

**Aus der Medizinischen Klinik, Schwerpunkt Nephrologie, Hypertensiologie
Franz Volhard Klinik
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus - Buch
Leiter: Univ. Prof. Dr. med. Dr. hc Friedrich C. Luft**

HABILITATIONSSCHRIFT

Einfluss genetischer Faktoren und zentraler adrenerger Mechanismen auf die Baroreflexfunktion beim Menschen

zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach

Klinische Pharmakologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité

von

Jens Tank

geb. 20.04.1963 in Wernigerode

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Max J. Hilz, Erlangen
2. Prof. Dr. med. Roland M. Schmid, München

Eingereicht am: 28. Juni 2005

Habilitation am: 25. April 2006

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
2	ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	10
2.1	GENETISCHER EINFLUSS AUF DEN SPONTANEN BAROREFLEX	10
2.1.1	Baroreflexsensitivität bei Zwillingen	10
2.1.2	Baroreflexregulation der Herzfrequenz und des sympathischen vasomotorischen Tonus bei Frauen und Männern.....	16
2.1.3	Einfluss von Polymorphismen im Gen der β -1 Untereinheit des kalziumabhängigen Kaliumkanals auf die Baroreflexfunktion	24
2.2	ZENTRALE ADRENERGE MECHANISMEN UND BAROREFLEXFUNKTION	33
2.2.1	Fehlender Einfluss zentralnervöser β -Adrenorezeptoren auf sympathische Efferenzen.....	33
2.2.2	Selektive Inhibition der sympathischen Baroreflexfunktion durch pharmakologische Blockade des Noradrenalintransporters.....	40
2.2.3	Baroreflex-vermittelte Aktivierung des Parasympathikus über zentrale alpha2-Adrenorezeptoren	48
2.3	CHARAKTERISIERUNG DER VOM BLUTDRUCK UNABHÄNGIGEN SYMPATHIKUSAKTIVIERUNG WÄHREND DES SCHLAFES	64
2.4	CHARAKTERISIERUNG DER INTERAKTION ZWISCHEN REZEPTORGEBUNDENEM LEPTIN UND BAROREFLEXFUNKTION	73
3	ZUSAMMENFASSUNG	80
4	AUSBLICK	81
5	LITERATURVERZEICHNIS	83

Abstrakt (dt.): Die Funktion des Baroreflexes besteht in der Dämpfung von Blutdruckänderungen. Eine Störung dieser Pufferfunktion äußert sich in extremen Blutdruckschwankungen und kann die Sensitivität gegenüber vasoaktiven Medikamenten verändern. Deshalb wurde der Einfluss genetischer Faktoren und zentraler adrenerger Mechanismen auf die Baroreflexregulation beim Menschen untersucht. Wesentliche Ergebnisse waren, dass die Baroreflexfunktion genetisch determiniert ist und unabhängig vom Ruheblutdruck oder Körpermasseindex (BMI) vererbt wird. Weiterhin wurde gezeigt, dass zentrale adrenerge Mechanismen die Baroreflexfunktion selektiv beeinflussen. Eine verminderte Pufferfunktion des Baroreflexes erhöht die Sensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen. Derartige Mechanismen als mögliche Auslöser von Arzneimittelinteraktionen eröffnen neue Ansätze für die klinisch pharmakologische und die pharmakogenetische Forschung.

Schlagwörter: Baroreflex, Autonomes Nervensystem, alpha-Adrenorezeptoren, Genetik

Abstract (engl.): Normal baroreflex function attenuates excessive fluctuations in blood pressure. Impaired baroreflex buffering causes profound blood pressure swings and may change the sensitivity to vasoactive drugs. Therefore, the influence of genetic factors and central adrenergic mechanisms on baroreflex regulation was investigated in humans. Main results were that the baroreflex function is strongly genetically determined, probably by different genes than are resting blood pressure and the body mass index. Moreover, central adrenergic mechanisms selectively modulate baroreflex function. The reduction in baroreflex buffering increases the sensitivity to vasoactive medication. These findings represent a novel mechanism for drug interactions and are important for future research in clinical pharmacology and pharmacogenetics.

Keywords: baroreflex, autonomic nervous system, alpha-adrenoreceptors, genetic

Die vorgelegte Habilitationsschrift beruht auf folgenden Originalarbeiten:

- I. 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.
- II. Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. Baroreflex regulation of heart rate and sympathetic vasomotor tone in women and men. *Hypertension* 2005;45:1159-1164
- III. Gollasch M, Tank J, Luft FC, Jordan J, Maass P, Krasko C, Sharma AM, Busjahn A, Bähring S. The BK channel β 1 subunit gene is important to blood pressure and baroreflex regulation in man. *J Hypertension* 2002; 20:927-933.
- IV. Tank J, Diedrich A, Schroeder C, Stoffels M, Franke G, Sharma AM, Luft FC, Jordan J. Limited effect of systemic beta-blockade on sympathetic outflow. *Hypertension* 2001; 38(6):1377-1381.
- V. Tank J, Schroeder C, Diedrich A, Szczech E, Haertter S, Sharma AM, Luft FC, Jordan J. Selective impairment in sympathetic vasomotor control with norepinephrine transporter inhibition. *Circulation* 2003; 107:2949-2954.
- VI. Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. Alpha-2 adrenergic transmission and human baroreflex regulation. *Hypertension* 2004; 43:1035-1041.
- VII. Tank J, Jordan J, Diedrich A, Obst M, Plehm R, Luft FC, Gross V. Clonidine improves spontaneous baroreflex sensitivity in conscious mice through parasympathetic activation. *Hypertension* 2004; 43:1042-1047.
- VIII. Tank J, Diedrich A, Hale N, Niaz FE, Furlan R, Robertson RM, Mosqueda-Garcia R. Relationship between blood pressure, sleep K-complexes, and muscle sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285:R208-R214.
- IX. Tank J, Jordan J, Diedrich A, Schroeder C, Furlan R, Sharma AM, Luft FC, Brabant G. Bound leptin and sympathetic outflow in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4955-4959.

Danksagung

Ich möchte mich bei Allen herzlich bedanken, die mich für die wissenschaftliche Arbeit motiviert und inspiriert haben und mir die Möglichkeiten zur klinischen Forschung gegeben haben. Mein besonderer Dank gebührt Herrn Professor Friedrich C. Luft, PD Dr. Matthias Weck, Professor David Robertson und Professor Jens Jordan.

Besonders danken möchte ich Herrn Professor André Diedrich, dessen hervorragende Expertise in Form der Datenerfassungs- und Datenauswertungssoftware die Analyse vieler Daten erst ermöglicht hat.

Die Zwillingsstudien sind Ergebnis der fruchtbaren Kooperation mit Kollegen aus den Arbeitsgruppen für Genetik und dem Elektrophysiologie Labor. Mein Dank gilt hier Frau Dr. Sylvia Bähring, Herrn PD Dr. Andreas Busjahn und Herrn Professor Maik Gollasch.

Dem internationalen Team des GCRC der Vanderbilt University in Nashville, TN, insbesondere Herrn Dr. Rogelio-Mosqueda-Garcia, Herrn Dr. Raffaello Furlan und Nancy Hale ist es zu verdanken, dass die sehr komplexe Schlafstudie so erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Herrn Professor Georg Brabant von der Med. Hochschule Hannover danke ich für die Anregung und Unterstützung bei der Durchführung der Leptin Studie.

Der Arbeitsgruppe von PD Dr. Volkmar Groß gilt mein Dank für die Begeisterung und den Enthusiasmus bei der Übertragung der Analysemethoden auf das Tiermodell Maus.

Dr. Christoph Schröder, Elke Szczech, Nadine Krüger, Mandy Stoffels und Gabi Franke waren bei der praktischen Durchführung der Versuche im Klinischen Forschungszentrum in Berlin-Buch immer eine große Hilfe.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Frau, Christiane Tank, und meinen Eltern, die immer für den notwendigen persönlichen Rückhalt sorgten.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 28. Juni 2005