

1 Einleitung und Problemstellung

Im Ergebnis eines optimal funktionierenden Baroreflexes werden übermäßige, kurzfristige Blutdruckschwankungen effektiv gedämpft (Abb. 1). Ein kurzfristiger Blutdruckanstieg wird dabei durch die Verlängerung der Herzperiodendauer (parasympathischer Baroreflex) und die Abnahme der Sympathikusaktivität (sympathischer Baroreflex) abgefangen, während ein kurzfristiger Blutdruckabfall die reflektorische Abnahme der Herzperiodendauer und die Zunahme der Sympathikusaktivität auslöst. Weiterhin übt eine Aktivierung des Baroreflexes auf Hirnstammebene eine stark dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem aus. [1] Inwieweit der Reflex zur langfristigen Blutdruckeinstellung dient, ist derzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen. [2, 3]

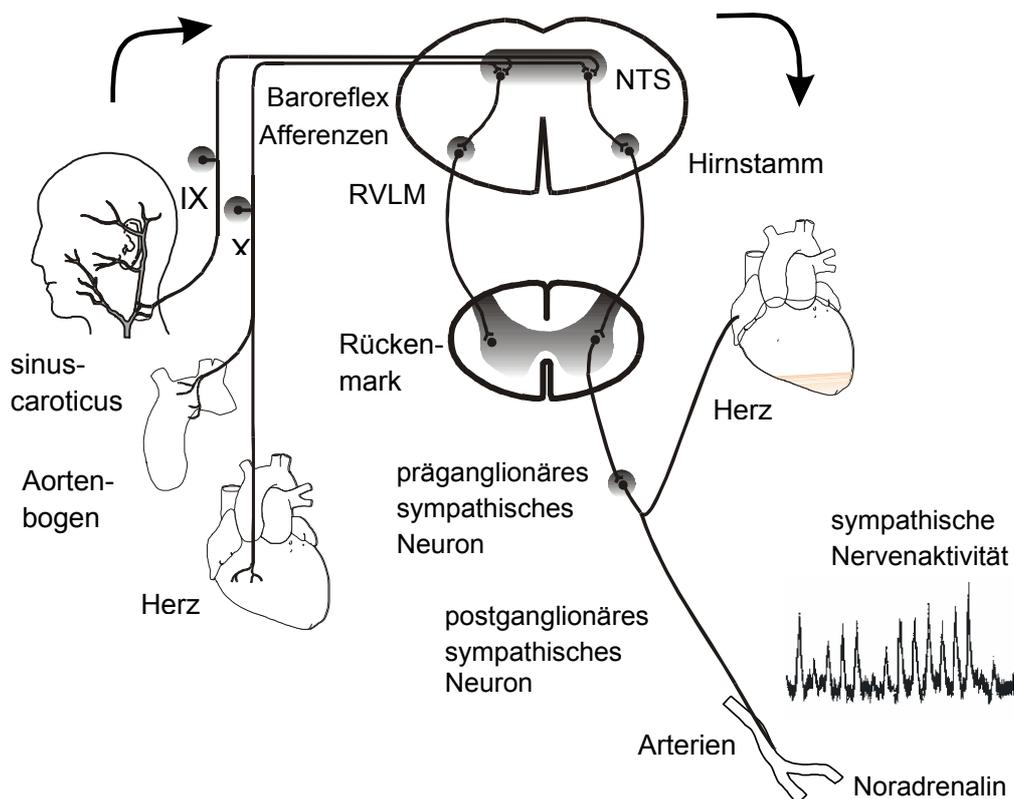


Abbildung 1: Schema des Baroreflexes. RVLM=rostrale ventrolaterale Medulla, NTS=Nucleus tractus solitarii.

Klinische Beispiele für Ausfälle in den verschiedenen Anteilen des Reflexbogens verdeutlichen die Bedeutung eines funktionierenden Baroreflexes. So führt ein Ausfall der Afferenzen zu extremen Blutdruckschwankungen bei Patienten mit

Baroreflexversagen. [4] Ein Ausfall der Efferenzen beim peripheren autonomen Versagen ist mit schwerster orthostatischer Hypotonie verbunden. [5] Das Versagen zentraler autonomer Regulation bei Patienten mit Multisystematrophie [6] ist oft von einer schweren arteriellen Hypertonie im Liegen in Kombination mit orthostatischer Hypotonie gekennzeichnet. Diagnostisch haben diese Krankheitsbilder eine erhöhte Sensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen gemeinsam und ihre Therapie gestaltet sich meist schwierig.

Dysregulationen von Herzfrequenz und Blutdruck in Reaktion auf alltägliche physiologische Stimuli können zu vergleichbaren klinischen Symptomen führen. Eine Zunahme der Herzfrequenz von über 30 Schlägen pro Minute im Stehen bei normalen Blutdruckwerten ist charakteristisch für Patienten mit posturalem Tachykardiesyndrom (POTS). [7] Als mögliche pathophysiologische Erklärung dafür wurde eine Dysbalance der Baroreflexkontrolle von Herzfrequenz und sympathischer Nervenaktivität postuliert. [8] Derartige Dysbalancen autonomer Efferenzen sind auch für die Pathogenese von Herz-Kreislaufkrankheiten von Bedeutung. Hinweise dafür liefern die direkte Ableitung sympathischer Nervenaktivität (Mikroneurographie) [9] und die Noradrenalin-spillover Technik [10]. Die um den Faktor 50 erhöhte sympathische Aktivität am Herzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist ein Beispiel dafür. [11, 12] Klinische Studien an Patienten nach akutem Myokardinfarkt und an Patienten mit Diabetes mellitus zeigen darüber hinaus, dass eine gestörte Baroreflexfunktion die kardiovaskuläre Mortalität erhöht. [13, 14] Die Entdeckung einer funktionellen Mutation im Gen des Noradrenalintransporters als Ursache für POTS bei einem Paar eineiiger Zwillinge [15] und die familiäre Häufung von vasovagalen Synkopen [16] sind Hinweise für mögliche genetische Prädispositionen.

Ausgehend von den klinischen Beispielen und von der prognostischen Bedeutung ist es denkbar, dass bestimmte genetische Varianten in der Gesamtpopulation mit einer veränderten Baroreflexfunktion zu Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems beitragen oder die Sensitivität gegenüber Medikamenten beeinflussen. Somit ist es von klinischem Interesse, den genetischen Anteil an der Variabilität der Baroreflexfunktion abzuschätzen. Bisher lagen dafür keine Daten vor. Der direkte Weg zur Bestimmung des genetischen Einflusses auf die Baroreflexfunktion sind Zwillingstudien. Gelingt es dabei, einen starken genetischen Einfluss nachzuweisen, stellt sich die Frage nach

Kandidatengen und ihrer Genprodukte als mögliche pharmakologische Ziele. Eine funktionelle Mutation des Noradrenalintransporters als Ursache für die Entstehung von POTS weist auf die Beteiligung adrenerger Mechanismen bei Störungen der Baroreflexfunktion hin. Die Auslösung von POTS durch selektive pharmakologische Blockade des Noradrenalintransporters [17] stützt diese Hypothese. Weitere Hinweise dafür liefert der Fakt, dass die Synkopenneigung durch pharmakologische Stimulation oder Blockade zentraler alpha2-Adrenorezeptoren beeinflusst wird. [18] Zentrale adrenerge Mechanismen und ihre Bedeutung für die Kontrolle der Baroreflexfunktion sowie für die Sensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen bilden deshalb einen Schwerpunkt der Arbeit. Plötzliche starke Änderungen in der autonomen Balance in Folge von emotionalem Stress können ebenfalls kardiovaskuläre Ereignisse triggern. [19, 20, 21] Überschießende Reaktionen auf derartige Stimuli sind mit einer Hypersensitivität gegenüber pharmakologischer Stimulation oder Blockade von zentralen alpha2-Adrenorezeptoren assoziiert. [22] Die Untersuchung einer direkten zentralen Sympathikusaktivierung könnte helfen, diese Mechanismen besser zu verstehen. Mit der Mikroneurographie ist das jedoch nur während des Schlafes möglich, da vasokonstriktische Faserbündel im Wachzustand nicht auf akustische oder emotionale Reize reagieren. [23] Aus diesem Grund haben wir die Mikroneurographie und die Polysomnographie in einer Schlafstudie kombiniert.

Das autonome Nervensystem und eine gestörte Baroreflexfunktion sind an der Entwicklung von mit Adipositas assoziierten Komplikationen beteiligt. [24, 25, 26, 27] Von besonderem Interesse sind Interaktionen zwischen autonomem Nervensystem und vom Fettgewebe freigesetzten Substanzen wie Leptin. Für das kürzlich beschriebene rezeptorgebundene Leptin [28] liegen bisher keine Daten über die Interaktion mit dem autonomen Nervensystem vor. Um eine solche Wechselwirkung nachzuweisen, haben wir die sympathische und parasympathische Baroreflexfunktion in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration des rezeptorgebundenen Leptins untersucht.

Voraussetzung für die Testung der Baroreflexfunktion [29, 30] ist die Herzfrequenz- und Blutdruckmessung von Schlag zu Schlag [31] sowie die direkte Ableitung der sympathischen Nervenaktivität beim Menschen [23]. Unter Baroreflexsensitivität versteht man, wie stark sich die Herzperiodendauer (parasympathischer Baroreflex, msec/mmHg) bzw. die sympathische Nervenaktivität (sympathischer Baroreflex, Bursts/min/mmHg) in Reaktion auf eine Blutdruckauslenkung ändert. Als Bursts

bezeichnet man Salven von Aktionspotentialen im Nervsignal, deren Frequenz und Stärke in Form der Anzahl, Höhe und Fläche der aufwärts gerichteten Spitzen quantifiziert werden können (Abb. 2).

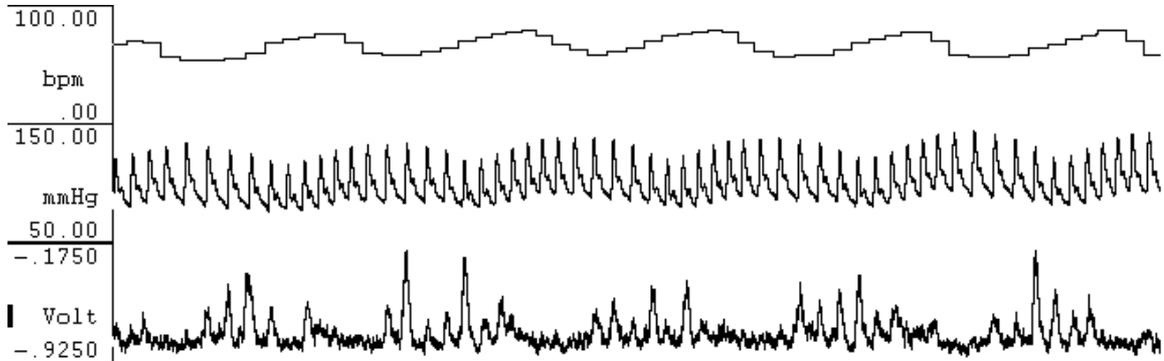


Abbildung 2: Herzfrequenz (oben), Fingerblutdruck (Mitte) und Bursts im integrierten Nervensignal (unten) während tiefer Atmung.

Im überwiegenden Teil der hier vorgestellten Untersuchungen wurden sowohl die Baroreflex-Kontrolle der Herzfrequenz als auch der sympathischen Nervenaktivität erfasst. Die Blutdruckänderungen wurden durch die Infusion vasoaktiver Substanzen in aufsteigender Dosierung erzeugt (Abb. 3).

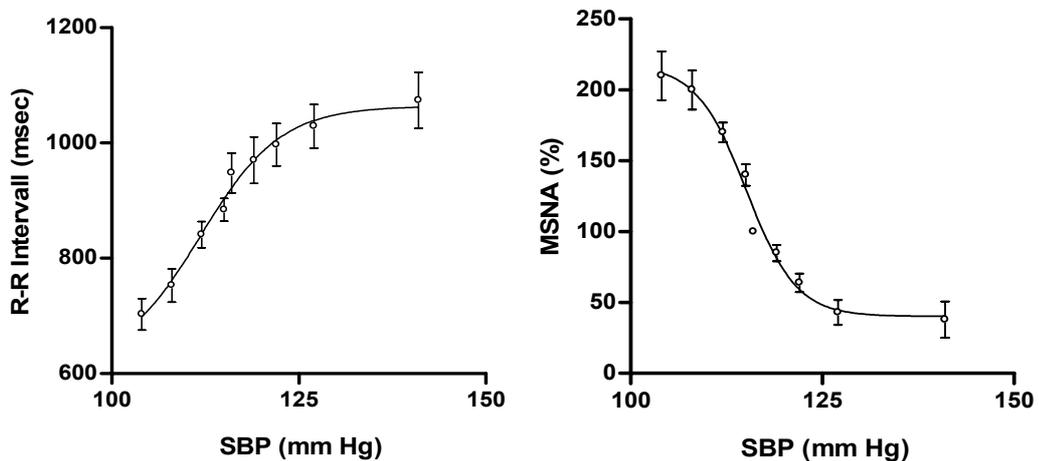


Abbildung 3: Parasympathische (links) und sympathische Baroreflexkurven (rechts). SBP=systolischer Blutdruck während der Infusionsstufen von Phenylephrin und Natrium-Nitroprussid. R-R Intervall = Herzperiodendauer, MSNA = postganglionäre sympathische Nervenaktivität zum Skelettmuskel.

Neben der möglichen Erfassung von Reaktionen auf spontane Blutdruckschwankungen, die seit langem bekannt sind [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38], existieren weitere Methoden zur Induktion von Blutdruckänderungen wie zum Beispiel pharmakologisch, durch Lageänderung, durch Anwendung von Unterdruck auf den Sinus caroticus oder auf die untere Körperhälfte.

In der vorliegenden Habilitationsschrift werden folgende Problemstellungen bearbeitet:

- I. Ist die spontane Baroreflex-Herzfrequenzregulation genetisch determiniert?
- II. Beeinflusst das Geschlecht die Baroreflexregulation?
- III. Welchen Einfluss haben Polymorphismen in Genen von Ionenkanälen auf die Baroreflex-Herzfrequenzregulation?
- IV. Tragen zentrale alpha-adrenerge Mechanismen zur Regulation des Sympathikotonus bei?
- V. Wie wird die autonome Kreislaufregulation durch den Noradrenalin-Transporter moduliert?
- VI. Wird die Verteilung der efferenten autonomen Aktivität durch pharmakologische Stimulation zentraler alpha2-Adrenorezeptoren moduliert?
- VII. Wird durch pharmakologische Stimulation zentraler alpha2-Adrenorezeptoren der Parasympathikus stimuliert?
- VIII. Ist die direkte zentrale Sympathikusaktivierung beim Menschen unabhängig von Blutdruckänderungen im Schlafzustand erfassbar?
- IX. In welchem Zusammenhang stehen rezeptorgebundenes Leptin, Sympathikusaktivität und Baroreflexfunktion?

Die schriftliche Habilitationsleistung wird in Form publizierter Forschungsergebnisse mit einer ausführlichen Zusammenfassung, entsprechend §2a der Habilitationsordnung, eingereicht. Die Zusammenfassung erfolgt in deutscher Sprache auf der Grundlage der geltenden neuen Rechtschreibregeln.