jordan J**, Shannon JR, Biaggioni I, Norman R, Black BK, Robertson D. Contrasting effects of pressor agents in severe autonomic failure. *American Journal of Medicine*, 1998; 105: 116-124.

V6. **Jordan J**, Shannon JR, Black BK, Paranjape S, Barwise J, Robertson D. Raised cerebrovascular resistance in idiopathic orthostatic intolerance: evidence for sympathetic vasoconstriction. *Hypertension* 1998; 32: 699-704.

V7. **Jordan J**, Shannon JR, Black BK, Grogan E, Farley M, Costa F, Simpson PJ, Diedrich A, Biaggioni I, Robertson D. A potent pressor reflex elicited by water drinking in humans. *Lancet* 1999; 353: 723.

V8. **Jordan J**, Shannon JR, Pohar B, Paranjape SY, Robertson RM, Biaggioni I. Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in

hypertension of autonomic failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999; 10: 35-42.

V9. **Jordan J**, Shannon JR, Jacob G, Pohar B, Robertson D. Interaction of Genetic predisposition and environmental factors in the pathogenesis of idiopathic orthostatic intolerance. *American Journal of the Medical Sciences* 1999; 318: 298-303.

V10. Jacob G, Atkinson D, **Jordan J**, Shannon JR, Furlan R, Black BK, Robertson D. Effects of standing on cerebrovascular resistance in patients with idiopathic orthostatic intolerance. *American Journal of Medicine* 1999; 106: 59-64.

V11. **Jordan J**, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, Diedrich A, Robertson RM, Biaggioni I, Robertson D. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation* 2000; 101: 504-509.

V12. Shannon JR, Flattern N, **Jordan J**, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, Blakely RD, Robertson D. Orthostatic Intolerance and tachycardia associated with norepinephrine transporter deficiency. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 541-548.

V13. Shannon JR, **Jordan J**, Diedrich A, Black BK, Pohar B, Robertson D, Biaggioni I. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation* 2000; 101: 2710-2715.

V14. **Jordan J**, Shannon JR, Diedrich A, Black BK, Costa F, Robertson D, Biaggioni I. Interaction of carbon dioxide and sympathetic nervous system activity in the regulation of cerebral perfusion in humans. *Hypertension* 2000; 36:383-388.

V15. **Jordan J**, Toka H, Heusser K, Toka O, Shannon JR, Tank J, Diedrich A, Stabroth C, Stoffels M, Oelkers W, Schuster H, Schobel HP, Haller H, Luft FC. Severely impaired baroreflex-buffering in patients with monogenic hypertension and neurovascular contact. *Circulation* 2000; 102:2611-2618.

V16. **Jordan J**, Shannon JR, Black BK, Diedrich A, Robertson D. Increased Sympathetic Support of the circulation in idiopathic orthostatic intolerance: the role of adrenoreceptor sensitivity. *Hypertension* 2002; 39: 173-178.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung 7

2. Einleitung und Fragestellung 7

2.1 Baroreflexfunktion und Ansprechen auf vasoaktive Substanzen 7

2.2 Autonome Kreislaufregulation - Pharmakologische Angriffspunkte 9

2.3 Zielstellung der Untersuchungen 11

3. Methodik 12

3.1 Patienten und Probanden 12

3.2 Standardisierung der Testbedingungen (Anhang V1-V16) 14

3.3 Instrumentierung (Anhang V1-V16) 14

3.4 Kardiovaskuläre autonome Funktionstests (Anhang V1-3, V5, V6, V8-13, V15-V16) 15

3.5 Medikamentenversuche bei Patienten mit autonomen Neuropathien 16

3.6 Kreislaufwirkung von Wasser (Anhang V7, V11) 17

3.7 Pharmakologische Blockade autonomer Ganglien (Anhang V3, V4, V9, V11, V13, V14, V15, V16) 17

3.8 Systemische pharmakologische Testung vor und nach Ganglienblockade (Anhang V4, V15, V16) 18

3.9 Mikroneurographie (Anhang V1, V4, V15) 19

3.10 Charakterisierung der zerebralen Zirkulation (Anhang V6, V10, V14) 19

3.11 Datenerfassung und Auswertung (Anhang V1-16) 20

3.12 Statistische Methoden (Anhang V1-16) 20

4. Darstellung einzelner Studienergebnisse 21

4.1 Vasoaktive Substanzen und Baroreflexfunktion 21

4.1.1 Vasoaktive Substanzen und Dysfunktion des Baroreflexes (V1,V5,V8) 21

4.1.2 Ganglienblockade als Modell für efferente Baroreflex-Dysfunktion (V3) 24

4.1.3 Pufferfunktion des Baroreflexes und Ganglienblockade (V4) 25

4.2 Pharmakologische Charakterisierung der Autonomen Regulation 27

4.2.1 Mechanismus von Hypertonie im Liegen bei autonomen Neuropathien (V2,V13) 27

4.2.2 Mechanismus des Blutdruckanstiegs nach Wassertrinken (V7,V11) 28

4.2.3 Monogene Hypertonie und Brachydaktylie (V15) 31

4.2.4 Orthostatische Intoleranz und Dysfunktion des Noradrenalintransporters (V9,V12) 34

4.2.5 Das autonome Nervensystems und zerebrale Zirkulation (V6,V10,V14) 35

5. Diskussion und Ausblick 37

5.1 Modulation der Wirkung vasoaktiver Substanzen durch den Baroreflex 37

5.2 Pharmakologische Dissektion des Baroreflexes beim Menschen 40

5.3 Methodische Limitationen 45

5.4 Ausblick 46

6 Literaturverzeichnis 48

7 Danksagung 70

8 Lebenslauf 71

9 Eidesstattliche Versicherung 74

1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung vasoaktiver Substanzen in Abhängigkeit der Baroreflexfunktion untersucht und eine pharmakologische Methode zur Charakterisierung der autonomen Kreislaufregulation entwickelt und validiert. Komplette pharmakologische Unterbrechung des Baroreflexes mittels eines Ganglienblockers führt zu einer starken Zunahme der Wirkung vasoaktiver Substanzen auf den Blutdruck. Eine ähnliche Überempfindlichkeit gegenüber vasoaktiven Substanzen ist auch bei Erkrankungen zu beobachten, die mit Schädigungen des afferenten oder des efferenten Schenkels des Baroreflexes einhergehen. Variabilität der Baroreflexfunktion innerhalb der Population trägt somit in erheblichem Umfang zur Variabilität des Ansprechens auf vasoaktive Substanzen bei. Durch Vergleich der Wirkung kreislaufwirksamer Substanzen oder physiologischer Interventionen vor und während Ganglienblockade können zentrale und periphere Effekte voneinander unterschieden werden. Mit dieser Methode können Änderungen der vaskulären Sensitivität und der Pufferfunktion des Baroreflexes bei Krankheitszuständen charakterisiert werden. Außerdem kann die Lokalisation von Läsionen des autonomen Nervensystems eingegrenzt werden.

2. Einleitung und Fragestellung

2.1 Baroreflexfunktion und Ansprechen auf vasoaktive Substanzen

Der Baroreflex ist für die Kreislaufregulation von entscheidender Bedeutung (Abbildung 1). Über Dehnungsrezeptoren (Barorezeptoren) in den Carotiden und in der Aorta werden Änderungen des systemischen Blutdrucks wahrgenommen.(1;2) Dehnungsrezeptoren im kleinen Kreislauf geben wichtige Informationen über den Volumenstatus.(3;4) Die in diesen Rezeptoren generierten Signale werden über den

Nervus vagus und den Nervus glossopharingeus weitergeleitet und konvergieren mit anderen afferenten Informationen im Nucleus tractus solitariius.(5;6) Die afferenten Signale werden mit Informationen höherer Kreislaufzentren integriert und führen zu einer Anpassung der Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus.(5;7) Ein Medikament, das eine Vasodilatation verursacht, bewirkt so eine Zunahme der Sympathikusaktivität und eine Abnahme der Parasympathikusaktivität.(8;9) Im Gegensatz dazu verursacht eine vasokonstriktorische Substanz eine reflektorische Abnahme der Sympathikusaktivität und eine Zunahme der Parasympathikusaktivität.(8;10). Diese Gegenregulation puffert exzessive Blutdruckänderungen. Die puffernde Wirkung des Baroreflexes wird bei Patienten deutlich, bei denen diese Mechanismen versagen. Bei Patienten mit Baroreflexversagen ist der afferente Schenkel des Baroreflexes unterbrochen.(11-15) Diese Patienten leiden unter extremen Schwankungen des Blutdrucks.(15) Patienten mit Autonomem Versagen weisen eine Dysfunktion des efferenten Schenkels des Baroreflexes auf und leiden unter schwerer orthostatischer Hypotonie.(16-19) Viele dieser Patienten können aufgrund der Schwere der orthostatischen Hypotonie nur für Sekunden oder wenige Minuten stehen. Ein Phänomen, das bei Patienten mit afferenten und efferenten Läsionen des Baroreflexes zu beobachten ist, ist eine extreme Überempfindlichkeit gegenüber der Wirkung vasoaktiver Substanzen.(20-22) Selbst geringfügige postprandiale Änderungen des Gefäßtonus können einen starken Blutdruckabfall bewirken.(23) Die Baroreflexfunktion wird durch Krankheitsprozesse (24-26), physiologische Alterung (27;28), genetische Faktoren (29;30), Medikamente (31) und Nahrungsbestandteile (32) beeinflusst. Diese Faktoren könnten somit zur Variabilität der Empfindlichkeit gegenüber vasoaktiven Substanzen beitragen. In der

vorliegenden Arbeit wurde die Sensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen in Abhängigkeit von der Baroreflexfunktion untersucht.

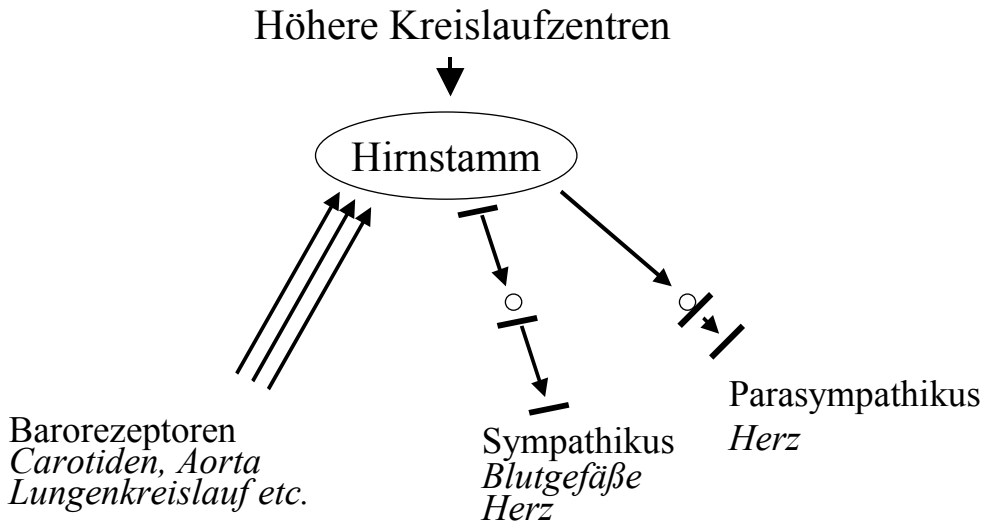

Abbildung 1. Schematische Darstellung des Baroreflexes. Dehnungsrezeptoren in den großen Gefäßen geben Informationen über den systemischen Blutdruck und den Füllungszustand des kleinen Kreislaufs über Afferenzen an kardiovaskuläre Kontrollzentren im Hirnstamm weiter. Diese Informationen und Einflüsse höherer Kreislaufzentren werden integriert und führen so zur Anpassung der Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus.

2.2 Autonome Kreislaufregulation - Pharmakologische Angriffspunkte

Der Baroreflex beeinflußt nicht nur das Ansprechen auf vasoaktive Substanzen, sondern kompliziert auch die Evaluierung der Kreislaufregulation bei pathophysiologischen und pharmakologischen Untersuchungen. Die Wirkung einer Substanz auf die

Kreislaufregulation könnte auf einem direkten Effekt auf das Endorgan (Blutgefäß, Herz) und auf einer indirekten Wirkung über das autonome Nervensystem beruhen. So ist zum Beispiel die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren nicht nur durch eine direkte Wirkung auf Blutgefäße und die Niere zu erklären, sondern auch durch eine zentrale Verminderung der Sympathikusaktivität.(33) In ähnlicher Weise können pathophysiologische Änderungen der Kreislaufregulation auf einem zentralen oder peripheren Effekt beruhen. In der Vergangenheit wurden häufig Substanzen, wie zum Beispiel Adrenorezeptor-Agonisten, systemisch verabreicht und aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen auf die Empfindlichkeit des Endorgans geschlossen.(22;34-38) Diese Folgerung ist aufgrund der Modulation durch den Baroreflex nicht zulässig. Aus diesem Grund wurden lokale Methoden, wie zum Beispiel Infusionen über die Arteria brachialis (39;40) oder Mikrodialyse (41-43), entwickelt. Diese Methoden erlauben es, die Wirkung vasoaktiver Substanzen in einem umschriebenen Gefäßbett oder Gewebe zu untersuchen, ohne reflektorische Änderungen der autonomen Aktivität zu induzieren. Der Nachteil dieser Methoden ist, daß die Befunde in einem kleinen Gefäßbett nicht unbedingt auf die systemische Zirkulation extrapoliert werden können. Eine Möglichkeit, Daten über die systemische Sensitivität in der Abwesenheit des Baroreflexes zu gewinnen, stellt die pharmakologische Blockade des efferenten Schenkels mittels eines Ganglienblockers dar.(44) In der vorliegenden Arbeit haben wir mittels dieser Methode die Hypothese überprüft, daß die Änderungen der Kreislaufregulation bei Patienten mit monogener Hypertonie und bei Patienten mit Orthostase Intoleranz auf einer Änderung der Adrenorezeptor-Sensitivität beruhen. Die Methode kann zusätzlich Informationen über die Beteiligung des autonomen

Nervensystems an der Blutdruckregulation liefern.(45;46) Die Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Kreislaufregulation wurde in der vorliegenden Arbeit bei verschiedenen Krankheitsbildern untersucht. Durch Vergleich der Sensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen vor und während Ganglienblockade kann eine Aussage über die Pufferfunktion des Baroreflexes getroffen werden. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Methode besteht darin, die Regulation der zerebralen Zirkulation unabhängig von der autonomen Gegenregulation zu untersuchen.

2.3 Zielstellung der Untersuchungen

- Charakterisierung der Wirkung vasoaktiver Substanzen bei Patienten mit Störungen der Baroreflexfunktion und bei Gesunden nach pharmakologischer Unterbrechung der Baroreflexes.
- Validierung und Einsatz von Ganglienblockade als pharmakologische Methode zur Dissektion der autonomen Kreislaufregulation bei Patienten mit autonomen Neuropathien, Orthostatischer Intoleranz und monogener Hypertonie und Brachydaktylie.
- Pharmakologische Dissektion peripherer und zentraler Effekte bei physiologischen Studien am Beispiel der zerebralen Zirkulation.

3. Methodik

3.1 Patienten und Probanden

Eine genauere Beschreibung der Patienten und gesunden Probanden, die an den jeweiligen Studien teilgenommen haben, ist den im Anhang beigefügten Originalarbeiten zu entnehmen.

Baroreflexversagen (Anhang V1).(11-15;47;48) Wir untersuchten eine 54-jährige Patientin mit Baroreflexversagen (Läsion der Baroreflex Afferenzen), das nach mehreren operativen Eingriffen im Bereich der Halswirbelsäule (C5-C7) und einem Verkehrsunfall auftrat. Sie hatte krisenhaft auftretende hypertensive Epsioden mit maximalen Blutdruckwerten von 270/140 mmHg. Die Blutdruckanstiege waren von einer Sinustachykardie begleitet. Die Episoden wurden durch psychische und physische Belastungen ausgelöst.

Autonome Neuropathien (Anhang V2, V5, V7, V8, V11, V13).(16-19;49-51) Alle Patienten wiesen signifikante orthostatische Hypotonie, die als Reduktion des systolischen Blutdrucks um mindestens 20 mmHg nach 3 Minuten im Stehen definiert wurde, und abnormale autonome kardiovaskuläre Reflextests auf (52;53). Patienten mit sekundären Ursachen für autonomes Versagen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus (54) oder Amyloidose (55), wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Peripheres Autonomes Versagen (Pure Autonomic Failure, Bradbury-Eggleston-Syndrom) und Multisystematrophie(56;57) (Shy-Drager-Syndrom) wurden anhand der Kriterien der American Autonomic Society definiert.(17) Ungefähr 50 % der Patienten waren im Liegen hyperton (≥150/90 mmHg).(49;58-60)

Monogene Hypertonie und Brachydaktylie (Anhang V15).(61;62;62-64) Wir untersuchten jüngere Mitglieder einer Familie mit einer autosomal dominanten Form von Hypertonie und Brachydaktylie. Das Gen, das für dieses Syndrom verantwortlich ist, befindet sich auf Chromosom 12p.(62) Die Familie lebt in einer ländlichen Gegend der Osttürkei und wurde erstmals von Bilginturan et al. (61) beschrieben.

Idiopathische Orthostatische Intoleranz (Anhang V6, V9, V10, V16).(65-74) Idiopathische Orthostatische Intoleranz ist vermutlich die häufigste Erkrankung des autonomen Nervensystems. Wir definierten die Erkrankung als reproduzierbare orthostatische Symptome, wie zum Beispiel Palpitationen, Schwindelgefühl und Sehstörungen, für mindestens drei Monate, signifikante orthostatische Tachykardie (>30/min Zunahme der Herzfrequenz nach 3 Minuten im Stehen) ohne orthostatische Hypotonie.

Noradrenalintransporter Dysfunktion (Anhang V9, V12).(73;75) Wir untersuchten Patienten (monozygotes Zwillingspaar und deren Familie), bei denen sich aus biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen der Verdacht auf eine Störung der neuronalen Noradrenalinaufnahme ergab. Die betroffenen Familienmitglieder litten unter orthostatischen Beschwerden und wiesen eine signifikante orthostatische Tachykardie auf. Bei der Sequenzierung des Noradrenalintransportergens fanden wir eine Missense (g237c) Mutation im Exon 9. Das betroffene Zwillingspaar war heterozygot für diese Mutation. Die g237c Mutation verursacht einen Austausch von Alanin gegen Prolin (A457P) im Bereich der Transmembrandomäne 9. Der mutierte Noradrenalintransporter hatte bei Expression in Chinesische-Hamster-Ovarzellen (CHO) nur 2 % der Aktivität des Wildtyps.

Gesunde Probanden (Anhang V3, V4, V10, V11, V14, V16). Jüngere und ältere gesunde Probanden wurden vor Einschluß in die Studien einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung unterzogen. Störungen der kardiovaskulären Regulation wurden mittels nichtinvasiver Funktionstests ausgeschlossen.

Aufklärung. Alle Patienten und Probanden wurden mindestens 24 Stunden vor den Versuchen ausführlich mündlich und schriftlich über mögliche Risiken aufgeklärt. Alle Studien wurden von der zuständigen Ethikkommission befürwortet.

3.2 Standardisierung der Testbedingungen (Anhang V1-V16)

Die Probanden oder Patienten nahmen zwei Tage vor den Untersuchungen keinen Alkohol und keine Getränke oder Speisen zu sich, die mit dem Katecholaminstoffwechsel interferieren könnten (z.B. Methylxanthine). Sie erhielten für drei Tage vor der Untersuchung eine 150-mMol-Natrium-Diät. Kreislaufwirksame Medikamente wurden mindesten fünf Halbwertszeiten vor den Untersuchungen abgesetzt. Alle Versuche erfolgten mindestens 2.5 Stunden nach der letzten Mahlzeit.(23) Neunzig Minuten vor den Versuchen durften die Probanden nicht trinken.(50;51)

3.3 Instrumentierung (Anhang V1-V16)

Während der kardiovaskulären autonomen Funktionstests und der pharmakologischen Testung mit Ganglienblocker, Phenylephrin oder Nitroprussid wurde die Herzfrequenz mittels EKG und die Atemfrequenz anhand von Änderungen der Thoraximpedanz oder des Atemflusses gemessen. Der Blutdruck wurde während der kardiovaskulären autonomen Funktionstests kontinuierlich mittels Photoplethysmographie (Finapres) und

intermittierend mittels einer automatischen Blutdruckmanschette am Oberarm gemessen (Dinamap). Der Fingerblutdruck wurde anhand des Oberarmblutdrucks adjustiert.(76) Während Ganglienblockade wurde der Blutdruck entweder mit einem Katheter in der Arteria radialis des nichtdominanten Arms oder mittels Photoplethysmographie und einer automatischen Oberarmmanschette gemessen. Bei den oralen Medikamentenversuchen und nach Gabe von Nitratpflastern wurden Blutdruck und Herzfrequenz mit einer automatischen Oberarmmanschette gemessen (Dianamap,Critikon). Änderungen des linksventrikulären Schlagvolumens wurden durch Impedanzkardiographie unter Verwendung der Formel von Sramek und Bernstein bestimmt.(77) Der zerebrale Blutfluß wurde mit transkranieller Doppler-Sonographie untersucht.(78;79)

3.4 Kardiovaskuläre autonome Funktionstests (Anhang V1-3, V5, V6, V8-13, V15-V16)

Nach einer Ruhephase von 30 Minuten im Liegen untersuchten wir den Effekt von tiefer Atmung (5 Sekunden Inspiration, 5 Sekunden Exspiration) auf die Herzfrequenz. Wir quantifizierten die respiratorische Sinusarrhythmie als Ratio von maximaler und minimaler Herzfrequenz während der tiefen Atmung. Anschließend führten die Patienten ein Valsalva Manöver für 15 Sekunden bei einem Atemwegsdruck von 40 mmHg aus. Der Effekt von körperlicher Arbeit (Hand-Grip-Test) und einem Schmerzreiz (Cold-Pressor-Test) auf den Blutdruck wurde ebenfalls untersucht. Die Kreislaufregulation im Stehen wurde mittels aktiver Orthostase oder einer Kipptischuntersuchung charakterisiert.(52;53;80;81)

3.5 Medikamentenversuche bei Patienten mit autonomen Neuropathien

Versuche im Sitzen (Anhang V5, V11, V13). Bei der Testung von Medikamenten, die den Blutdruck anheben könnten, saßen die Patienten. Wir untersuchten die Wirkung von Placebo, Phenylpropanolamin (12,5 und 25 mg), Yohimbin (5 mg), Midodrin (5 und 10 mg), Koffein (250 mg), Methylphenidat (5 mg), Indomethacin (50 mg) und Ibuprofen (600 mg). Die Gabe der Medikation erfolgte einfach-blind. Der Oberarm mit der Blutdruckmanschette wurde in Herzhöhe fixiert. Blutdruck und Herzfrequenz wurden alle fünf Minuten gemessen. Nach einer Ruhephase von 30 Minuten nahmen die Patienten die Testmedikation mit 50 ml Leitungswasser ein. Blutdruck und Herzfrequenz wurden für weitere zwei Stunden alle fünf Minuten gemessen.

Versuche im Liegen (Anhang V2, V8). Bei der Testung von Medikamenten, die den Blutdruck senken könnten, lagen die Patienten. Alle Patienten hatten schweres autonomes Versagen und Hypertonie im Liegen. Die Studie erfolgte einfach-blind. Wir verglichen die Wirkung von Placebo, transdermalem Nitroglycerin (0.025-0.2 mg/h) und Nifedipin (30 mg, nicht retardiert) auf Blutdruck und nächtliche Urinexkretion (Volumen, Natrium, Kalium, Kreatinin). Das Nitroglycerin- oder Placebopflaster wurde um 20 Uhr plaziert und am Morgen um 6 Uhr entfernt. Nifedipin wurde um 20 Uhr mit 50 ml Wasser eingenommen. Die Patienten durften bis 8 Uhr nicht aufstehen. Der Blutdruck wurde von 20 bis 8 Uhr stündlich gemessen. Anschließend erfolgte eine Blutdruckmessung im Stehen.

3.6 Kreislaufwirkung von Wasser (Anhang V7, V11)

Wir untersuchten die Wirkung unterschiedlicher Mengen an oral zugeführtem Leitungswasser (120 ml, 240 ml, 480 ml)(50;51) auf Oberarmblutdruck und Herzfrequenz. Die Versuche erfolgten im Sitzen. Während Ganglienblockade erfolgte die Gabe von Wasser in halb liegender Position. Blutdruck und Herzfrequenz wurden alle fünf Minuten gemessen. Nach einer Ruhephase von 30 Minuten nahmen die Patienten die Testmahlzeit oder Wasser ein. Blutdruck und Herzfrequenz wurden für weitere 1,5 Stunden alle fünf Minuten gemessen.

3.7 Pharmakologische Blockade autonomer Ganglien (Anhang V3, V4, V9, V11, V13, V14, V15, V16)

N_N-cholinerge Rezeptoren wurden durch intravenöse Infusion von Trimethaphan blockiert.(45;82-84) Die Infusion wurde mit einer Rate von 0,5-1 mg/min begonnen. Die Infusionsrate wurde alle sechs Minute gesteigert bis einer der folgenden Endpunkte erreicht war: komplette Ganglienblockade, Symptome, die die Beendigung des Versuchs erfordern, Verminderung des systolischen Blutdrucks auf <90 mmHg oder erreichen einer Infusionsrate von Trimethaphan von 12 mg/min. Wir definierten komplette Ganglienblockade als eine Änderung der Herzfrequenz von maximal 1/min bei einer systolischen Blutdruckänderung von mindestens 25 mmHg nach Bolusgabe von Phenylephrin oder Natrium-Nitroprussid.(51;59;64;76;85) Zur Validierung dieser Definition untersuchten wir mittels Mikroneurographie den Effekt von Ganglienblockade auf die Aktivität postganglionärer sympathischer Neurone (s.u.).(76)

3.8 Systemische pharmakologische Testung vor und nach Ganglienblockade (Anhang V4, V15, V16)

Änderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks bei Gabe ansteigender Konzentrationen von Isoproterenol, Phenylephrin und Natrium-Nitroprussid als Bolus wurden vor und nach Ganglienblockade untersucht.(64;74;76) Die Gabe der Testsubstanzen erfolgte über einen peripheren Venenverweilkatheter. Ein weiterer Venenkatheter im anderen Arm diente der Infusion von Trimethaphan. Zunehmende Konzentrationen von Isoproterenol wurden mit dem Ziel gegeben, einen Herzfrequenzanstieg von mindestens 25 min^{-1} zu erreichen. Die Dosis von Phenylephrin und Natrium-Nitroprussid wurde gesteigert, bis eine Blutdruckzunahme beziehungsweise eine systolische Blutdruckreduktion von 25 mmHg erreicht war. Die Gabe der Testsubstanzen wurde während kompletter Ganglienblockade wiederholt. Änderungen des systolischen Blutdrucks mit Nitroprussid und Phenylephrin wurden gegen Änderungen des RR Intervalls aufgetragen. Die Steigung der Baroreflex-Herzfrequenz-Kurve (Baroslope) wurde am linearen Teil der sigmoidalen Beziehung zwischen Blutdruck und RR-Intervall mittels linearer Regression bestimmt.(2) Individuelle Dosiswirkungskurven für Änderung der Herzfrequenz mit Isoproterenol und Änderung des systolischen Blutdrucks mit Isoproterenol, Phenylephrin und Natrium wurden ermittelt.(70;76) Die Dosis, die eine Änderung der Herzfrequenz um 12,5 min^{-1} oder des systolischen Blutdrucks um 12,5 mmHg bewirkt wurde anhand der Dosiswirkungskurve ermittelt.(76)

3.9 Mikroneurographie (Anhang V1, V4, V15)

Die Aktivität postganglionärer sympathischer Neurone wurde im rechten Nervus peroneus in der Höhe des Fibulakopfes mit einer Nadelelektrode untersucht.(86-90) Das Signal wurde zunächst vorverstärkt (Faktor 1,000) und gefiltert. Das gefilterte Signal wurde gleichgerichtet, verstärkt (100fach) und integriert (Zeitkonstante 0.1). Die Kriterien für ein adäquates sympathisches Nervensignal zum Skelettmuskel waren: (a) Elektrische Stimulation verursacht eine Muskelkontraktion aber keine Parästhesien; (b) Passive Dehnung des Muskels bewirkt ein afferentes Nervensignal, während kutane Stimulation kein Signal auslöst; (c) Typische Morphologie des Neurogramms; (d) Zunahme des Nervensignals während Phase II des Valsalva Manövers.

3.10 Charakterisierung der zerebralen Zirkulation (Anhang V6, V10, V14)

Die rechte Arteria cerebri media wurde von der Schläfe aus mit einem 2 MHz Schallkopf untersucht. Die Position des Schallkopfes wurde durch ein Halteband gesichert. Der Pulsatilitätsindex wurde als ein Indikator für zerebrovaskulären Widerstand verwendet ([systolische-diastolische] / mittlere Blutflußgeschwindigkeit).(91) Der zerebrovasculäre Widerstandsindex wurde als arterieller Mitteldruck geteilt durch die mittlere Blutflußgeschwindigkeit berechnet.(92) Ein randomisiertes Atemprotokoll diente der Induktion von Hypokapnie. Bei diesem Versuch wurde den Probanden die Atemfrequenz über einen Monitor als graphisches Muster vorgegeben. Hyperkapnie wurde durch Gabe von 5 % Kohlendioxid über einen offenen Atemkreislauf hervorgerufen. Der arterielle Partialdruck von Sauerstoff und Kohlendioxid wurde kontinuierlich mittels einer arteriellen Sonde gemessen. Die Wirkung von Hypo- und Hyperkapnie auf den

Blutdruck und die zerebrale Blutflußgeschwindigkeit wurde im Liegen, im Stehen (Sympathikusaktivierung) und während Ganglienblockade (Deaktivierung des Sympathikus) untersucht. Während der Ganglienblockade wurde eine Infusion mit Phenylephrin begonnen und angepaßt, um den Blutdruck und damit den zerebralen Perfusionsdruck konstant zu halten.

3.11 Datenerfassung und Auswertung (Anhang V1-16)

Blutdruck, Elektrokardiogramm, Atmung, Impedanzkardiogramm, zerebraler Blutfluß und das integrierte Mikroneurographie-Signal wurden mit einer Abtastrate von 500 Hz mittels des Datenerfassungsprogramms Windaq Pro+ (Dataq, Deutschland) aufgezeichnet. Das Rohsignal der Mikroneurographie wird mit einer Abtastrate von 5 kHZ aufgezeichnet. Die Auswertung der Daten erfolgt mittels einer Software, die auf der Basis von PV WAVE (Visual Numerics, U.S.A.) entwickelt wurde.(93)

3.12 Statistische Methoden (Anhang V1-16)

Ergebnisse der pharmakologischen und der physiologischen Untersuchungen wurden mit dem Statistikprogramm GraphPad Prizm (GraphPad Software, San-Diego, U.S.A) analysiert. Die untersuchten Stichproben wurden auf Normalverteilung geprüft. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurden nichtparametrische Testverfahren verwendet. Gruppenvergleiche wurden mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Intraindividuelle paarweise Vergleiche erfolgten mittels des t-Tests für verbundene Stichproben oder des Wilkoxon-Matched-Pairs-Tests. Parameterbeziehungen wurden mittels linearer (z.B. Baroreflexsensitivität) oder nichtlinearer (Dosis-

Wirkungsbeziehungen) untersucht. Bei Studien mit fehlender statistischer Signifikanz wurde die statistische Power überprüft. Die Ergebnisse sind, soweit nicht anders angegeben, als Mittelwert±Standardfehler dargestellt. Als Signifikanzniveau wurde α=0,05 gewählt.

4. Darstellung einzelner Studienergebnisse

4.1 Vasoaktive Substanzen und Baroreflexfunktion

4.1.1 Vasoaktive Substanzen und Dysfunktion des Baroreflexes (V1,V5,V8)

Baroreflexversagen. Bei einer Patientin mit Baroreflexversagen (Läsion der Afferenzen des Baroreflexes) betrug die intravenöse Dosis von Phenylephrin, die einen systolischen Blutdruckanstieg von 25 mmHg verursachte, 25 µg (gesunde Probanden: 225±15 µg). Die Dosis von Natrium-Nitroprussid, die den systolischen Blutdruck um 25 mmHg verminderte, betrug 0.15 µg/kg (gesunde Probanden 1.2±0.2 µg/kg). Die Blutdruckänderungen mit Phenylephrin und Natrium-Nitroprussid waren nicht mit einer baroreflexvermittelten Herzfrequenzänderung verbunden.

Autonome Neuropathien - Versuche im Sitzen. Bei Patienten mit zentralem und peripheren autonomen Neuropathien (efferenter Schenkel des Baroreflexes) verursachten Phenylpropanolamin (p=0.002, n=26), Yohimbin (p=0.005, n=22), und Indomethacin (p=0.04, n=18)(Abbildung 2) im Vergleich zu Placebo einen signifikanten Blutdruckanstieg. Midodrin verursachte einen ähnlichen Blutdruckanstieg wie Phenylpropanolamin. Die Blutdruckwirkung von Ibuprofen (n=9), Koffein (n=16), und Methylphenidat (n=21) war variabel und im Vergleich zu Placebo nicht signifikant (Tabelle).

Tabelle. Medikamentenversuche im Sitzen

Medikament	Maximale SBP Änderung	Responder *
Koffein 250 mg	20±8 mmHg	81 %
Ibuprofen 600 mg	8±7 mmHg	44 %
Indomethacin 50 mg	25±8 mmHg	83 %
Methylphenidat 5 mg	9±7 mmHg	43 %
Phenylpropanolamin 12.5 mg	30±6 mmHg	88 %
Yohimbine 5.4 mg	34±8 mmHg	82 %

SBP = systolischer Blutdruck. * Responder sind Patienten, bei denen die Änderung des systolischen Blutdrucks nach Einnahme der Testmedikation größer war als nach Einnahme von Placebo.(94)

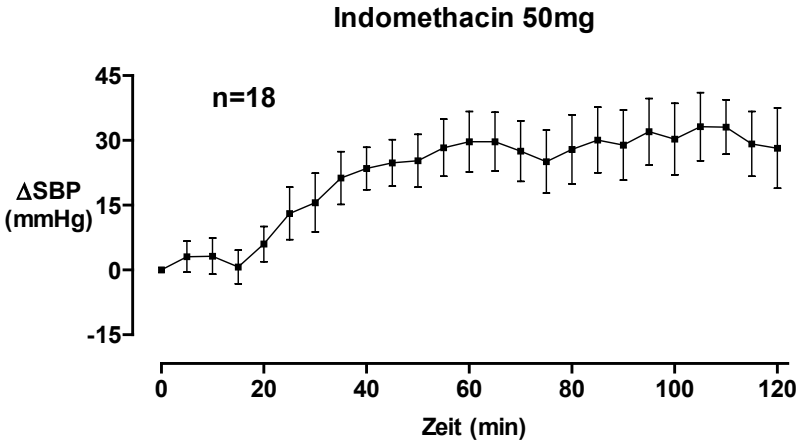

Abbildung 2. Änderung des systolischen Blutdrucks (SBP) nach Einnahme von 50 mg Indomethacin bei Patienten mit Autonomem Versagen. Die Einnahme erfolgte bei 0 Minuten.

Autonome Neuropathien - Versuche im Liegen. Der systolische Blutdruck war 179±5 mmHg bevor Nitroglycerin appliziert wurde und 170±7 mmHg vor Placebo. Nitroglycerin verursachte im Vergleich mit Placebo eine signifikante Blutdruckreduktion ($p<0.01$). Im Vergleich mit Placebo betrug die maximale Reduktion des systolischen Blutdrucks 36±10 mmHg 4 Stunden nach Applikation des Nitroglycerinpflasters (Abbildung 3). Der systolische Blutdruck im Liegen war vor Einnahme von Nifedipin und Placebo ähnlich (Placebo: 172±8 mmHg, Nifedipin: 163±7 mmHg, $p=0.2$). Nifedipin verursachte einen raschen und ausgeprägten Blutdruckabfall ($p<0.001$ verglichen mit Placebo, Abbildung 3). Die maximale systolische Blutdruckreduktion betrug 37±9 mmHg 4 Stunden nach Einnahme von Nifedipin. Hinsichtlich der Sensitivität gegenüber Nitroglycerin und Nifedipin wurden bei Patienten mit Multisystematrophie und bei Patienten mit peripherem autonomen Versagen keine Unterschiede festgestellt. Die deutliche Blutdruckreduktion mit beiden Interventionen war nicht von der erwarteten Reduktion der Natriumexkretion begleitet.

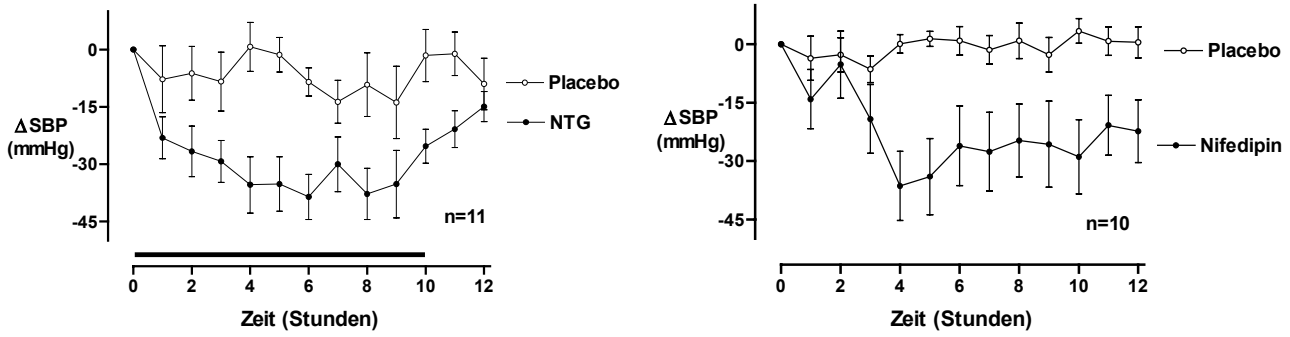

Abbildung 3. Änderung des systolischen Blutdrucks (SBP) nach Gabe von Nifedipin oder Nitroglycerin bei Patienten mit Autonomem Versagen im Vergleich zu Placebo. Die Einnahme erfolgte bei 0 Stunden. Das Nitroglycerinpflaster wurde nach 10 Stunden entfernt.

Schlußfolgerung: Dysfunktion des afferenten und des efferenten Schenkels des Baroreflexes ist von einer extremen Hypersensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen begleitet. Der starke Blutdruckanstieg bei Gabe von Yohimbin bei einigen Patienten mit autonomen Neuropathien spricht dafür, daß auch die Wirkung endogen freigesetzten Noradrenalins verstärkt ist.

4.1.2 Ganglienblockade als Modell für efferente Baroreflex-Dysfunktion (V3)

Die Infusionsrate von Trimethaphan, die notwendig war um den efferenten Teil des Baroreflexes zu blockieren, betrug 6±0.4 mg/min (88 µg/kg∗min). Der Blutdruck nahm von 129±4/ 65±3 mmHg vor Infusion auf 90±5/ 48±2 mmHg während kompletter Blockade ab. Die Hauttemperatur in der Peripherie nahm während der Blockade deutlich zu. Während der Infusion von Trimethaphan war die respiratorische Sinusarrhythmie fast

vollständig aufgehoben. Weder Cold-Pressor- noch Hand-Grip-Test verursachten einen Blutdruckanstieg. Vor Ganglienblockade trat bei einer Kipptischuntersuchung keine signifikante orthostatische Hypotonie auf (124±5 mmHg bei –10 ° , 116±4 mmHg bei 60 ° Kipptischwinkel). Während Ganglienblockade war der systolische Blutdruck 97±5 mmHg bei –10° und 79±5 mmHg bei 20° Kipptischwinkel ($p<0.0001$). Salivation und Tränenproduktion nahmen während Ganglienblockade stark ab. Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration im Liegen betrug 180±20 pg/ml vor Ganglienblockade und 39±8 pg/ml während Ganglienblockade.

Schlußfolgerung. Mittels Ganglienblockade kann ein Zustand erreicht werden, der die physiologischen und biochemischen Veränderungen bei Patienten mit schwersten peripheren autonomen Neuropathien widerspiegelt.

4.1.3 Pufferfunktion des Baroreflexes und Ganglienblockade (V4)

Die Baroreflexsensitivität betrug 24 (22/26 = 1. und 4. Quartil) ms/mmHg vor Ganglienblockade und 0,00 (0,00/0,09) ms/mmHg während kompletter Ganglienblockade. Die Aktivität postganglionärer sympathischer Neurone war durch Ganglienblockade vollständig eliminiert. Die Dosis von Isoproterenol, die einen Herzfrequenzanstieg von 12,5 min^{-1} verursachte, betrug 0,22 (0,17/0,41) µg vor und 0,74 (0,33/2,3) µg während Ganglienblockade. Die hypotensive Wirkung von Isoproterenol war während Ganglienblockade verstärkt. Die Dosis von Isoproterenol, die den systolischen Blutdruck 12,5 mmHg verminderte, war 0,61 (0,51/5,3) µg vor und 0,17 (0,12/0,21) µg während Ganglienblockade ($p<0,01$). Die Natrium-Ntroprussid-Dosis, die den systolischen Blutdruck 12,5 mmHg senkte, betrug 2,3 (1,3/3,4) µg/kg vor und 0,18

(0,14/0,24) µg/kg während Ganglienblockade, was einer 13-fachen Reduktion entspricht ($p<0,01$). Die Dosis von Phenylephrin, die notwendig war, um den systolischen Blutdruck 12,5 mmHg zu steigern, nahm von 135 (110/200) µg vor Blockade auf 16 (10/30) µg während Ganglienblockade ab ($p<0.01$)(Abbildung 4).

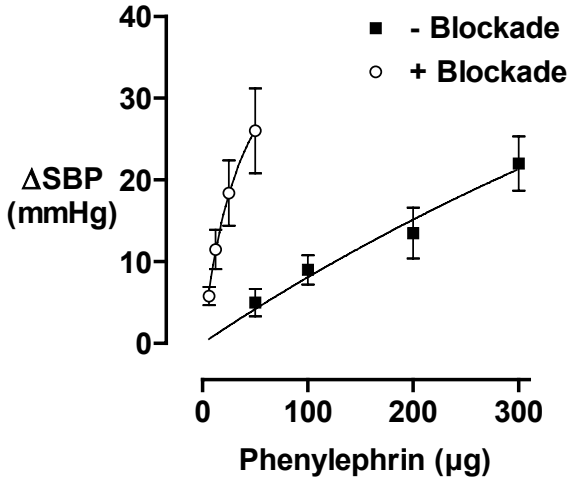

Abbildung 4. Änderung des systolischen Blutdrucks (SBP) nach Bolusgabe von Phenylephrin vor und während Ganglienblockade.

Schlußfolgerung. Mittels Ganglienblockade kann der Baroreflex fast vollständig blockiert werden. Akuter Verlust der Baroreflexfunktion führt zu einer dramatischen Zunahme der Sensitivität gegenüber Vasokonstriktoren und Vasodilatatoren.

4.2 Pharmakologische Charakterisierung der Autonomen Regulation

4.2.1 Mechanismus von Hypertonie im Liegen bei autonomen Neuropathien (V2,V13)

Wir prüften die Hypothese, daß Sympathikusaktivität zur Hypertonie im Liegen bei Patienten mit schwerem autonomen Versagen und orthostatischer Hypotonie beiträgt. Alle Patienten mit Multisystematrophie (zentrales Autonomes Versagen) zeigten eine extreme Blutdruckreduktion bei Gabe von Trimethaphan (Verminderung des systolischen Blutdrucks: 60 bis 130 mmHg) (Abbildung 5). Die Reaktion auf Trimethaphan war bei Patienten mit peripherem Autonomen Versagen variabel. Die maximale Reduktion des Blutdrucks während Ganglienblockade betrug bei Patienten mit Multisystematrophie 90±8/42±6 mmHg ($p<0,0001$) und bei Patienten mit peripherem Autonomen Versagen 35±13/11±8 mmHg ($p<0,05$). Diese Reduktion des Blutdrucks wurde bei Patienten mit Multisystematrophie mit einer erheblich niedrigeren Infusionsrate erreicht als bei Patienten mit peripherem Autonomen Versagen (Multisystematrophie: 3.5±0.8 mg/min, peripheres Autonomes Versagen: 9.3±1.1 mg/min, $p<0.001$). Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration nahm bei Patienten mit peripherem Autonomen Versagen von 124±26 pg/ml vor auf 58±16 pg/ml während Ganglienblockade ab ($p=0.03$). Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration nahm auch bei Patienten mit Multisystematrophie während Ganglienblockade deutlich ab (vor Blockade: 376±70 pg/ml, während Blockade: 210±69 pg/ml, $p<0.001$). Patienten, die bei Infusion von Trimethaphan mit einer Blutdruckreduktion reagierten, zeigten auch bei intravenöser Gabe von Phentolamin eine deutliche Blutdruckreduktion.

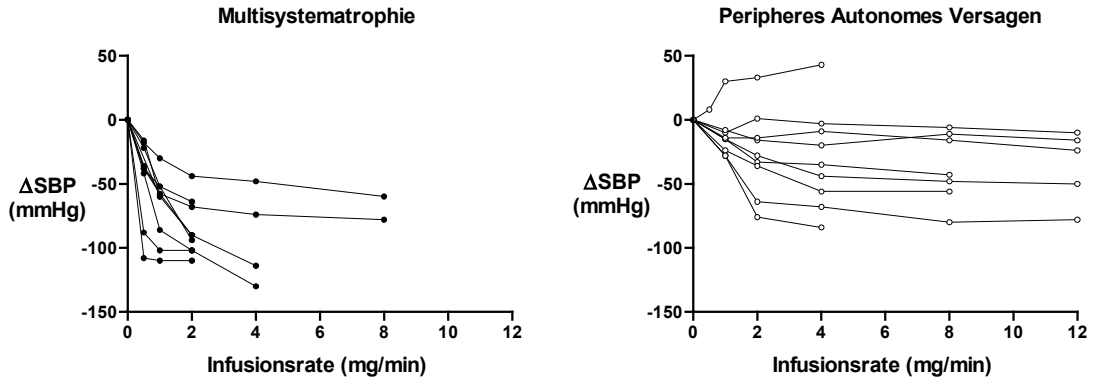

Abbildung 5. Änderung des systolischen Blutdrucks (SBP) bei Infusion des Ganglienblockers Trimethaphan bei Patienten mit Multisystematrophie und peripherem Autonomen Versagen.

Schlußfolgerung. Die Hypertonie im Liegen ist bei Patienten mit Multisystematrophie, die eine autonome Dysfunktion aufweisen, durch den Sympathikus vermittelt. Bei Patienten mit peripherer autonomer Dysfunktion kann residuelle Sympathikusaktivität die Hypertonie im Liegen nur zu einem Teil erklären.

4.2.2 Mechanismus des Blutdruckanstiegs nach Wassertrinken (V7,V11)

Wir charakterisierten die blutdrucksteigernde Wirkung von Wassertrinken und testeten die Hypothese, daß der Blutdruckanstieg auf einer Sympathikusaktivierung beruht. Wassertrinken (480 ml) verursachte bei Patienten mit Autonomem Versagen eine ausgeprägte und rasche Zunahme des Blutdrucks (Multisystematrophie: 33±5/16±3 mmHg, $p<0,0001$; peripheres Autonomes Versagen: 37±7/14±3 mmHg, $p<0,0001$)

(Abbildung 6). Die Wassertemperatur hatte keinen Einfluß auf den Blutdruckanstieg. Bei älteren Gesunden (n=11, 57±2,2 Jahre) verursachte Wassertrinken einen maximalen systolischen Blutdruckanstieg von 11±2,4 mmHg nach 35 Minuten ($p<0.001$). Bei jüngeren Gesunden (n=8, 25±0,9 Jahre) trat kein Blutdruckanstieg auf. Das Plasmavolumen, die Plasma-Vasopressin-Konzentration und die Plasma-Renin-Aktivität änderten sich nach Wassertrinken nicht. Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration nahm bei älteren und jüngeren Gesunden um mehr als 100 pg/ml zu. Der Blutdruckanstieg nach Gabe von Yohimbin erfordert residuelle Sympathikusaktivität. Patienten mit Autonomem Versagen und einem starken Blutdruckanstieg nach Einnahme von Yohimbin zeigten eine besonders ausgeprägte Reaktion auf Wasser. Patienten, die nicht auf Yohimbin reagierten, zeigten keinen oder einen geringen Blutdruckanstieg nach Wassertrinken. Bei jungen Gesunden verursachte Wassertrinken während Ganglienblockade (experimentelles Modell für komplettes Autonomes Versagen) keinen Blutdruckanstieg. Der starke Blutdruckanstieg nach Wassertrinken bei Patienten mit Multisystematrophie wurde durch Ganglienblockade fast vollständig aufgehoben (Abbildung 7).

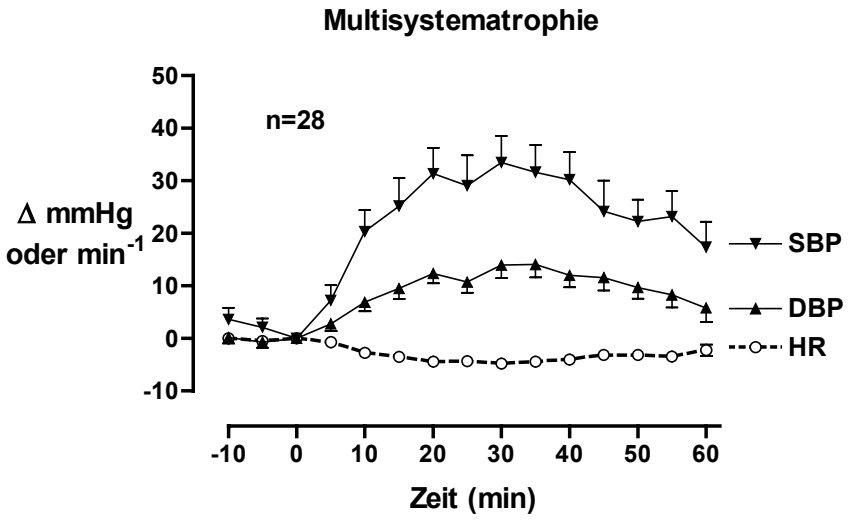

Abbildung 6. Änderung von systolischem Blutdruck (SBP), diastolischem Blutdruck (DBP) und Herzfrequenz (HR) nach Ingestion von 480 ml Leitungswasser bei Patienten mit Multisystematrophie. Die Patienten begannen bei 0 Minuten zu trinken.

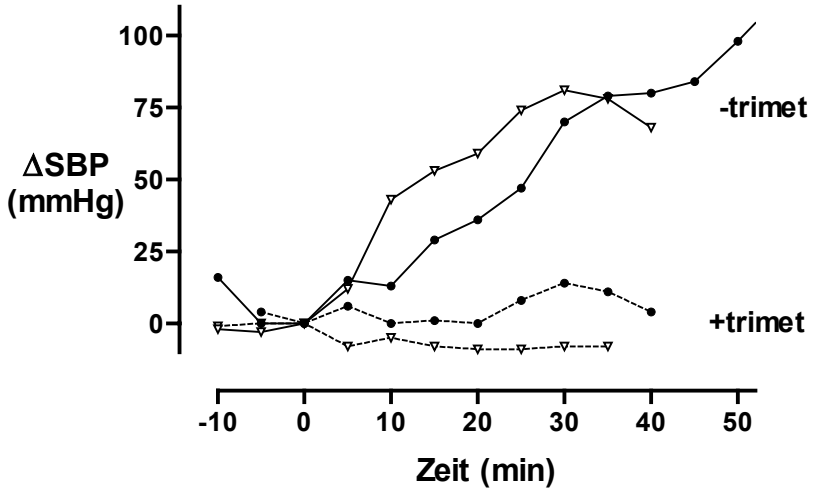

Abbildung 7. Änderung des systolischen Blutdrucks (SBP) nach Wassertrinken bei zwei Patienten mit Multisystematrophie vor (-trimet) und während (+trimet) Infusion von Trimethaphan.

Schlußfolgerung. Der Blutdruckanstieg nach Wassertrinken beruht auf einer Sympathikusaktivierung. Die Reaktion des Blutdrucks ist bei Patienten mit autonomen Neuropathien vermutlich vorwiegend aufgrund der verminderten Pufferfunktion des Baroreflexes besonders stark ausgeprägt.

4.2.3 Monogene Hypertonie und Brachydaktylie (V15)

Wir überprüften die Hypothese, daß Sympathikusaktivierung und Dysfunktion des Baroreflexes bei Patienten mit monogener Hypertonie und Brachydaktylie auftreten. Nach einer Ruhephase im Liegen betrug der Blutdruck 135±6,7/81±4,6 mmHg und stieg nach fünf Minuten im Stehen auf 148±3,2/99±5,7 mmHg an (orthostatische Hypertonie). Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration im Liegen und im Stehen sowie die Noradrenalin-Ausscheidung im Urin waren bei den Patienten nicht erhöht. Die Patienten hatten eine normale respiratorische Sinusarrhythmie (Sinusarrhythmie-Ratio: 1,3±0,055). Der Blutdruck nahm während des Hand-Grip-Tests um 36±5,0/24±2,7 mmHg und während des Cold-Pressor-Tests um 46±8,8/27±5,5 mmHg zu. Bei den Patienten mit monogener Hypertonie war der Blutdruck 150±4,9/ 86±1,8 mmHg vor Ganglienblockade. Während kompletter Ganglienblockade wurde ein Blutdruck von 134±4,9/ 82±4,1 mmHg gemessen. Bei Kontrollpersonen betrug der Blutdruck vor Ganglienblockade 129±4,0/ 65±3,0 mmHg und während Ganglienblockade 90±6/ 49±2,4 mmHg ($p<0,01$ verglichen mit Patienten). Bei den Patienten war die Plasma-Vasopressin-Konzentration 0,47±0,02 pg/ml vor und 0,84±0,13 pg/ml während Ganglienblockade. Dahingegen verursachte Ganglienblockade bei Vergleichspersonen

eine starke baroreflexvermittelte Zunahme der Plasma-Vasopressin-Konzentration (1,6±0,17 pg/ml vor und 39±13 pg/ml während Ganglienblockade). Vor Ganglienblockade waren die Patienten im Vergleich zu Gesunden extrem hypersensitiv gegenüber Phenylephrin und Natrium-Nitroprussid. Die Dosis von Phenylephrin, die den Blutdruck um 12,5 mmHg steigerte, betrug bei Patienten 8.0±2.0 µg und bei Kontrollen 135±35 µg (während Ganglienblockade: 5,4±0,4 µg bei Patienten, 13±4,8 µg bei Kontrollpersonen; $p<0,0001$ für Gruppenvergleich, $p<0,001$ Intervention, $p<0,01$ für die Interaktion von Gruppe und Intervention). Vor Ganglienblockade war die Dosis von Natrium-Nitroprussid, die den systolischen Blutdruck 12,5 mmHg verminderte 0,20±0,066 µg/kg bei Patienten und 1,8±0,50 µg/kg bei Kontrollpersonen ($p<0,01$). Die Baroreflexsensitivität lag bei den Patienten im unteren Normbereich (9,4±1,6 msec/mmHg).(95) Die Aktivität postganglionärer sympathischer Neurone war bei den Patienten weder im Ruhezustand noch während des Cold-Pressor-Tests erhöht (In Ruhe: 15±4,6 bursts/min bei Patienten, 12±6 bursts/min bei Gesunden).

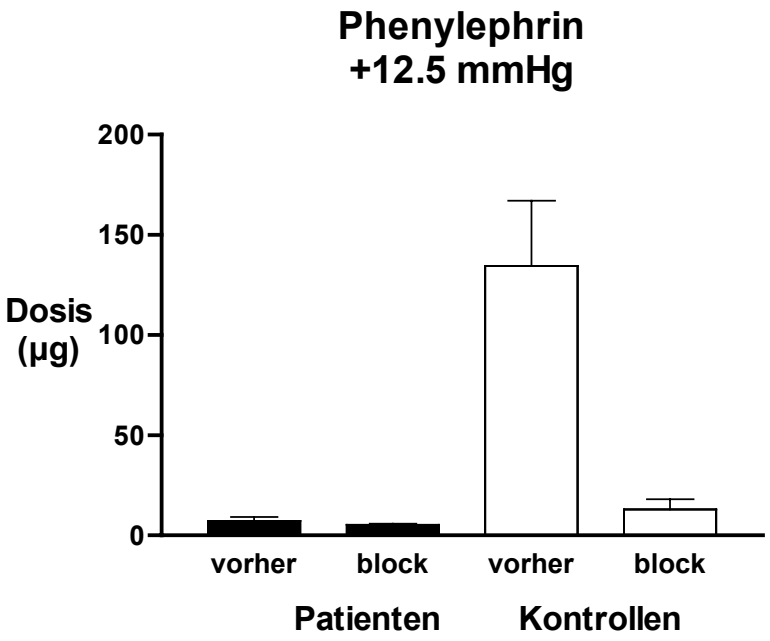

Abbildung 8. Phenylephrin-Dosis, die notwendig war, um den systolischen Blutdruck um 12,5 mmHg anzuheben bei Patienten mit monogener Hypertonie und bei Kontrollpersonen vor und während Ganglienblockade (block).

Schlußfolgerung. Der basale Blutdruck bei Patienten mit monogener Hypertonie und Brachydaktylie ist unabhängig vom autonomen Nervensystem deutlich erhöht. Diese Patienten reagieren jedoch auf äußere Reize mit einem exzessiven Blutdruckanstieg. Die exzessive Reaktivität ist nicht auf verstärkte Sympathikusaktivierung oder vaskuläre Hypersensitivität zurückzuführen, sondern beruht vermutlich auf einer stark verminderten Pufferfunktion des Baroreflexes.

4.2.4 Orthostatische Intoleranz und Dysfunktion des Noradrenalintransporters (V9,V12)

Bei Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz und bei einem monozygoten Zwillingspaar mit Noradrenalintransporter Dysfunktion testeten wir die Sensitivität gegenüber Phenylephrin, Isoproterenol und Natrium-Nitroprussid vor und während kompletter Ganglienblockade.(96) Ganglienblockade verminderte den Blutdruck um 17±1.6/ 7.0±2.7 mmHg bei Patienten und um 3.9±3.8/ 1±2.5 mmHg bei Kontrollpersonen ($p<0.01$ für die Reduktion des systolischen Blutdrucks). Bei den Patienten mit Noradrenalintransporter-Dysfunktion verminderte sich der systolische Blutdruck bei Infusion des Ganglienblockers um 18 und 36 mmHg. Patienten und Kontrollpersonen wiesen eine ähnliche Sensitivität gegenüber der blutdrucksenkenden sowie der herzfrequenzsteigernden Wirkung von Isoproterenol auf. Zum Beispiel verursachte eine Bolusdosis von 0,8 µg Isoproterenol während Ganglienblockade einen Herzfrequenzanstieg von 18±2.6 min^{-1} bei Kontrollpersonen und 18±2.3 min^{-1} bei Gesunden (Abbildung 9). Wir konnten keinen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich der Sensitivität gegenüber Phenylephrin oder Natrium-Nitroprussid vor oder während Ganglienblockade nachweisen. Die Patienten mit Noradrenalintransporter Dysfunktion unterschieden sich nicht von Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz.

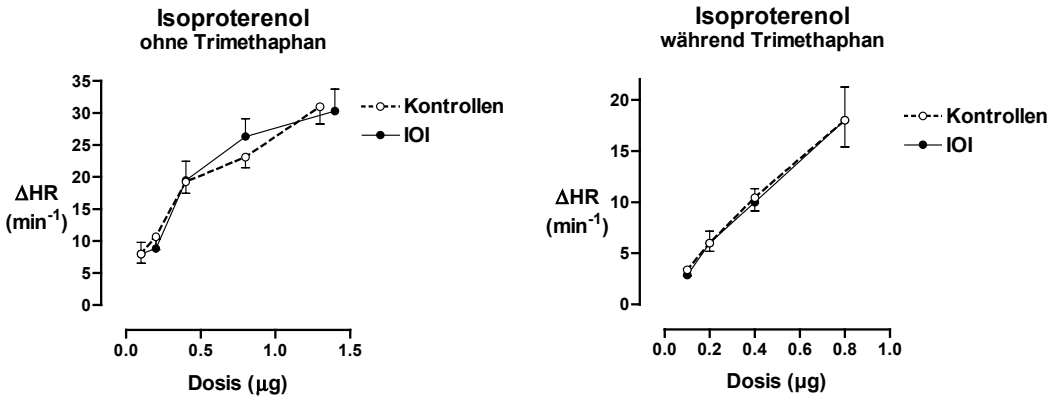

Abbildung 9. Zunahme der Herzfrequenz (HR) bei Bolusgabe von Isoproterenol bei Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz und bei Kontrollpersonen.

Schlußfolgerung. Bei einer Untergruppe von Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz und bei Patienten mit Noradrenalintransporter Dysfunktion ist die Sympathikusaktivität bereits im Liegen gesteigert. Bei der Mehrzahl der Patienten scheint keine Hypersensitivität gegenüber alpha- oder beta-Adrenorezeptor-Stimulation und keine Dysfunktion der Baroreflexfunktion vorzuliegen.

4.2.5 Das autonome Nervensystems und zerebrale Zirkulation (V6,V10,V14)

Wir konnten nachweisen, daß Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz im Stehen eine stärker ausgeprägte Sympathikusaktivierung und eine stärkere Reduktion der zerebralen Perfusion (zerebrale Vasokonstriktion) zeigten.(71) Infusion von Kochsalzlösung oder Phenylephrin verminderte die Sympathikusaktivierung und die

zerebrale Vasokonstriktion.(72) Bei Gesunden untersuchten wir, ob der Effekt des autonomen Nervensystems auf die zerebrale Perfusion auf einem direkten Effekt auf zerebrale Blutgefäße, einer Änderung der CO_2-Reaktivität oder Änderungen der Ventilation beruht. Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration betrug im Liegen 198±18 pg/ml, im Stehen 400±41 pg/ml und 97±16 pg/ml während Ganglienblockade ($p<0,001$). Der spontane arterielle PCO_2 war 42±1,3 mmHg im Liegen, 41±1,5 mmHg im Stehen und 43±1,4 mmHg während Ganglienblockade ($p<0,05$). Bei einem vergleichbaren zerebralen Perfusionsdruck betrug die mittlere zerebrale Blutflußgeschwindigkeit 64±5,8 cm/s im Liegen, 58±4,9 cm/s im Stehen und 66±6,2 cm/s während Ganglienblockade ($p=0,07$). Dieser tendenzielle Unterschied war nach Berücksichtigung des arteriellen PCO_2 stark reduziert. Die Erhöhung der inspiratorischen Fraktion von Kohlendioxid auf 5 % resultierte in einer Zunahme der Minutenventilation auf 16±1,8 l/s im Liegen, 18±1,9 l /s im Stehen und 13±2,7 l/s während Ganglienblockade ($p<0,05$). Die Steigung der Regressionslinie von $PaCO_2$ und mittlerer zerebraler Blutflußgeschwindigkeit war im Liegen 1,6±0,18 cm/s/mmHg, im Stehen 1,3±0,14 cm/s/mmHg und während Ganglienblockade 2,3±0,36 cm/s/mmHg ($p<0,05$).

<u>Schlußfolgerung.</u> Die direkte Wirkung des autonomen Nervensystems bei physiologischem arteriellen PCO_2 auf die zerebrale Zirkulation ist relativ gering. Dahingegen scheint das autonome Nervensystem die durch Kohlendioxid induzierte zerebrale Vasokonstriktion zu mindern. Außerdem beeinflußt die Aktivität des sympathischen Nervensystems die spontane Ventilation sowie die Ventilation bei Hyperkapnie, woraus sich eine indirekte Wirkung auf die zerebrale Zirkulation ableiten läßt.

5. Diskussion und Ausblick

5.1 Modulation der Wirkung vasoaktiver Substanzen durch den Baroreflex

Ein Hauptbefund dieser Studie ist, daß der Baroreflex die Wirkung vasoaktiver Substanzen erheblich moduliert. Der vollständige Verlust der Baroreflexfunktion führt zu einer zehn bis zwanzigfachen Zunahme der Wirkung dieser Substanzen. Der afferente Schenkel des Baroreflexes kann als Folge ausgedehnter chirurgischer oder strahlentherapeutischer Behandlung des Halses geschädigt werden.(15;48) Eine zentrale Läsion der Afferenzen des Baroreflexes kann als Folge einer Ischämie auftreten.(12;14) Patienten mit beidseitiger Schädigung des afferenten Schenkel des Baroreflexes (Baroreflexversagen) leiden unter starken Blutdruckschwankungen, die vorwiegend kortikalen Einflüssen unterliegen.(15;48). Ähnliche Änderungen der autonomen Kreislaufregulation wurden beim Menschen auch nach pharmakologischer Ausschaltung der Baroreflex-Afferenzen mittels eines Lokalanästhetikums beschrieben.(97;98) Wir konnten bei einer Patientin mittels physiologischer und pharmakologischer Methoden die Diagnose Baroreflexversagen sichern.(47;48) Diese Patientin war extrem hypersensitiv gegenüber der Wirkung von Phenylephrin und Natrium-Nitroprussid.

Bei Patienten mit einer Läsion des efferenten Schenkels des Baroreflexes (Autonomes Versagen) findet sich eine extreme Hypersensitivität gegenüber der blutdrucksteigernden Wirkung von Midodrin, Phenylpropanolamin, Indomethacin und Yohimbin.(22;94;99-103) Auch bei Gabe von Vasopressin(104), Mineralokortikoiden(105-107) und Erythropoetin(108;109) ist bei Patienten mit Autonomem Versagen ein starker Blutdruckanstieg zu verzeichnen. Selbst Gabe von

alpha-Adrenorezeptoragonisten in Form von Augentropfen erhöht bei diesen Patienten den Blutdruck.(21) Diese Substanzen verursachen in den verwendeten Dosierungen bei Gesunden keine oder nur geringfügige Änderungen des Blutdrucks. Nifedipin und Nitroglycerin bewirkten bei den Patienten mit Autonomem Versagen eine exzessive Reduktion des Blutdrucks.(49;58) Patienten mit Autonomem Versagen sind auch gegenüber der blutdrucksenkenden Wirkung von beta-2-Adrenorezeptoragonisten überempfindlich.(22) Natriumdepletion oder Natriumzufuhr erniedrigen beziehungsweise erhöhen den Blutdruck bei Patienten mit Autonomem Versagen erheblich.(110-112)

Um den Einfluß des Baroreflexes auf die Wirkung vasoaktiver Substanzen besser zu charakterisieren, blockierten wir bei Gesunden die sympathische und parasympathische Transmission mittels des Ganglienblockers Trimethaphan. Komplette Ganglienblockade ist mit Änderungen der autonomen Kreislaufregulation verbunden, die auch bei schwerstem Autonomen Versagen auftreten.(85) Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration ist so stark vermindert wie bei Patienten mit schwersten peripheren autonomen Neuropathien.(85;113-115) Die Aktivität postganglionärer adrenerger Neurone ist während Ganglienblockade unterbrochen.(76) Änderungen des Blutdrucks bei Gabe von Phenylephrin oder Natrium-Nitroprussid führten während Ganglienblockade nicht zu einer baroreflexvermittelten Änderung von Herzfrequenz und sympathischer Nervenaktivität. Somit können mittels Ganglienblockade reflektorische Änderungen der sympathischen und parasympathischen Aktivität nahezu vollständig verhindert werden. Die pharmakologische Unterbrechung des efferenten Schenkels des Baroreflexes führte zu einer starken Zunahme der Sensitivität gegenüber der Wirkung von Phenylephrin, Natrium-Nitroprussid und Isoproterenol auf den Blutdruck. Auch die

Wirkung von Noradrenalin und Angiotensin II wird durch Ganglienblockade potenziert.(116;117)

Die Zunahme der Sensitivität gegenüber der Wirkung vasoaktiver Substanzen bei Dysfunktion des afferenten oder des efferenten Schenkels des Baroreflexes könnte auf einer Reduktion der Pufferfunktion aber auch auf Änderungen der vaskulären Sensitivität beruhen. Mehrere Gründe sprechen dafür, daß der Verlust der Pufferfunktion den größten Einfluß auf die Variabilität der Wirkung vasoaktiver Substanzen hat. Das vermutlich stärkste Argument für diese Hypothese ist, daß die Hypersensitivität für Substanzen gezeigt wurde, die unterschiedliche pharmakologische Angriffspunkte haben. Die gesteigerte Sympathikusaktivität bei Patienten mit Baroreflexversagen macht eine Zunahme der vaskulären alpha-Adrenorezeptorsensitivität unwahrscheinlich.(15;48) Bei Patienten mit peripherem Autonomen Versagen tritt ein Verlust postganglionärer autonomer Neurone und eine Reduktion der Plasma-Noradrenalin-Konzentration auf.(115;118;119) Die Verminderung der Noradrenalin-Konzentration könnte zu einer Zunahme der Sensitivität vaskulärer Adrenorezeptoren führen.(22) Bei Patienten mit Multisystematrophie sind postganglionäre adrenerge Neurone wenigstens zum Teil intakt und die Plasma-Noradrenalin-Konzentration im Liegen ist nicht reduziert.(115;118;120) Bei diesen Patienten ist eine starke Zunahme der vaskulären Adrenorezeptorsensitivität wenig wahrscheinlich. Die Sensitivität gegenüber der Wirkung vasoaktiver Substanzen ist bei Patienten mit Multisystematrophie und bei Patienten mit peripherem Autonomen Versagen nicht unterschiedlich.(94) Wäre die vaskuläre Sensitivität für die Wirkung adrenerger Agonisten auf den Blutdruck entscheidend, dann würde man die stärkste Zunahme der Empfindlichkeit bei kompletter Abwesenheit von Noradrenalin erwarten.

Es wurde jedoch gezeigt, daß Patienten mit Dopamin-beta-Hydroxylase-Mangel, die kein Noradrenalin synthetisieren können, jedoch intakte Regulation des Parasympathikus durch den Baroreflex aufweisen, weniger sensitiv gegenüber alpha-Agonisten sind als Patienten mit autonomen Neuropathien(121;122). Somit ist es wahrscheinlich, daß auch bei Patienten mit Läsionen des efferenten Schenkels des Baroreflexes der Verlust der Pufferfunktion eine wichtigere Rolle für die Wirkung vasoaktiver Substanzen spielt als eine Zunahme der vaskulären Sensitivität. Das akute Einsetzen der Hypersensitivität gegenüber der Wirkung vasoaktiver Substanzen während Ganglienblockade unterstützt diese Sichtweise.

Da bei kompletter Unterbrechung des Baroreflexbogens extreme Änderungen der Sensitivität auftreten, könnten auch geringfügige Änderungen der Baroreflexfunktion erhebliche Änderungen der Sensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen hervorrufen. Einige Erkrankungen (25;26) aber auch die physiologische Alterung (27;28) führen zu Änderungen der Baroreflexfunktion. Häufig verwendete Medikamente (z.B. Digoxin (31)) und diätetische Faktoren (z.B. Koffein (32)) haben ebenfalls einen Einfluß auf die Baroreflexfunktion. Auch bei Gesunden, die unter standardisierten Bedingungen untersucht werden, ist die interindividuelle Variabilität der Baroreflexfunktion erheblich (95). Ein erheblicher Teil dieser Variabilität beruht auf genetischen Faktoren.(29)

5.2 Pharmakologische Dissektion des Baroreflexes beim Menschen

In der vorliegenden Arbeit wurde eine pharmakologische Methode entwickelt und validiert, die es erlaubt, zentralnervöse und periphere Einflüsse auf die Blutdruckregulation zu unterscheiden. Wir verwendeten diese Methode, um Aussagen

über die Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Blutdruckregulation, die vaskuläre Sensitivität und die Baroreflexfunktion zu treffen.

Die Reduktion des Blutdrucks bei Gabe von Trimethaphan ist zum großen Teil Folge der Blockade postsynaptischer N_N-cholinerger Rezeptoren autonomer Ganglien, die eine Unterbrechung der sympathischen und parasympathischen Nervenübertragung verursacht.(83) Es wurde vermutet, daß eine direkte gefäßerweiternde Wirkung (123;124) und Histaminfreisetzung (84) zu der Wirkung von Trimethaphan beitragen. Eine direkte gefäßerweiternde Wirkung von Trimethaphan tritt *in vitro* erst bei Konzentrationen auf, die die für Ganglienblockade notwendigen Konzentrationen um das 10-100fache überschreiten.(123;124) Histaminfreisetzung scheint bei kontinuierlicher Infusion nicht zu dem hypotensiven Effekt von Trimethaphan beizutragen.(125) Auch die Beobachtung, daß bei einigen Patienten mit nahezu vollständigem peripheren Autonomen Versagen keine Reduktion des Blutdrucks bei Infusion von Trimethaphan auftritt, spricht gegen eine direkte gefäßerweiternde Wirkung von Trimethaphan (59). Außerdem zeigten Patienten, die auf Trimethaphan ansprachen, auch eine Blutdruckreduktion bei Gabe von Phentolamin.(59)

Da die Hauptwirkung von Trimethaphan auf der Blockade autonomer Efferenzen beruht, erlaubt die Gabe der Substanz eine Aussage über die Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Blutdruckregulation.(45;46) Wir untersuchten die Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Hypertonie im Liegen bei Patienten mit Autonomem Versagen.(58;59) Bei Patienten mit Multisystematrophie fanden wir eine starke Reduktion des Blutdrucks bei Infusion geringer Dosierungen von Trimethaphan.(59) Die Blutdruckreduktion war von einer Verminderung der Plasma-Noradrenalin-Konzentration

begleitet. Diese Beobachtung spricht dafür, daß bei diesen Patienten residuelle Sympathikusaktivität vorhanden ist und arterielle Hypertonie verursachen kann, obwohl die Modulation des autonomen Nervensystems auf das schwerste gestört ist. Die Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Hypertonie im Liegen ist bei Patienten mit peripherem Autonomen Versagen weniger ausgeprägt.(59) Die unterschiedliche Regulation des Sympathikus bei Patienten mit Multisystematrophie (zentrales Autonomes Versagen) und peripherem Autonomen Versagen erklärt sich vermutlich aus der unterschiedlichen Verteilung der neuronalen Degeneration.(119;120;126)

Bei Patienten mit monogener Hypertonie und Brachydaktylie war der Blutdruck während Ganglienblockade 44/33 mmHg höher als bei einer Vergleichsgruppe.(59) Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration und die Aktivität postganglionärer adrenerger Neurone war bei Patienten mit monogener Hypertonie nicht erhöht. Somit ist die Erhöhung des basalen Blutdrucks unabhängig von der Aktivität des autonomen Nervensystems. Ergebnisse einer Feldstudie unterstützen diese Hypothese.(127) Ähnliche Untersuchungen führten wir bei Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz und bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz aufgrund von Noradrenalintransporter-Dysfunktion (73;75) durch. Eine Untergruppe der Patienten war gegenüber der blutdrucksenkenden Wirkung von Trimethaphan hypersensitiv und zeigte auch im Liegen eine erhöhte Plasma-Noradrenalin-Konzentration. Möglicherweise beruht das Krankheitsbild bei dieser Untergruppe auf einer zentralen autonomen Dysregulation.(128) Eine gesteigerte sympathische Nervenaktivität im Liegen (128) sowie eine Erhöhung der Ruheherzfrequenz und der Noradrenalinkonzentration im Plasma (69;70;129) unterstützt diese Hypothese.

Wassertrinken verursacht bei Patienten mit autonomen Neuropathien einen starken Blutdruckanstieg.(50;51;130;131) Wir konnten mittels Ganglienblockade und anderer physiologischer, pharmakologischer und biochemischer Befunde zeigen, daß der Blutdruckanstieg nach Wassertrinken symphatikusvermittelt ist.(50;51) Mittels Mikroneurographie konnte bei gesunden Probanden nach Wassertrinken eine Zunahme der Aktivität postganglionärer sympathischer Neurone gezeigt werden.(132)

Die Quantifizierung der Empfindlichkeit gegenüber vasoaktiven Substanzen vor und während kompletter Ganglienblockade erlaubt mehrere Aussagen. Die Sensitivität ist in der Abwesenheit von Ganglienblockade vorwiegend von der Pufferfunktion des Baroreflexes abhängig. Das Ansprechen während der Ganglienblockade reflektiert die systemische Sensitivität gegenüber der betreffenden Substanz in der Abwesenheit reflektorischer Änderungen der Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus.(44;76) Der Vergleich der Sensitivität vor und während Ganglienblockade kann somit als ein Maß für die Pufferfunktion des Baroreflexes verwendet werden.(64) Bei Patienten mit monogener Hypertonie und Brachydaktylie fanden wir eine extreme Hypersensitivität gegenüber Phenylephrin und Natrium-Nitroprussid vor Ganglienblockade. Diese Hypersensitivität könnte auf erhöhter vaskulärer Sensitivität oder auf stark verminderter Pufferfunktion des Baroreflexes beruhen. Die Tatsache, daß die Phenylephrinsensitivität bei Patienten und Kontrollpersonen während Ganglienblockade ähnlich war, spricht gegen vaskuläre Hypersensitivität und für eine Funktionsstörung des Baroreflexes. Für diese Hypothese spricht auch die verminderte Baroreflexsensitivität und die verminderte baroreflexvermittelte Freisetzung von Vasopressin.(64;133)

Bei Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz hat sich bei einigen Studien eine Überempfindlichkeit gegenüber der Wirkung von Adrenorezeptor-Agonisten (Isoproterenol, Phenylephrin) gezeigt.(66;70;134;135) In einer anderen Studie konnte eine Hypersensitivität jedoch nicht nachgewiesen werden.(136) Die Untersuchungen wurden in der Gegenwart des funktionierenden Baroreflexes durchgeführt und erlauben daher keine Aussage über vaskuläre und kardiale Sensitivität. Wir fanden bei Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz weder vor noch während Ganglienblockade eine Hypersensitivität gegenüber Isoproterenol, Phenylephrin oder Natrium-Nitroprussid. Dieser Befund spricht dafür, daß systemische Hypersensitivität adrenerger Rezeptoren bei einer Mehrzahl der Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz nicht von entscheidender Bedeutung für die hyperadrenergen Symptome ist. Auch die Pufferfunktion des Baroreflexes war nicht gestört.

Bei Patienten mit Orthostatischer Intoleranz fällt im Stehen die Durchblutung des Gehirns ab.(71;72;137) Die Reduktion der Durchblutung wird durch eine zerebrale Vasokonstriktion erklärt. Interventionen, die die Aktivierung des Sympathikus im Stehen vermindern, verbessern bei diesen Patienten die zerebrale Hämodynamik.(72) Dieser Befund spricht dafür, daß das sympathische Nervensystem direkt oder indirekt zu der paradoxen zerebralen Vasokonstriktion im Stehen beitragen könnte. Wir verwendeten Ganglienblockade, um den Einfluß des autonomen Nervensystems auf die zerebrale Durchblutung zu untersuchen. Der Hauptbefund dieser Studie war, daß das autonome Nervensystem die zerebrale Perfusion vorwiegend indirekt über eine Änderung der Ventilation und der CO_2-Reaktivität beeinflusst.(138) Diese Mechanismen sind eine

mögliche Erklärung für die zerebrale Vasokonstriktion, die bei Patienten mit Idiopathischer Orthostatischer Intoleranz im Stehen auftritt.(71;72;137;139)

5.3 Methodische Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurde der Ganglienblocker Trimethaphan verwendet, um den Baroreflexbogen zu unterbrechen. Der Blutdruckabfall bei Infusion eines Ganglienblockers kann nicht ausschließlich durch die Unterbrechung der sympathischen Efferenzen erklärt werden. So konnten wir zum Beispiel zeigen, daß die Blutdruckreduktion bei Infusion von Trimethaphan vermutlich auch durch die Aktivität des parasympathischen Nervensystems moduliert wird.(46) Sympathische Nervenaktivität und die Blutdruckreduktion während Ganglienblockade sind stark miteinander korreliert.(46) Dieser Befund deutet darauf hin, daß das Ansprechen auf Ganglienblocker vorwiegend durch die Aktivität des sympathischen Nervensystems beeinflusst wird. Messung des Herzzeitvolumens und Berechnung des peripheren Widerstandes vor und während Ganglienblockade erleichtern die Interpretation der Ergebnisse.(46;59) Der Blutdruckabfall während Ganglienblockade bewirkt eine baroreflexvermittelte Freisetzung von Vasopressin.(46;133;140) Vasopressin kann den Blutdruckabfall während Ganglienblockade vermindern(141-144), was bei der Interpretation der Untersuchungsergebnisse berücksichtigt werden sollte.

Während Ganglienblockade nimmt die Freisetzung von Noradrenalin aus postganglionären sympathischen Neuronen stark ab.(85;113;114) Infolge der verminderten Stimulation adrenerger Rezeptoren während Ganglienblockade könnte es zu einer Zunahme der Rezeptorsensitivität kommen. Arbeiten, die diese Hypothese

unterstützen, sind nicht publiziert. Dennoch sollten die Ergebnisse systemischen Testungen während Ganglienblockade mit Vorsicht interpretiert werden. Gegebenenfalls können die Ergebnisse durch andere Methoden ergänzt werden.(39-43;145-147)

Die Verwendung von Trimethaphan wird auch durch mögliche Nebenwirkungen limitiert. Alle Probanden und Patienten bemerken Nebenwirkungen, die auf den Verlust der autonomen Funktion zurückzuführen sind, wie zum Beispiel Mundtrockenheit.(85;148) Als potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung können anaphylaktoide Reaktionen auftreten, die auf der Freisetzung von Histamin beruhen.(84;125;149;150) Eine Atemdepression nach Gabe von Trimethaphan in hohen Dosierungen wurde bei multimorbiden Patienten beschrieben.(151) Somit ist während Ganglienblockade eine ausreichende Überwachung der Patienten und Probanden nötig, was den Einsatz der Methode bei größeren Studien einschränkt.

Eine ausführliche Diskussion methodischer Details kann den im Anhang zusammengestellten Originalarbeiten entnommen werden.

5.4 Ausblick

Der Baroreflex moduliert das Ansprechen auf vasoaktive Substanzen. Variabilität der Baroreflexfunktion innerhalb der Population trägt somit vermutlich in erheblichem Umfang zu den interindividuellen Unterschieden im Ansprechen auf vasoaktive Substanzen bei. Vermutlich wird auch die Empfindlichkeit gegenüber unerwünschten Nebenwirkungen stark beeinflußt. Die Baroreflexfunktion wird durch Krankheitsprozesse, physiologische Alterung, genetische Faktoren, Medikamente und Nahrungsbestandteile verändert. Diese Faktoren können vermutlich auch das

Ansprechen auf vasoaktive Medikamente beeinflussen. Untersuchungen zum Einfluß dieser Faktoren auf den Baroreflex und damit das Ansprechen auf vasoaktive Medikamente sind somit eine wichtige Aufgabe für zukünftige Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Klinischen Pharmakologie und Pharmakogenetik.

Mittels Ganglienblockade können zentrale und periphere Effekte von Medikamenten voneinander unterschieden werden. Diese Methode wenden wir in neueren Studien an, um zum Beispiel die Wirkung von nichtselektiven NO-Synthase-Inhibitoren auf die autonome Kreislaufregulation zu charakterisieren. Außerdem können mit dieser Methode Änderungen der autonomen Kreislaufregulation charakterisiert werden. Die Lokalisation von Läsionen des autonomen Nervensystems kann eingegrenzt werden. Diese Informationen können dazu dienen, früh im Krankheitsverlauf periphere und zentrale autonome Neuropathien voneinander zu unterscheiden. Die Unterscheidung ist eine wichtige Voraussetzung für klinische Studien zu neuen Therapiekonzepten, die die neuronale Degeneration vermindern sollen und deshalb früh im Krankheitsverlauf angewendet werden sollten. Die Methode ergänzt somit zur Zeit verfügbare Methoden zur Charakterisierung der zentralen und peripheren autonomen Regulation, wie zum Beispiel Mikroneurographie, intraarterielle Infusionen und Mikrodialyse. Sie öffnet neue Wege zur Phänotypisierung der Kreislaufregulation beim Menschen in pathophysiologischen, genetischen und klinisch pharmakologischen Studien.

6 Literaturverzeichnis

(1) Eckberg DL, Sleight P. Baroreflex anatomy. Monographs of the Physiological Society (43) Human Baroreflex in Health and Disease. Oxford: Clarendon Press, 1992: 19-57.

(2) Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. Circ Res 1969; 24(1):109-21.

(3) Jacobsen TN, Morgan BJ, Scherrer U, Vissing SF, Lange RA, Johnson N, Ring WS, Rahko PS, Hanson P, Victor RG. Relative contributions of cardiopulmonary and sinoaortic baroreflexes in causing sympathetic activation in the human skeletal muscle circulation during orthostatic stress. Circ Res 1993; 73(2):367-378.

(4) Potts JT, Shi X, Raven PB. Cardiopulmonary baroreceptors modulate carotid baroreflex control of heart rate during dynamic exercise in humans. Am J Physiol 1995; 268(4 Pt 2):H1567-H1576.

(5) Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. [Review] [526 refs]. Physiol Rev 1994; 74(2):323-364.

(6) Mosqueda-Garcia R. Central autonomic regulation. In: Robertson D, Low PA, Polinsky RJ, editors. Primer on the Autonomic Nervous System. New York: Academic Press, 1999: 3-12.

(7) Sanders JS, Ferguson DW, Mark AL. Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during elevation of blood pressure in normal man: dominance of aortic baroreceptors. Circulation 1988; 77:279-288.

(8) Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. Hypertension 1998; 31(1):68-72.

(9) Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, Mancia G. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. Circulation 1998; 97(20):2037-2042.

(10) Eckberg DL. Parasympathetic cardiovascular control in human disease: A critical review of methods and results. Am J Physiol 1980; 239(8):H581-H593.

(11) Aksamit TR, Floras JS, Victor RG, Aylward PE. Paroxysmal hypertension due to sinoaortic baroreceptor denervation in humans. Hypertension 1987; 9(3):309-314.

(12) Biaggioni I, Whetsell WO, Jobe J, Nadeau JH. Baroreflex failure in a patient with central nervous system lesions involving the nucleus tractus solitarii. Hypertension 1994; 23(4):491-495.

(13) Ford FR. Fatal hypertensive crisis following denervation of the carotid sinus for the relief of repeated attacks of syncope. Johns Hopkins Med J 1956; 100:14-16.

(14) Phillips AM, Jardine DL, Parkin PJ, Hughes T, Ikram H. Brain Stem Stroke Causing Baroreflex Failure and Paroxysmal Hypertension. Stroke 2000; 31(8):1997-2001.

(15) Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, Netterville JL, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. N Engl J Med 1993; 329(20):1449-1455.

(16) Bradbury S, Eggleston C. Postural hypotension: a report of three cases. Am Heart J 1925; 1:73-86.

(17) Consensus committee. The definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. J Auton Nerv Syst 1996; 58:123-124.

(18) Ellis LB, Haynes FW. Postural hypotension: with particular reference to its occurence in disease of the central nervous system. Arch Intern Med 1936; 58:773-798.

(19) Freeman R. Pure autonomic failure. In: Robertson D, Biaggioni I, editors. Disorders of the autonomic nervous system. Harwood Academic Publishers, 1995: 83-105.

(20) Onrot J, Goldberg MR, Hollister AS, Biaggioni I, Robertson RM, Robertson D. Management of chronic orthostatic hypotension. Am J Med 1986; 80(3):454-464.

(21) Robertson D. Contraindication to the use of ocular phenylephrine in idiopathic orthostatic hypotension. American Journal of Ophthalmology 1979; 87(6):819-822.

(22) Robertson D, Hollister AS, Carey EL, Tung C-S, Goldberg MR, Robertson RM. Increased vascular beta$_2$-adrenoreceptor responsiveness in autonomic dysfunction. J Am Coll Cardiol 1984; 3:850-856.

(23) Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I, Hollister AS, Kingaid D, Robertson D. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. Therapeutic implications for postprandial hypotension. N Engl J Med 1985; 313(9):549-554.

(24) Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. Hypertension 1997; 29(3):802-807.

(25) Iwase N, Takata S, Okuwa H, Ogawa J, Ikeda T, Hattori N. Abnormal baroreflex control of heart rate in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension. J Hypertens Suppl 1984; 2(3):S409-S411.

(26) Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Shionoiri H, Ishii M, Kaneko Y. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. J Hypertens Suppl 1988; 6(4):S525-S528.

(27) Collins KJ, Exton-Smith AN, James MH, Oliver DJ. Functional changes in autonomic nervous responses with ageing. Age & Ageing 1980; 9(1):17-24.

(28) Lipsitz LA. Aging and the Autonomic Nervous System. In: Robertson D, Low PA, Polinsky RJ, editors. Primer on the Autonomic Nervous System. New York: Academic Press, 1996: 79-83.

(29) Tank J, Jordan J, Diedrich A, Stoffels M, Franke G, Faulhaber HD, Luft FC, Busjahn A. Genetic influences on baroreflex function in normal twins. Hypertension 2001; 37:907-910.

(30) Ylitalo A, Airaksinen KE, Hautanen A, Kupari M, Carson M, Virolainen J, Savolainen M, Kauma H, Kesaniemi YA, White PC, Huikuri HV. Baroreflex sensitivity and variants of the renin angiotensin system genes. J Am Coll Cardiol 2000; 35(1):194-200.

(31) Kelly RA, Smith TW. Pharmacological treatment of heart failure. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill, 1996: 809-838.

(32) Mosqueda-Garcia R, Tseng CJ, Biaggioni I, Robertson RM, Robertson D. Effects of caffeine on baroreflex activity in humans. Clin Pharmacol Ther 1990; 48:568-574.

(33) Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey L, Klein IH, Dijkhorst-Oey LT, Boomsma F, Wieneke GH, van Huffelen AC, Koomans HA. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1999; 340:1321-1328.

(34) McAllister RJ, Love DW, Guthrie GJ, Dominic JA, Kotchen TA. Peripheral beta-receptor responsiveness in patients with essential hypertension. Arch Intern Med 1979; 139(8):879-881.

(35) Vestal RE, Wood AJ, Shand DG. Reduced beta-adrenoceptor sensitivity in the elderly. Clin Pharmacol Ther 1979; 26(2):181-186.

(36) Bertel O, Buhler FR, Kiowski W, Lutold BE. Decreased Beta-adrenoreceptor responsiveness as related to age, blood pressure, and plasma catecholamines in patients with essential hypertension. Hypertension 1980; 2(2):130-138.

(37) Davies AO, Mares A, Pool JL, Taylor AA. Mitral valve prolapse with symptoms of beta-adrenergic hypersensitivity. Am J Med 1987; 82(2):193-201.

(38) Johnson JA, Burlew BS, Stiles RN. Racial differences in beta-adrenoceptor-mediated responsiveness. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25(1):90-96.

(39) Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA. Decreased vasodilator response to isoproterenol during nitric oxide inhibition in humans. Hypertension 1997; 30(4):918-921.

(40) Stein CM, Nelson R, Deegan R, He H, Wood M, Wood AJ. Forearm beta adrenergic receptor-mediated vasodilation is impaired, without alteration of forearm norepinephrine spillover, in borderline hypertension. J Clin Invest 1995; 96(1):579-585.

(41) Hickner RC, Ekelund U, Mellander S, Ungerstedt U, Henriksson J. Muscle blood flow in cats: comparison of microdialysis ethanol technique with direct measurement. J Appl Physiol 1995; 79(2):638-647.

(42) Wallgren F, Amberg G, Hickner RC, Ekelund U, Jorfeldt L, Henriksson J. A mathematical model for measuring blood flow in skeletal muscle with the microdialysis ethanol technique. J Appl Physiol 1995; 79(2):648-659.

(43) Jordan J, Tank J, Stoffels M, Franke G, Christensen NJ, Luft FC, Boschmann M. Interaction between beta-Adrenergic receptor stimulation and nitric oxide release on tissue perfusion and metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(6):2803-2810.

(44) 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 Therap 1994; 56(5):543-553.

(45) Tarazi RC, Dustan HP. Neurogenic participation in essential and renovascular hypertension assessed by acute ganglionic blockade: correlation with haemodynamic indices and intravascular volume. Clin Sci 1973; 44(3):197-212.

(46) Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA, Jordan J, Shannon JR, Quaife RA, Seals DR. Altered Autonomic Support of Arterial Blood Pressure With Age in Healthy Men. Circulation 2001; 104(20):2424-2429.

(47) Joos KM, Kakaria SK, Kane SL, Shannon JR, Jordan J. Intraocular pressure and baroreflex failure. Lancet 1998; 351:1704.

(48) Jordan J, Shannon JR, Black B, Costa F, Ertl AC, Furlan R, Biaggioni I, Robertson D. Malignant vagotonia due to selective baroreflex failure. Hypertension 1997; 30(5):1072-1077.

(49) Jordan J, Shannon JR, Pohar B, Paranjape SY, Robertson D, Robertson RM, Biaggioni I. Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure. J Am Soc Nephrol 1999; 10(1):35-42.

(50) Jordan J, Shannon JR, Grogan E, Biaggioni I, Robertson D. A potent pressor response elicited by drinking water. Lancet 1999; 353:723.

(51) Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, Diedrich A, Robertson RM, Biaggioni I, Robertson D. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? Circulation 2000; 101:504-509.

(52) Bannister R, Mathias C. Testing autonomic reflexes. In: Bannister R, editor. Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. New York: Oxford Medical Publications, 1988: 289-320.

(53) Robertson D. Pharmacology: assessment of autonomic function. In: Baughman KL, Greene BM, editors. Clinical diagnostic manual for the house officer. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981: 86-101.

(54) Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Q J Med 1980; 49(193):95-108.

(55) Gaan D, Mahoney MP, Rowlands DJ, Jones AW. Postural hypotension in amyloid disease. Am Heart J 1972; 84(3):395-400.

(56) Gilman S, Quinn NP. The relationship of multiple system atrophy to sporadic olivopontocerebellar atrophy and other forms of idiopathic late-onset cerebellar atrophy [see comments]. [Review] [40 refs]. Neurology 1996; 46(5):1197-1199.

(57) Benarroch EE, Smithson IL, Low PA, Parisi JE. Depletion of catecholaminergic neurons of the rostral ventrolateral medulla in multiple systems atrophy with autonomic failure. Ann Neurol 1998; 43(2):156-163.

(58) Shannon JR, Jordan J, Costa F, Robertson RM, Biaggioni I. The hypertension of autonomic failure and its treatment. Hypertension 1997; 30(5):1062-1067.

(59) Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, Pohar B, Black BK, Robertson D, Biaggioni I. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. Circulation 2000; 101:2710-2715.

(60) Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhrim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. Lancet 2000; 355:725-726.

(61) Bilginturan N, Zileli S, Karacadag S, Pirnar T. Hereditary brachydactyly associated with hypertension. J Med Genet 1973; 10(3):253-259.

(62) Schuster H, Wienker TE, Bahring S, Bilginturan N, Toka HR, Neitzel H, Jeschke E, Toka O, Gilbert D, Lowe A, Ott J, Haller H, Luft FC. Severe autosomal

dominant hypertension and brachydactyly in a unique Turkish kindred maps to human chromosome 12. Nat Genet 1996; 13(1):98-100.

(63) Schuster H, Wienker TF, Toka HR, Bahring S, Jeschke E, Toka O, Busjahn A, Hempel A, Tahlhammer C, Oelkers W, Kunze J, Bilginturan N, Haller H, Luft FC. Autosomal dominant hypertension and brachydactyly in a Turkish kindred resembles essential hypertension. Hypertension 1996; 28(6):1085-1092.

(64) Jordan J, Toka HR, Heusser K, Toka O, Shannon JR, Tank J, Diedrich A, Stabroth C, Stoffels M, Naraghi R, Oelkers W, Schuster H, Schobel HP, Haller H, Luft FC. Severely impaired baroreflex-buffering in patients with monogenic hypertension and neurovascular contact. Circulation 2000; 102:2611-2618.

(65) Fouad FM, Tadena-Thome L, Bravo EL, Tarazi RC. Idiopathic hypovolemia. Ann Intern Med 1986; 104(3):298-303.

(66) Frohlich ED, Dustan HP, Page IH. Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. Arch Int Med 1966; 117(5):614-619.

(67) 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(1):132-139.

(68) Jacob G, Robertson D, Mosqueda-Garcia R, Ertl AC, Robertson RM, Biaggioni I. Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance role of the renin-angiotensin system. Am J Med 1997; 103(2):128-133.

(69) Jacob G, Shannon JR, Black B, Biaggioni I, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM, Robertson D. Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia. Circulation 1997; 96(2):575-580.

(70) Jacob G, Shannon JR, Costa F, Furlan R, Biaggioni I, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM, Robertson D. Abnormal norepinephrine clearance and adrenergic receptor sensitivity in idiopathic orthostatic intolerance. Circulation 1999; 99:1706-1712.

(71) Jacob G, Atkinson D, Jordan J, Shannon JR, Furlan R, Black BK, Robertson D. Effects of standing on cerebrovascular resistance in patients with idiopathic orthostatic intolerance. Am J Med 1999; 106:59-64.

(72) Jordan J, Shannon JR, Black BK, Paranjape SY, Barwise J, Robertson D. Raised cerebrovascular resistance in idiopathic orthostatic intolerance: evidence for sympathetic vasoconstriction. Hypertension 1998; 32:699-704.

(73) Jordan J, Shannon JR, Jacob G, Pohar B, Robertson D. Interaction of Genetic predisposition and environmental factors in the pathogenesis of idiopathic orthostatic intolerance. Am J Med Sci 1999.

(74) Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, Black BK, Robertson D. Increased sympathetic support of the circulation in idiopathic orthostatic intolerance: the role of systemic adrenoreceptor sensitivity. submitted 1999.

(75) Shannon JR, Flattem N, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, Blakely RD, Robertson D. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine transporter deficiency. N Engl J Med 2000; 342:541-549.

(76) Shannon JR, Jordan J, Black B, Costa F, Robertson D. Uncoupling of the baroreflex by N_N-cholinergic blockade in dissecting the components of cardiovascular regulation. Hypertension 1998;(32):101-107.

(77) Sherwood A, Allen MT, Fahrenberg J, Kelsey RM, Lovallo WR, van D. Methodological guidelines for impedance cardiography. Psychophysiol 1990; 27(1):1-23.

(78) Aaslid R. Development and principles of transcranial doppler. In: Newell DW, Aaslid R, editors. Transcranial Doppler. New York: Raven Press, 1992: 1-7.

(79) Novak P, Novak V, Low PA, Petty GW. Transcranial doppler evaluation in disorders of reduced orthostatic tolerance. In: Low PA, editor. Clinical Autonomic Disorders. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 349-368.

(80) Mosqueda-Garcia R. Evaluation of the Autonomic Nervous System. In: Robertson D, Biaggioni I, editors. Disorders of the Autonomic Nervous System. Luxembourg: Harwood Academic Publishers GmbH, 1995: 25-60.

(81) Commarato MA, Lum KB. Cardiovascular interactions of amphetamine and ephedrine with norepinephrine and with vasopressin. Eur J Pharm 1969; 7:125-134.

(82) Aviado DM. Hemodynamic effects of ganglion blocking drugs. Circ Res 1960; 8:304-314.

(83) Klowden AJ, Ivankowich AD, Miletich DJ. Ganglionic blocking drugs: General considerations and metabolism. Int Anesth Clin 1978; 16:113-150.

(84) McCubbin JW, Page IH. Nature of the hypotensive action of a thiophanium derivative (RO 2-2222) in dogs. J Pharm Exp Ther 1952; 105:437-442.

(85) Jordan J, Shannon JR, Black BK, Lance RH, Squillante MD, Costa F, Robertson D. N_N-nicotinic blockade as an acute human model of autonomic failure. Hypertension 1998; 31:1178-1184.

(86) Mark AL, Wallin BG. Microneurography: a technique for assessing central neural effects of adrenergic drugs on sympathetic outflow in humans. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7 Suppl 8:S67-S69.

(87) Wallin BG, Esler MD, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, Jennings G. Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. J Physiol 1992; 453:45-58.

(88) Biaggioni I, Kilian TJ, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM, Robertson D. Adenosine increases sympathetic nerve traffic in humans. Circulation 1991; 83:1668-1675.

(89) Burke D, Sundlof G, Wallin G. Postural effects on muscle nerve sympathetic activity in man. J Physiol 1977; 272(2):399-414.

(90) Iwase S, Mano T, Saito M, Ishida G. Long-acting alpha 1-adrenoreceptive sympathomimetic agent suppresses sympathetic outflow to muscles in humans. J Auton Nerv Syst 1991; 36(3):193-199.

(91) Levine BD, Giller CA, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG. Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans. Circulation 1994; 90(1):298-306.

(92) Schondorf R, Benoit J, Wein T. Cerebrovascular and cardiovascular measurements during neurally mediated syncope induced by head-up tilt. Stroke 1997; 28(8):1564-1568.

(93) Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, Beightol LA, Hoag JB, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Diedrich AM. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. Circulation 1997; 96(8):2509-2513.

(94) Jordan J, Shannon JR, Biaggioni I, Norman R, Black BK, Robertson D. Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure. Am J Med 1998; 105:116-124.

(95) Tank J, Baevski RM, Fender A, Baevski AR, raves KF, Ploewka K, Weck M. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. Am J Hypertens 2000; 13:268-275.

(96) 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. Ref Type: Abstract

(97) Fagius J, Wallin BG, Sundlof G, Nerhed C, Englesson S. Sympathetic outflow in man after anaesthesia of the glossopharyngeal and vagus nerves. Brain 1985; 108(Pt 2):423-438.

(98) Lampen H, Kezdi P, Koppermann E, Kaufmann L. Experimenteller Entzügelungshochdruck bei arterieller Hypertonie. Zeitschrift für Kreislaufforschung 1949; 38:577-592.

(99) Biaggioni I, Onrot J, Stewart CK, Robertson D. The potent pressor effect of phenylpropanolamine in patients with autonomic impairment. JAMA 1987; 258(2):236-239.

(100) Davies B, Bannister R, Sever P. Pressor amines and monoamine-oxidase inhibitors for treatment of postural hypotension in autonomic failure. Lancet 1978; 1(8057):172-175.

(101) Davies IB, Bannister R, Hensby C, Sever PS. The pressor actions of noradrenaline and angiotension II in chronic autonomic failure treated with indomethacin. Br J Clin Pharmacol 1980; 10(3):223-229.

(102) Fouad-Tarazi FM, Okabe M, Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. Am J Med 1995; 99(6):604-610.

(103) Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I, Wiley RG, Hollister AS, Robertson D. Oral yohimbine in human autonomic failure. Neurology 1987; 37(2):215-220.

(104) Mohring J, Glanzer K, Maciel JJ, Dusing R, Kramer HJ, Arbogast R, Koch-Weser J. Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. J Cardiovasc Pharmacol 1980; 2(4):367-376.

(105) Shear L. Orthostatic hypotension. Treatment with sodium chloride and sodium retaining steroid hormones. Arch Intern Med 1968; 122(6):467-471.

(106) Hickler RB, Thompson GR, Fox LM, Hamlin JT. Successful treatment of orthostatic hypotension with 9-alpha-fluorohydrocortisone. N Engl J Med 1959; 261:788-791.

(107) Chobanian AV, Volicer L, Tifft CP, Gavras H, Liang CS, Faxon D. Mineralocorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. N Engl J Med 1979; 301(2):68-73.

(108) Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, Jones M, Haile V. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. Ann Intern Med 1994; 121(3):181-186.

(109) Hoeldtke RD, Horvath GG, Bryner KD. Treatment of orthostatic tachycardia with erythropoietin [see comments]. Am J Med 1995; 99(5):525-529.

(110) Wilcox CS, Aminoff MJ, Slater JD. Sodium homeostasis in patients with autonomic failure. Clin Sci Mol Med 1977; 53(4):321-328.

(111) Wilcox CS, Puritz R, Lightman SL, Bannister R, Aminoff MJ. Plasma volume regulation in patients with progressive autonomic failure during changes in salt intake or posture. J Lab Clin Med 1984; 104(3):331-339.

(112) Frewin DB, Bartholomeusz FD. Sea water. A novel self-medication for orthostatic hypotension. Medical Journal of Australia 1983; 2(10):521-522.

(113) Goldstein DS, Zimlichman R, Stull R, Keiser HR, Kopin IJ. Estimation of intrasynaptic norepinephrine concentrations in humans. Hypertension 1986; 8:471-475.

(114) Goldstein DS, Zimlichman R, Kelly GD, Stull R, Bacher JD, Keiser HR. Effect of ganglion blockade on cerebrospinal fluid norepinephrine. J Neurochem 1987; 49(5):1484-1490.

(115) Goldstein DS, Polinsky RJ, Garty M, Robertson D, Brown RT, Biaggioni I, Stull R, Kopin IJ. Patterns of plasma levels of catechols in neurogenic orthostatic hypotension. Ann Neurol 1989; 26(4):558-563.

(116) Haas E, Goldblatt H. Effects of various ganglionic blocking agents on blood pressure and on activity of pressor agents. J Physiol 1960; 198:1023-1028.

(117) Page IH, McCubbin JW. Buffer reflexes, tolerance to ganglioplegics and their relationship to enhanced pressor responsiveness. Am J Physiol 1959; 197:217-222.

(118) Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. N Engl J Med 1997; 336(10):696-702.

(119) Kanda T, Tomimitsu H, Yokota T, Ohkoshi N, Hayashi M, Mizusawa H. Unmyelinated nerve fibers in sural nerve in pure autonomic failure. Ann Neurol 1998; 43(2):267-271.

(120) Wenning GK, Tison F, Ben SY, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. Movement Disorders 1997; 12(2):133-147.

(121) Robertson D, Goldberg MR, Onrot J, Hollister AS, Wiley R, Thompson JG, Jr., Robertson RM. Isolated failure of autonomic noradrenergic neurotransmission: Evidence of impaired β-hydroxylation of dopamine. N Engl J Med 1986; 314:1494-1497.

(122) Robertson D, Haile V, Perry SE, Robertson RM, Phillips JA, Biaggioni I. Dopamine beta-hydroxylase deficiency. A genetic disorder of cardiovascular regulation. [Review] [48 refs]. Hypertension 1991; 18(1):1-8.

(123) Harioka T, Hatano Y, Mori K, Toda N. Trimethaphan is a direct vasodilator and an alpha-adrenoceptor antagonist. Anesth Analg 1984; 63(3):290-296.

(124) Castro-Tavares J. Direct effects of trimetaphan on the dog mesenteric artery and saphenous vein. Br J Anaesth 1980; 52:769-771.

(125) Fahmy NR, Soter NA. Effects of trimethaphan on arterial blood histamine and systemic hemodynamics in humans. Anesthesiology 1985; 62(5):562-566.

(126) Benarroch EE, Schmeichel AM, Parisi JE. Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure. Neurology 2000; 54(4):963-968.

(127) Tank J, Toka O, Toka HR, Jordan J, Diedrich A, Busjahn A, Luft FC. Autonomic nervous system function in patients with monogenic hypertension and brachydactyly: a field study in north-eastern Turkey. J Hum Hypertens 2001; 15(11):787-792.

(128) Furlan R, Jacob G, Snell M, Robertson D, Porta A, Harris P, Mosqueda-Garcia R. Chronic orthostatic intolerance: a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control. Circulation 1998; 98:2154-2159.

(129) Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia?. Neurology 1993; 43(1):132-137.

(130) Mathias CJ. A 21st century water cure. Lancet 2000; 356:1046-1048.

(131) Cariga P, Mathias CJ. Haemodynamics of the pressor effect of oral water in human sympathetic denervation due to autonomic failure. Clin Sci (Lond) 2001; 101(3):313-319.

(132) Scott EM, Greenwood JP, Gilbey SG, Stoker JB, Mary DA. Water ingestion increases sympathetic vasoconstrictor discharge in normal human subjects. Clin Sci Colch 2001; 100:335-342.

(133) Baylis PH, Robertson GL. Osmotic and non-osmotic stimulation of vasopressin release [proceedings]. J Endocrinol 1979; 83(1):39P-40P.

(134) Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. Increased beta-receptor responsiveness. Arch Intern Med 1969; 123(1):1-7.

(135) Abe H, Nagatomo T, Kohshi K, Numata T, Kikuchi K, Sonoda S, Mizuki T, Kuroiwa A, Nakashima Y. Heart rate and plasma cyclic AMP responses to isoproterenol infusion and effect of beta-adrenergic blockade in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36 Suppl 2S79-82:-82.

(136) Streeten DH. Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension. Evidence of disordered venous innervation exclusively in the lower limbs. J Clin Invest 1990; 86(5):1582-1588.

(137) Novak V, Spies JM, Novak P, McPhee BR, Rummans TA, Low PA. Hypocapnia and cerbral hypoperfusion in orthostatic intolerance. Stroke 1998; 29:1876-1881.

(138) Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, Black BK, Costa F, Robertson D, Biaggioni I. Interaction of carbon dioxide and sympathetic nervous system activity in the regulation of cerebral perfusion in humans. Hypertension 2000; 36:383-388.

(139) Fredman CS, Biermann KM, Patel V, Uppstrom EL, Auer AI. Transcranial Doppler ultrasonography during head-upright tilt-table testing. Ann Intern Med 1995; 123(11):848-849.

(140) Jordan J, Tank J, Diedrich A, Robertson D, Shannon JR. Vasopressin and blood pressure in humans. Hypertension 2000; 36(6):E3-E4.

(141) Gardiner SM, Bennett T. The contribution of the autonomic nervous system, the renin-angiotensin system and vasopressin to the maintenance of arterial blood pressure in adrenalectomized Wistar rats. Clin Sci 1986; 71(4):357-365.

(142) Gavras H, Hatzinikolaou P, North WG, Bresnahan M, Gavras I. Interaction of the sympathetic nervous system with vasopressin and renin in the maintenance of blood pressure. Hypertension 1982; 4(3):400-405.

(143) Gavras I, Hatinoglou S, Gavras H. The adrenergic system and the release and pressor action of vasopressin. Hypertension 1986; 8(6 Pt 2):II163-II167.

(144) Hiwatari M, Nolan PL, Johnston CI. The contribution of vasopressin and angiotensin to the maintenance of blood pressure after autonomic blockade. Hypertension 1985; 7(4):547-553.

(145) Alradi AO, Carruthers SG. Evaluation and application of the linear variable differential transformer technique for the assessment of human dorsal hand vein alpha-receptor activity. Clin Pharmacol Ther 1985; 38(5):495-502.

(146) Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, Kim RB, Byrne DW, Stein CM, Wood AJJ. The effect of common polymorphisms of the {beta}2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. The New England Journal of Medicine 2001; 345(14):1030-1035.

(147) Gupta A, Carruthers SG. Familial studies of heritability of alpha1-adrenergic receptor responsiveness in superficial veins. Clin Pharmacol Ther 1997; 62(3):322-326.

(148) Robertson D, Smith CR. Ganglionic Blockers. In: Robertson D, Smith CR, editors. Manual of Clinical Pharmacology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1981: 152-154.

(149) Marshall R. Histamine release, pulmonary blood shunts, and rapid, shallow breathing in the dog. Thorax 1969; 24(1):51-60.

(150) Taylor P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Hardman JG, Limbird LE, Milinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's Pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 177-197.

(151) Dale RC, Schroeder ET. Respiratory paralysis during treatment of hypertension with trimethaphan camsylate. Arch Int Med 1976; 136:816-818.

7 Danksagung

Besonderer Dank gebührt meinen Lehrern Professor Friedrich C. Luft und Professor David Robertson für die Zeit und die Mühen, die sie in meine Ausbildung investiert haben.

Die Studien sind Ergebnis einer hervorragenden Kooperation mit Kollegen im Inland und im Ausland. Besonders hervorheben möchte ich die Unterstützung durch Dr. John R. Shannon, Dr. Fernando Costa, Dr. Andre Diedrich, Dr. Jens Tank, Dr. Italo Biaggioni, Prof. Herrmann Haller, Prof. Arya M. Sharma, Dr. Raffello Furlan, Prof. Niels-Juel Christensen, Prof. Douglas Seals, Dr. Andreas Busjahn und Dr. Michael Boschmann.

Ginnie Farley, Bonnie K. Black, Mandy Stoffels und Gabi Franke waren bei der praktischen Durchführung der Versuche eine große Hilfe.

Die Untersuchungen wären ohne die Geduld und den Enthusiasmus von Patienten, deren Angehörigen und Freiwilligen nicht möglich gewesen.

Bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft bedanke ich mich für die finanzielle Unterstützung.

Bei meiner Frau möchte ich mich für die Unterstützung bei meiner Arbeit und das Verständnis für den Zeitaufwand bedanken, den diese Arbeit erforderte.

8 Lebenslauf

Name:	Dr. med. Jens Jordan	
Anschrift:	Franz-Volhard-Klinik Charité, Campus Buch Abteilung für Nephrolgie Humboldt-Universität zu Berlin Wiltbergstr. 50 13125 Berlin	
Geburtsdatum/-ort:	07.02.1969 in Berlin	
Schulische Ausbildung:	1975-81	Birger-Forell Grundschule, Berlin
	1981-88	Walther Rathenau Gymnasium, Berlin
Universitäre Ausbildung:	1988-1994	Humanmedizin, Freie Universität, Berlin
	2/1993-4/93	Kardiologie und Hypertonie, Ochsner Clinic, New Orleans, U.S.A.
	2/1994-6/94	Nephrologie, Tulane Medical School, New Orleans, U.S.A Kardiologie und Hypertonie, Ochsner Clinic, New Orleans, U.S.A.
	8/1994-9/94	Kardiologie, Mayo Clinic, Rochester, U.S.A.
Promotion:	1996	Humanmedizin, Freie Universität, Berlin
Weiterbildung:	4/2000	Facharzt für Klinische Pharmakologie
Beruflicher Werdegang:	1991-94	Studentische Hilfskraft, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Freie Universität, Berlin
	12/1994-1/95	Volontär, Institut für Sportmedizin, Freie Universität, Berlin
	1/1995-7/96	Arzt im Praktikum, Kardiologie, Franz-Volhard-Klinik, Berlin
	7/1996-9/96	Wissenschaftlicher Mitarbeiter,

		Nephrologie, Franz-Volhard-Klinik, Berlin
	9/1996-8/98	Research Fellow, Division of Clinical Pharmacology, Departments of Medicine and Pharmacology, Vanderbilt University, Nashville
	9/1998-	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Nephrologie, Franz-Volhard-Klinik, Berlin
Sonstige Tätigkeiten:	1999-	Mitglied der Ethikkommission der Charité, Campus Buch, Humboldt Universität zu Berlin
	2002-	Außerordentliches Mitglied, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
Stipendien:	1996	Ausbildungsstipendium, Deutsche Forschungsgemeinschaft
	2000	Helmholtz Stipendium
Preise:	1998	Young Investigators Travel Award, International Society of Hypertension
	1998	Clay Creer Award for Excellence in Clinical Research, Vanderbilt University
	1998	Young Investigator Travel Grant, American Autonomic Society
	1999	Posterprize of the Department of Internal Medicine II (Cardiology and Angiology) of the University of Erlangen-Nürnberg
	1999	Young Investigator Travel Grant, European Society of Hypertension
Forschungsförderung:	2000	Sachkostenzuschuß, „Dysfunktion des Noradrenalin-Transporters als Ursache von Orthostatischer Intoleranz“, Deutsche Forschungsgemeinschaft
	2000	Sachkostenzuschuß, „Pharmakogenetik des beta-2 Adrenorezeptors“, Deutsche Forschungsgemeinschaft

2001	Sachkostenzuschuß, „Effect of Caloric Restriction and Immobilization on Function of Sympathetic Neurons and Adrenoreceptor Sensitivity”, BMBF

9 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

Berlin, den 12.05.2002