

2.2 Zentrale adrenerge Mechanismen und Baroreflexfunktion

2.2.1 Fehlender Einfluss zentralnervöser β -Adrenorezeptoren auf sympathische Efferenzen

Tierexperimentelle Daten und Untersuchungen am Menschen lassen den Schluss zu, dass zentrale β -Adrenorezeptoren einen regulierenden Einfluss auf sympathische Efferenzen haben. Selektive Noradrenalin-Spillover-Messungen in der Vena jugularis beim Menschen korrelieren positiv mit der sympathischen Nervenaktivität. [49] Die Injektion eines nichtselektiven β -Adrenorezeptor-Agonisten in den Bereich des lateralen zerebralen Ventrikels führte bei neurologischen Patienten zu einer Zunahme der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Körperkerntemperatur, während die Gabe eines nichtselektiven β -Blockers zur Abnahme der Werte führte. [50] Wir testeten deshalb den akuten Effekt eines nichtselektiven, lipophilen β -Blockers auf die Sympathikusaktivität und auf die Reaktivität gegenüber externen Stimuli an gesunden, normotensiven Probanden. (Abb. 7)

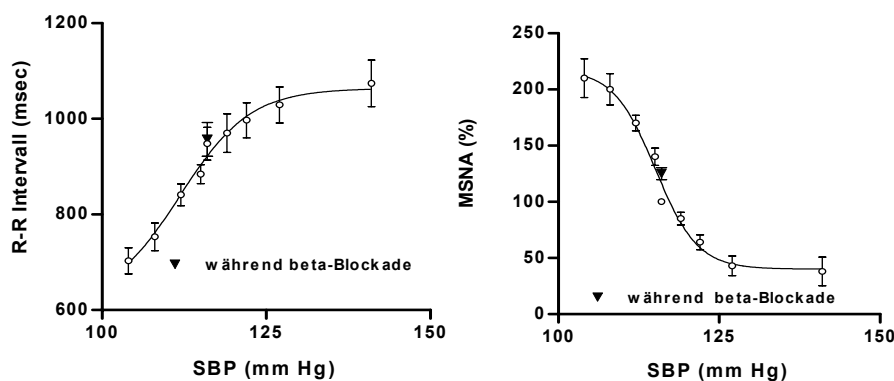


Abbildung 7: Herzperiodendauer (R-R Intervall, links) bzw. postganglionäre sympathische Nervenaktivität (MSNA, rechts) und systolischer Blutdruck (SBP) während β -Blockade (Propranolol, i.v.) im Vergleich zu den in Ruhe erhobenen Baroreflexkurven.

Die Sympathikusaktivität nahm nach akuter intravenöser Gabe des β -Blockers nicht ab. Die Operationspunkte für Blutdruck, Herzfrequenz und sympathischer Nervenaktivität nach Gabe des β -Blockers lagen auf den vorher bestimmten sigmoiden

Baroreflexkurven.

Auch die Reaktion des Blutdrucks und der postganglionären sympathischen Nervenaktivität auf einen Kälte-Schmerzreiz waren unverändert. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen gegen einen tonischen, stimulierenden Effekt von zentralen β -Adrenorezeptoren auf die Sympathikusaktivität.

Originalarbeit zu 2.2.1 (IV): Tank J, Diedrich A, Schroeder C, Stoffels M, Franke G, Sharma AM, Luft FC, Jordan J. Limited effect of systemic β -blockade on sympathetic outflow. Hypertension 2001;38(6):1377-1381.

2.2.2 Selektive Inhibition der sympathischen Baroreflexfunktion durch pharmakologische Blockade des Noradrenalintransporters

Neben der Freisetzung und der Bindung an Adrenorezeptoren kommt dem Abbau des Noradrenalins eine große Bedeutung zu. Über 80 Prozent des freigesetzten Noradrenalins werden beim Menschen durch Wiederaufnahme an postganglionären adrenergen Neuronen über den Noradrenalintransporter zurückgewonnen und entweder erneut in Vesikel verpackt oder abgebaut. Eine verminderte Rückaufnahme bei gestörter Funktion des Transporters führt zu Tachykardie und erhöhten Noradrenalin-Plasmaspiegeln im Stehen. [15] Die Reaktion auf externe sympathische Stimulation, beispielsweise auf einen Schmerzreiz, ist jedoch vermindert. Im Gegensatz dazu kann die Sensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen erhöht sein. [17] Ursache für diesen scheinbaren Widerspruch könnte eine Dissoziation der Effekte am Herzen im Vergleich zur Wirkung auf die Gefäße sein. Diese Hypothese haben wir unter Anwendung einer selektiven pharmakologischen Blockade des Noradrenalintransporters mit Reboxetin im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten Cross-over-Studie geprüft. Unsere Ergebnisse bestätigen eine Abnahme der sympathischen Nervenaktivität in Ruhe und die verminderte Reaktivität auf externe Sympathikus-Stimulation. Die Sensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen war mehr als verdoppelt. (Abb. 8)

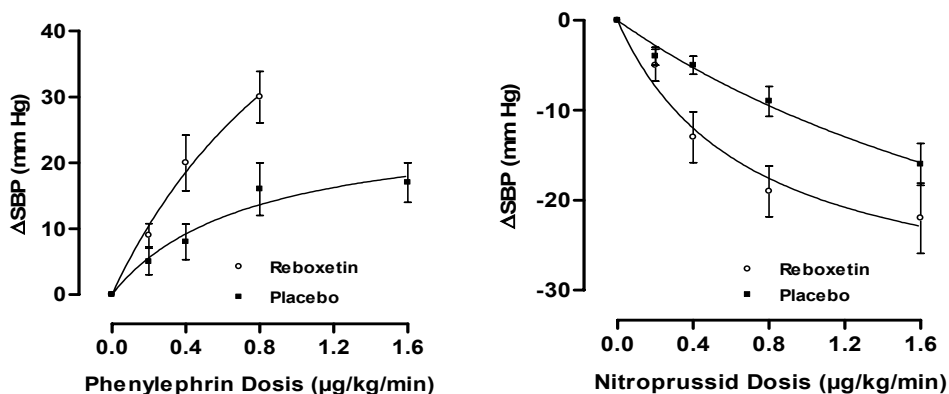


Abbildung 8: Änderung des systolischen Blutdruckes (Δ SBP) in Abhängigkeit von der Dosis der vasoaktiven Substanz.

Ursache dafür kann neben einer erhöhten vaskulären Sensitivität eine gestörte

Pufferfunktion des Baroreflexes sein. [51] Wir konnten die selektive Verminderung der sympathischen Baroreflexfunktion nachweisen. (Abb. 9)

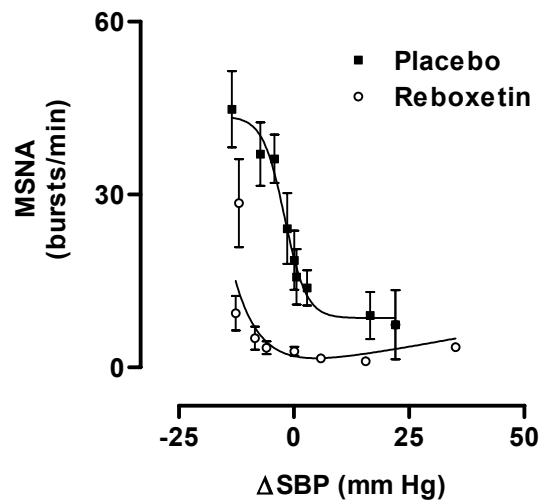


Abbildung 9: Sympathische Baroreflexkurven nach akuter Gabe von Reboxetin im Vergleich zu Placebo.

Die Baroreflex-Kontrolle der Herzfrequenz wurde durch Reboxetin nicht beeinflusst. Der Noradrenalintransporter ist also wesentlich an der Verteilung der sympathischen Aktivität zu den Endorganen beteiligt. Wir schlussfolgern weiterhin, dass die Abnahme der tonischen Sympathikusaktivität durch Aktivierung zentraler alpha2-Adrenorezeptoren verursacht wird. Der häufige klinische Einsatz von Inhibitoren des Noradrenalintransporters und die erhebliche Interaktion mit vasoaktiven Substanzen unterstreicht die Notwendigkeit der Untersuchung derartiger Mechanismen.

Originalarbeit zu 2.2.2 (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.

2.2.3 Baroreflex-vermittelte Aktivierung des Parasympathikus über zentrale alpha2- Adrenorezeptoren

Pharmakologische Stimulation zentraler alpha-2 Adrenorezeptoren mit Clonidin führen zur Blutdrucksenkung und Abnahme der Sympathikusaktivität beim Menschen [18, 52, 53] und in verschiedenen Tiermodellen [54, 55]. Verantwortlich dafür ist ein zentraler sympatholytischer Effekt. Die Existenz von alpha2-Adrenorezeptoren in Vaguskerengebieten [56] lässt jedoch die Vermutung zu, dass Clonidin direkt zu einer Aktivierung dieser Neurone führt. Eine Zunahme der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität durch Clonidin wäre also zu erwarten. Die Daten zur Beeinflussung der Baroreflexfunktion durch Clonidin sind allerdings widersprüchlich. [53, 55, 57] In Anbetracht der prognostischen Bedeutung einer reduzierten Baroreflexfunktion bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt und bei Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie [13, 14] ist die gezielte Verbesserung der parasympathischen Herzfrequenzregulation von klinischer Bedeutung. Zur Testung unserer Hypothese einer Aktivierung des Parasympathikus durch Stimulation der alpha2-Adrenorezeptoren haben wir neben den Untersuchungen an gesunden Probanden die Methode zur Erfassung der spontanen Baroreflexfunktion auf das Mausmodell übertragen. [58] Einerseits eröffnet sich dadurch die Möglichkeit der Untersuchung spezieller Phänotypen durch Experimente an Tieren nach gezielter Ausschaltung oder Überexprimierung von Genen. Andererseits ist es im Tiermodell einfacher, eine größere Anzahl pharmakologischer Tests durchzuführen. Daten zur Baroreflexfunktion und Herzfrequenzvariabilität bei Mäusen sind noch relativ selten, da die Baroreflexfunktion durch eine Narkose beeinflusst wird und deshalb mit chronisch instrumentierten Tieren gearbeitet werden muss. [59, 60] Am Mausmodell konnten wir zeigen, dass die Stimulation von alpha2-Adrenorezeptoren mit Clonidin die Herzfrequenzvariabilität und die spontane Baroreflexsensitivität steigert, während eine Blockade mit Yohimbin den entgegengesetzten Effekt hat. Der Effekt von Clonidin konnte durch Atropin geblockt werden. (Abb. 10)

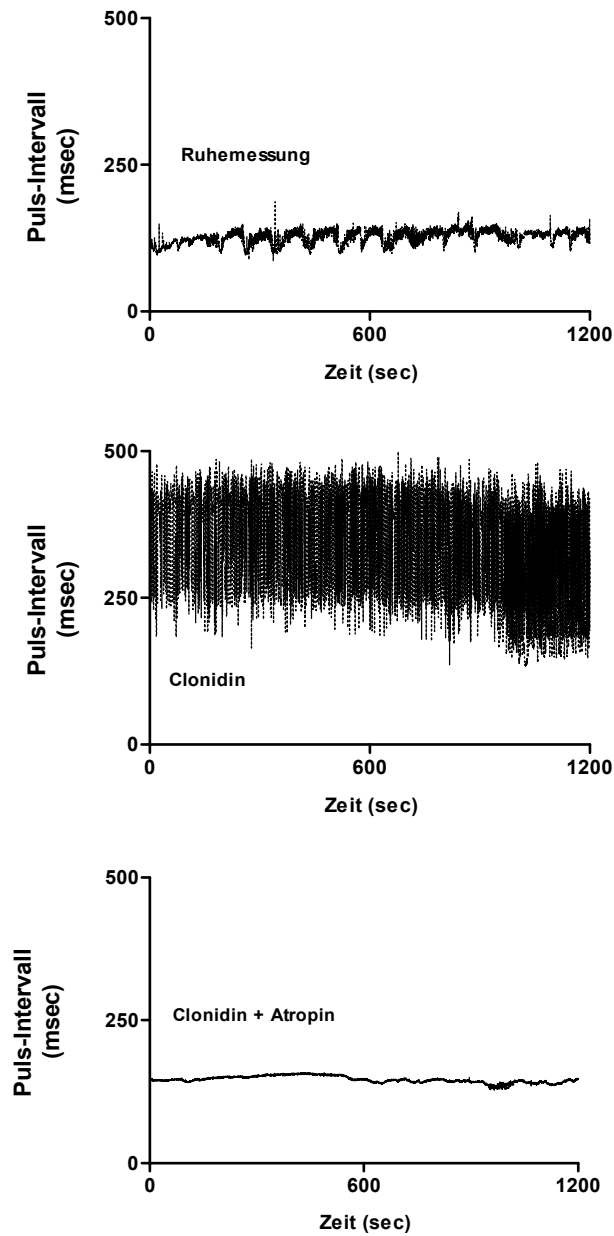


Abbildung 10: Puls-Intervall gemessen an der Maus in Ruhe (oben), nach Clonidin (50 mg/kg i.p., Mitte) und nach Clonidin (50 mg/kg) plus Atropin (2 mg/kg, unten).

An gesunden Probanden war neben dem sympatholytischen und depressorischen Effekten von Clonidin vor allem eine Zunahme der über den Baroreflex vermittelten Bradykardie während der Infusion von Phenylephrin auffallend. (Abb. 11)

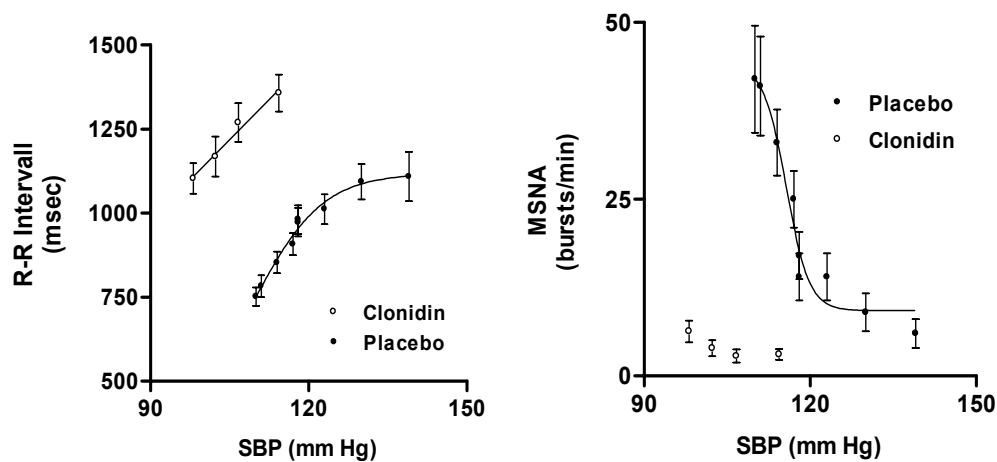


Abbildung 11: Parasympathische (links) und sympathische Baroreflexkurven (rechts) unter Placebo und während Clonidin.

Bei der Kombination von Clonidin und Phenylephrin fehlt die Plateauphase und es treten Herzfrequenzwerte auf, die ohne Clonidin nicht erreicht wurden. Der Vergleich der Herzfrequenzvariabilität auf den Infusionsstufen von Phenylephrin vor und nach Gabe von Clonidin zeigte einen starken Anstieg der hochfrequenten spektralen Komponente als Hinweis für eine Aktivierung der parasympathischen Herzfrequenzregulation. Somit lässt sich eine parasympathische Reserve mit Hilfe der kombinierten Gabe von Clonidin und Phenylephrin abschätzen. Außerdem wäre eine gezielte Verbesserung der Aktivität des parasympathischen Nervensystems und der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten möglich, bei denen zuvor eine solche funktionelle Reserve der Herzfrequenzregulation gezeigt werden konnte.

Originalarbeiten zu 2.2.3 (VI, VII): Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. Alpha-2 adrenergic transmission and human baroreflex regulation. *Hypertension* 2004;43:1035-1041.

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.