

Aus dem Experimental and Clinical Research Center  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung  
auf die Kreislaufregulation unter Schwerkraftbelastung  
bei Gesunden**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.) vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Stempel  
aus Potsdam

Gutachter/in:       1. Prof. Dr. med. J. Jordan  
                          2. Prof. Dr. med. U. Tegtbur  
                          3. Prof. Dr. med. H.-Chr. Gunga

Datum der Promotion: 05.06.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>0 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
<b>2 Hypothese und Ziele der Studie .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Probanden und Methoden .....</b>	<b>11</b>
3.1 Rekrutierung und Auswahl der Probanden .....	11
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.....	12
3.3 Studienmedikation .....	12
3.4 Studiendesign und experimentelles Protokoll .....	13
3.4.1 <i>Autonome Funktionstests</i> .....	16
3.4.2 <i>Zentrifuge</i> .....	19
3.5 Instrumentierung.....	21
3.5.1 <i>Messung von Blutdruck und Herzfrequenz</i> .....	21
3.5.2 <i>Thorakale Bioimpedanz</i> .....	22
3.6 Blutentnahmen und Laborwerte .....	23
3.7 Erfassung und Analyse der Daten .....	23
3.8 Statistik.....	24
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
4.1 Probanden.....	25
4.2 Unerwünschte Ereignisse .....	26
4.3 Reboxetin-Plasmakonzentration .....	29
4.4 Blutdruck und Herzfrequenz im Liegen während der Ruhephase.....	30
4.5 Autonome Funktionstests .....	31
4.5.1 <i>Valsalva-Manöver</i> .....	31
4.5.2 <i>Isometrischer Handgrip-Test</i> .....	35
4.5.3 <i>Cold-Pressor-Test</i> .....	36
4.5.4 <i>Stehversuch (aktiver Orthostase-Test)</i> .....	37

4.6 Zentrifugenexperimente .....	38
4.6.1 Vorzeitige Abbrüche der Zentrifugenfahrt.....	39
4.6.2 Blutdruck und Herzfrequenz unter erhöhter Schwerkraftbelastung.....	40
4.6.3 Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, totaler peripherer Widerstand .....	41
4.7 Blutdruck und Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Körperposition .....	43
4.8 Katecholamine.....	45
4.8.1 Katecholamine im Liegen.....	45
4.8.2 Katecholamine unter erhöhter Schwerkraftbelastung.....	46
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>49</b>
<b>6 Methodenkritik .....</b>	<b>57</b>
<b>7 Zusammenfassung und mögliche Bedeutung der Ergebnisse .....</b>	<b>61</b>
<b>8 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>

## 0 Abkürzungsverzeichnis

AFT	Autonome Funktionstests
AMSAN	Arbeitsmedizinische Simulationsanlage
BD	Blutdruck
BMI	Body-Mass-Index
DHPG	Dihydroxyphenylglycol
DLR	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt
g	Erdbeschleunigung
G-LOC	schwerkraftbedingter Bewusstseinsverlust
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
Ki	Hemmkonstante
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MAO	Monoaminoxidase
MSNA	muscle sympathetic nerve activity
NET	Noradrenalin (Norepinephrin)-Transporter/Rezeptor
NET-Blockade	Noradrenalin (Norepinephrin)-Wiederaufnahmehemmung
POTS	Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom
SNRI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
z0	Ruhe-Impedanz

## 1 Einleitung

### *Das Noradrenerge System bei der Orthostase-Anpassung.*

Für die Fähigkeit des Menschen über längere Zeit aufrecht zu stehen, der so genannten Orthostase, bedarf es einer Reihe kardiovaskulärer Anpassungsreaktionen, um eine ausreichende Perfusion des Gehirns sicherzustellen. Bei diesen Anpassungsmechanismen nehmen das Noradrenalin und der Noradrenalin-Transporter einen zentralen Stellenwert ein. Beim Wechsel vom Liegen zum Stehen kommt es zur Umverteilung von circa 700 ml Blut aus den intrathorakalen, herznahen Gefäßen in die venösen Kapazitätsgefäße des Abdomens, des Beckens und der Beine (venöses Pooling) (25;77). Im Zusammenspiel mit den hämodynamischen Effekten führt diese Umverteilung von Blutvolumen zu einer Zunahme des hydrostatischen Drucks in den abhängigen Körperpartien und zu einem transkapillären Übertritt von Flüssigkeit aus dem Plasma ins Interstitium (Plasmaextravasation) mit konsekutiver Abnahme des Plasmavolumens und einer Hämokonzentration (25). Daraus folgt eine Verminderung des venösen Rückflusses zum Herzen mit Abnahme des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdrucks (MAD) (38;86). Die Abnahme des MAD wird über Barorezeptoren in der Gefäßwand der großen thorakalen und zervikalen Arterien detektiert, wobei die Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus die funktionell wichtigsten Areale darstellen. Über einen negativen Feedbackmechanismus folgt nun die Aktivierung sympathoexzitatorischer Neurone der ventrolateralen Medulla oblongata mit Zunahme des Sympathikotonus und konsekutivem Anstieg von Herzfrequenz und Vasokonstriktorentonus. Darüber hinaus sind auch Dehnungsrezeptoren in den Vorhöfen und Kammern des Herzens, sowie arterielle Chemorezeptoren wichtige Teilkomponenten für die Aufrechterhaltung eines adäquaten arteriellen Mitteldrucks und somit letztendlich Perfusionsdrucks der Organe (60;68). Des Weiteren scheint auch das Gleichgewichtssystem über einen vestibulo-autonomen Reflex an der Adjustierung des Blutdrucks bei Änderung der Körperposition beteiligt zu sein (53;89-91). Die Regulation der Hirndurchblutung nimmt eine Sonderstellung ein, da sie hauptsächlich über metabolische Vorgänge, wie der neuronalen Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und der Bildung von  $H^+$ -Ionen bei erhöhtem Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ) reguliert wird und weniger durch die autonome Innervation der Hirngefäße. Somit ist die Hirndurchblutung beim Gesunden weitestgehend unabhängig von Änderungen des hydrostatischen Drucks, wie er beim Wechsel vom Liegen zum Stehen auftritt (36;68).

Sinkt der arterielle Blutdruck unter einen für die Autoregulation kritischen Wert kommt es über die zerebrale Ischämiereaktion zu einer sympathisch vermittelten Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg (68).

Noradrenalin (Norepinephrin) gehört wie Adrenalin und Dopamin zu den Katecholaminen (48). Bei Säugetieren hat Noradrenalin die Funktion des wichtigsten postsynaptischen Neurotransmitters im sympathischen Nervensystem inne und ist gleichzeitig ein bedeutender Transmitter des zentralen Nervensystems (6;20;49). Noradrenalin spielt normalerweise als zirkulierendes Hormon im Blutkreislauf keine große Rolle (20;78). Der Großteil des sich im Plasma befindlichen Noradrenalins stammt aus sympathischen postganglionären Nervenfasern (21). Dabei kommt es zum Übertritt von ungefähr 10-20% des von den sympathischen Nerven in den synaptischen Spalt ausgeschütteten Noradrenalins in den Blutkreislauf (20;34). Dieser Vorgang wird auch als Noradrenalin-Spillover bezeichnet.

Noradrenalin und Adrenalin binden als endogene Liganden an Adrenorezeptoren (68). Adrenorezeptoren gehören in die Gruppe der an heterotrimere G-Proteine gekoppelten Rezeptoren und sind im gesamten Körper zu finden (48). Bei dieser Untersuchung spielte ihr Vorkommen in den arteriellen und venösen Blutgefäßen eine besondere Rolle (87). Noradrenalin wirkt an den verschiedenen Adrenorezeptor-Subtypen unterschiedlich stark (68). Daneben spielt auch die Ausschüttung von Co-Transmittern, wie dem Neuropeptid Y (NPY) oder dem vasoaktiven intestinalen Polypeptid (VIP) eine Rolle (49). Des Weiteren modulieren präsynaptische Adrenorezeptoren ( $\alpha_2$ ,  $\beta_2$ ) die Menge der Transmitterfreisetzung aus den präsynaptischen Vesikeln. (68;87).

Durch ein präsynaptisches Aktionspotential kommt es zu einem Kalziumeinstrom in das präsynaptische Neuron. Der Kalziumeinstrom bewirkt eine Ausschüttung von Noradrenalin durch Exozytose in den synaptischen Spalt, wo Noradrenalin an prä- und postsynaptische Adrenorezeptoren bindet (48). Annähernd 80-90% des in den synaptischen Spalt ausgeschütteten Noradrenalins wird über den Noradrenalin-Transporter in das präsynaptische Neuron wieder aufgenommen, während der kleinere Rest in das umliegende Gewebe und den Blutkreislauf gelangt (20). Der Großteil des in das präsynaptische Neuron wieder aufgenommenen Noradrenalins wird durch die Monoaminoxidase (MAO) zu Dihydroxyphenylglycol (DHPG) umgewandelt (74). DHPG gelangt dann in den Blutkreislauf und kann als Marker für die Noradrenalin-Wiederaufnahme und die Funktion der MAO dienen (18;27).

### *Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung.*

Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung beziehungsweise eine verminderte Funktion des Noradrenalin-Transporters bedingen eine Veränderung in der Kreislaufregulation (72). Dies wird unter anderem durch einen erhöhten Blutdruck in Ruhe und einen vermehrten Anstieg der Herzfrequenz im Stehen deutlich (72). Darüber hinaus führt die Blockade des Noradrenalin-Transporters zu einer erhöhten Plasmakonzentration des Noradrenalins und zu einer Verminderung der DHPG-Konzentration im Plasma (7). Dadurch kommt es auch zu einer erniedrigten DHPG/Noradrenalin-Ratio (27). Substanzen wie Kokain, Amphetamine und trizyklische Antidepressiva hemmen die Noradrenalin-Wiederaufnahme nicht-selektiv (62), (24), (22), (92). Diese Studie wurde mit dem bisher einzigen selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin durchgeführt. Reboxetin ist seit 1997 für die Behandlung der endogenen Depression zugelassen und wurde auf seine Wirksamkeit klinisch überprüft (9). In einigen Studien wurden die Änderungen der hämodynamischen Parameter unter selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung mit Reboxetin in verschiedenen Körperpositionen untersucht (12), (72), (70). Dabei konnte gezeigt werden, dass sich durch eine selektive pharmakologische Blockade des Noradrenalin-Rezeptors mittels Reboxetin beim Gesunden eine Symptomatik wie beim posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS) reproduzieren lässt (72), (83), (69). Eine seltene Ursache für das POTS ist die Mutation A457P des Noradrenalin-Transporters, der auf dem Chromosom 16 kodiert ist (8). Die veränderte Aminosäuresequenz geht mit einem nahezu vollständigen Funktionsverlust des Noradrenalin-Transporters einher. Definitionsgemäß kommt es beim POTS zu einer überproportionalen Herzfrequenzzunahme von mindestens 30 Schlägen pro Minute im Stehen, einhergehend mit ausgeprägten orthostatischen Beschwerden, die zu einer starken Einschränkung in der Lebensqualität der betroffenen Personen führen (39), (3). Ein relevanter Blutdruckabfall findet sich beim POTS nicht (40). Dies unterscheidet das POTS von anderen autonomen Störungen, wie dem autonomen Versagen und der vasovagalen Synkope (1), (57). Darüber hinaus finden sich, wie schon bei der pharmakologischen Blockade des Noradrenalin-Rezeptors, auch bei der Mehrzahl der Patienten mit POTS erhöhte Noradrenalin-Plasmaspiegel im Stehen sowie eine Verminderung der DHPG/Noradrenalin-Ratio (74).



Während beim POTS eine Überaktivierung des sympathischen Nervensystems zum Herzen vorliegt, sind vasovagale Reaktionen durch eine akute Reduktion der sympathischen Aktivität charakterisiert (10;57). Bei vorangegangenen Untersuchungen zeigte sich, dass bei Gesunden vasovagale Reaktionen beim Kipptischversuch durch eine kurzzeitige selektive Blockade des Noradrenalin-Transporters mittels Reboxetin verhindert beziehungsweise die Zeit bis zu deren Auftreten verlängert werden konnte (72), (70). Aus den Ergebnissen der Vorarbeiten ergab sich die Hypothese, dass die vasovagale Synkope und das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom einander entgegengesetzte Extreme desselben Regulationsmechanismus darstellen könnten (71). Dem liegt die Vermutung zugrunde, dass eine vermehrte Aufnahme des Noradrenalins aus dem synaptischen Spalt zum (hypoadrenergen) Reaktionstyp (vasovagale Synkope) führt, während eine verminderte Noradrenalin-Wiederaufnahme mit konsekutiv höherer Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt eine orthostatische Tachykardie verursacht.

Kosmonauten und Piloten sind zeitweise einer vielfach höheren Schwerkraftbelastung als unter normalen Umständen im Stehen ausgesetzt. Dabei kann es auch beim Gesunden zu einem schwerkraftbedingten Bewusstseinsverlust (G-LOC=„G-force induced Loss of Consciousness“) kommen. Auf der Basis der genannten vorangegangenen Studien soll der Effekt einer pharmakologischen selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf die Kreislaufregulation des Gesunden unter erhöhter Schwerkraftbelastung untersucht werden. Möglicherweise wird bei der selektiven Blockade des Noradrenalin-Transporters nicht nur das Auftreten einer vasovagalen Synkope im Kipptischversuch verhindert, sondern auch die Toleranz gegenüber erhöhter Schwerkraftbelastung erhöht.

Des Weiteren soll in dieser Studie versucht werden, die Unterschiede in der Kreislaufregulation unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zwischen liegender und sitzender sowie stehender Position zu untersuchen.

## 2 Hypothese und Ziele der Studie

Basierend auf vorangegangenen Studien über die Rolle des Noradrenalins und des Noradrenalin-Transporters in der Pathogenese orthostatischer Funktionsstörungen soll folgende Hypothese überprüft werden:

*Die pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters erhöht bei Gesunden die Toleranz gegenüber vermehrter Schwerkraftbelastung.*

Die durchgeführten Versuche sollen primär folgende Frage beantworten:

Welchen Einfluss hat die selektive pharmakologische Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bei Gesunden auf Herzfrequenz und Blutdruck während einer erhöhten Schwerkraftbelastung in der Humanzentrifuge?

Die durchgeführten Versuche sollen sekundär folgende Fragen beantworten:

1. Verhindert die pharmakologische Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme bei Gesunden das Auftreten einer schwerkraftbedingten Bewusstlosigkeit (G-LOC)?
2. Welchen Einfluss hat die pharmakologische selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bei Gesunden auf Blutdruck und Herzfrequenz beim Übergang vom Liegen zum Sitzen bzw. Stehen?
3. Welchen Einfluss hat die pharmakologische Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bei Gesunden auf die Ergebnisse kardiovaskulärer autonomer Funktionstests?

## **3 Probanden und Methoden**

### **3.1 Rekrutierung und Auswahl der Probanden**

Für die Rekrutierung möglicher Teilnehmer bedienten wir uns einerseits einer bereits existierenden Freiwilligenliste des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR) und andererseits über einen Teilnehmerruf der Internetseite des DLR. Von über 60 interessierten Personen wurden 23 zu einer umfangreichen Einschlussuntersuchung eingeladen, die am Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin des DLR, Standort Köln-Porz durchgeführt wurde. Sie wurden mündlich und schriftlich über Hintergrund, Zweck und Ablauf der Studie sowie mögliche Risiken der Versuche informiert. Vor Beginn der Einschlussuntersuchung musste von jedem der Teilnehmer ein schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Studie vorliegen. Das Ziel der Einschlussuntersuchung war die Eignung der Studienteilnehmer insbesondere hinsichtlich der Zentrifugenexperimente zu überprüfen. Deshalb wurde auch eine Fliegerärztliche Untersuchung der Klasse II durch einen flugmedizinischen Sachverständigen (Fliegerarzt) des DLR durchgeführt. Dazu zählte eine ausführliche Anamnese, insbesondere im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen und/oder Synkopen beziehungsweise orthostatische Beschwerden in der Vorgeschichte.

Des Weiteren bestand die Einschlussuntersuchung aus:

- einer gründlichen körperlichen Untersuchung
- einem 12-Kanal-EKG
- einer Blutdruckmessung in Ruhe (liegend)
- der Abnahme eines venösen Routinelabors (Blutbild, Natrium, Kalium, Kreatinin, ALAT, ASAT, CRP, PTT, INR)

### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien der Studie**

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Männliches Geschlecht
- Alter 18 bis 40 Jahre
- Normalgewicht (Body-Mass-Index zwischen 20-27 kg/m<sup>2</sup>)

Ausschlusskriterien bei der Auswahl der Probanden waren:

- Synkopen innerhalb der letzten 24 Monate
- Hypertonie (Ruhe-Blutdruck über 140/90 mmHg)
- Einnahme von kreislaufwirksamen Medikamenten
- Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin > Normalbereich)
- Hinweise auf Leberfunktionsstörungen (ALAT und/oder ASAT über dem zweifachem Normbereich)
- Elektrolytstörungen (Natrium und/oder Kalium außerhalb des Normbereiches)
- Bekannte Unverträglichkeit und/oder Anwendungsbeschränkungen für Reboxetin (Epilepsie, Harnverhalt, Prostatahyperplasie, Glaukom, stattgehabter Suizidversuch, anamnestische Herz-Kreislaufkrankung)
- Kardiale Reizleitungsstörung (AV-Block, ventrikuläre Reizleitungsstörung)

Von den 23 an der Einschlussuntersuchung teilnehmenden Männern wurden 20 als für die Studie geeignet befunden. Zwölf Personen wurden daraufhin für die Studie ausgewählt, wobei vor allem die Gruppenhomogenität entscheidend war.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein lag zu Beginn der Studie vor.

### **3.3 Studienmedikation**

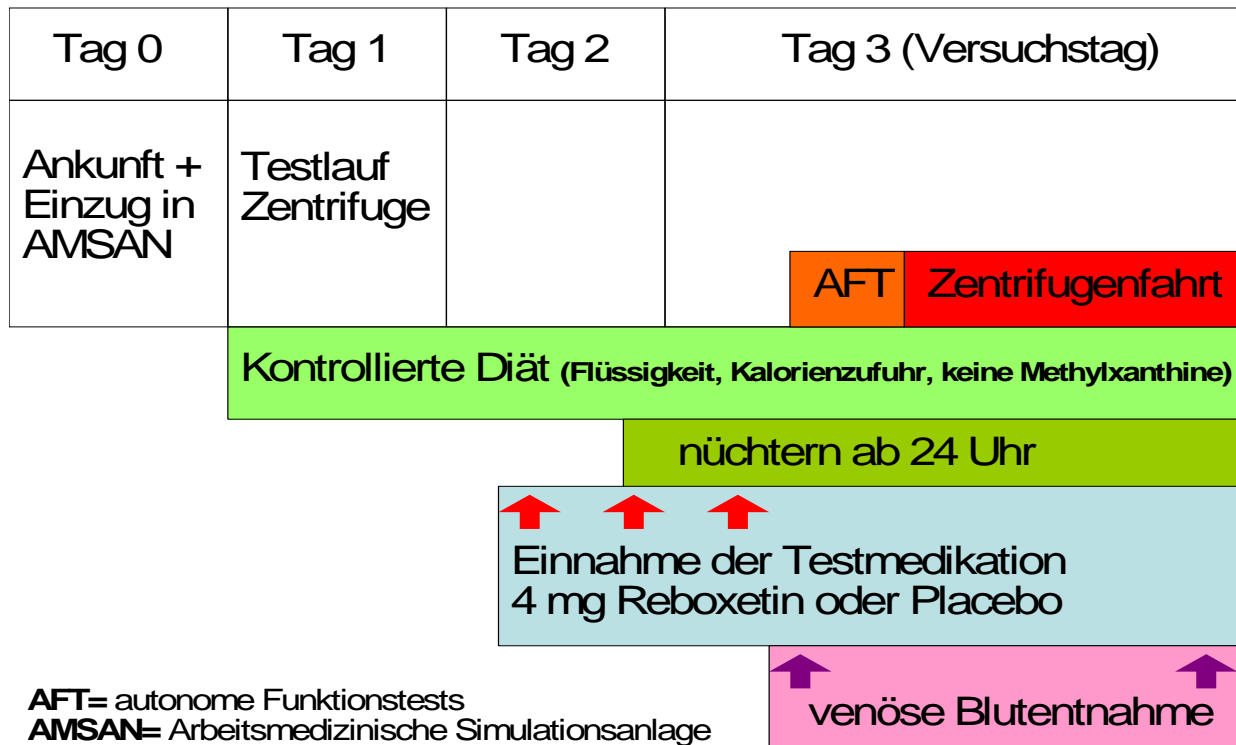
Das bei dieser Studie verwendete Pharmakon Reboxetin gehört zur Gruppe der Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und ist in Deutschland seit mehr als 10 Jahren zur Behandlung der Depression am Menschen zugelassen (Edronax®, PHARMACIA GmbH, Zulassungsnummer 41344.01.00).

Aufgrund seiner chemischen Grundstruktur gehört es zur Gruppe der Morpholine. (59) Die Bindungsaffinität von Reboxetin, ausgedrückt als Hemmkonstante  $K_i$ , für den Noradrenalin-Transporter beträgt 8 nmol/L (88). Für andere Rezeptoren, wie Adrenorezeptoren, dopaminerge, histaminerge, muskarinerge und nikotinerge Rezeptoren besteht dagegen nur eine schwache Affinität ( $K_i > 1000$  nmol/l) (88). Die Affinität von Reboxetin am Serotonin-Rezeptor ist ungefähr 68fach schwächer als am Noradrenalin-Rezeptor (88). Damit hat Reboxetin von allen Monoamin-Wiederaufnahmehemmern die höchste Selektivität für den Noradrenalin-Transporter (88). Eine hämodynamische Wirkung wie der Herzfrequenzanstieg findet sich schon bei kurzzeitiger Blockade des Noradrenalin-Rezeptors mit Reboxetin (72). Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Applikation 94,5% (23). Die maximale Plasmakonzentration wird im Allgemeinen nach 2 bis 4 Stunden erreicht, die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit liegt bei circa 12 bis 13 Stunden (12;13;16;23). Die Plasmaeiweißbindung beträgt >97%. (23). Die Elimination erfolgt zu über 90% hepatisch durch das Cytochrom P450 3A4, die Ausscheidung hauptsächlich renal (23). Die therapeutische Standarddosis für die Behandlung akuter depressiver Erkrankungen wird mit 2x 4 mg pro Tag angegeben. Die pharmakokinetischen Parameter der Enantiomere sind bis zu 12 mg am Tag dosis- und zeitunabhängig (23). Dies entspricht auch gleichzeitig der vom Hersteller empfohlenen maximalen Tagesdosis.

### **3.4 Studiendesign und experimentelles Protokoll**

Die Durchführung dieser Studie erfolgte nach den GCP-Leitlinien (Good Clinical Practice) und dem Arzneimittelgesetz. Es handelte sich bei der durchgeführten Untersuchung um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie. Dafür wurden die Probanden kodiert und in der Reihenfolge ihres Studieneinschlusses einer Randomisierungsliste zugeordnet, in der zuvor in zufälliger Reihenfolge die Sequenz der Prüfmedikation (Reboxetin - Placebo beziehungsweise Placebo - Reboxetin) festgelegt worden war. Die Vorbereitung und anschließende Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch eine nicht an dieser Studie beteiligte Person. Da es sich um eine placebokontrollierte Crossover-Studie handelt, absolvierten alle Probanden den in Abbildung 1 schematisch dargestellten Versuchsablauf zweimal in randomisierter Reihenfolge (einmal mit Reboxetin und einmal mit Placebo).

Die Auswaschphase zwischen den beiden Versuchsblöcken betrug 5 Tage. Bei einer Plasmahalbwertszeit von circa 13 Stunden war somit eine vollständige Elimination der Prüfmedikation gewährleistet.



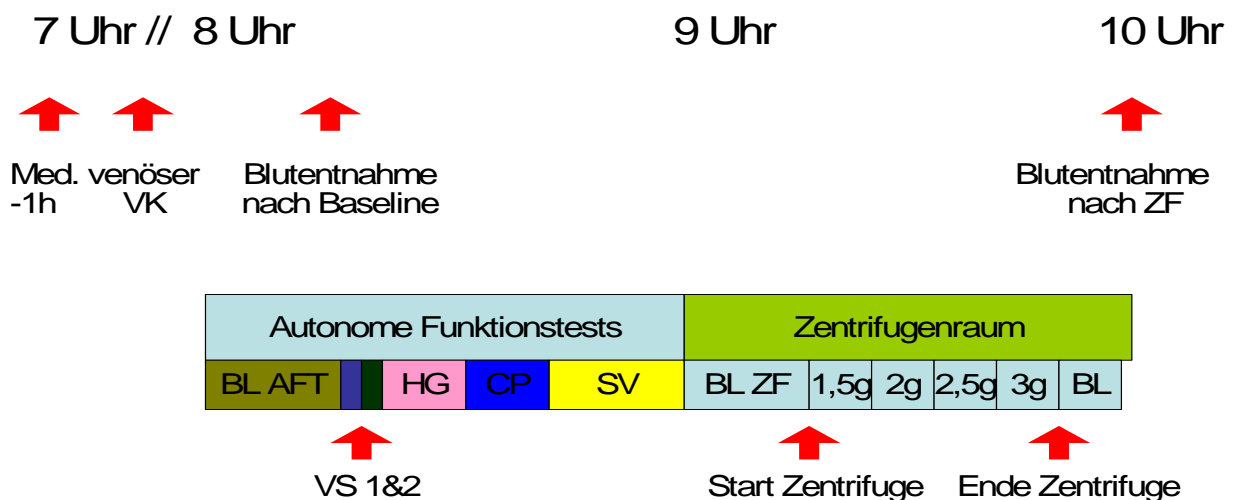
**Abbildung 1** Schema des Versuchsablaufes

Am Abend von Tag 0 erfolgte der Einzug der Probanden in die Arbeitsmedizinische Simulationsanlage (AMSAN) des DLR in Köln. Am Tag 1 des ersten Aufenthaltes in der AMSAN wurde bei allen Teilnehmern eine Zentrifugen-Testfahrt durchgeführt. Dabei wurde dasselbe Ablauf-Protokoll wie in den späteren Zentrifugenexperimenten verwendet. Ziel dieser Testfahrt war es, die Probanden an die Zentrifuge und den Versuchsablauf zu gewöhnen und so eine eventuelle Verfälschung der Ergebnisse durch Aufregung aufgrund der ungewohnten Situation zu minimieren. Des Weiteren erfolgte ebenfalls ab Tag 1 für jeden Teilnehmer eine gewichtsadaptierte balancierte Diät, um eine kontrollierte und kontinuierliche Zufuhr von Flüssigkeit (50 ml Wasser pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag), Salz (2,8 mmol pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag) und Kalorien, nach dem zu erwartenden Energiebedarf, für die 48 Stunden vor Testbeginn zu gewährleisten. Im Übrigen beziehen sich diese Angaben auf die Gesamtzufuhr von Flüssigkeit und Salz. Die Ernährung war frei von Stoffen, die mit dem

Katecholaminmetabolismus interferieren. Dazu zählen unter anderem das Methylxanthin Koffein (Kaffee, Tee, Schokolade) sowie Nikotin und Alkohol (29;37;84). Die Einhaltung der Diät wurde durch Mitarbeiter der AMSAN überwacht. Die Probanden durften in der Nacht vor den Versuchen sowie am Morgen des Versuchstages weder Flüssigkeit noch Nahrung zu sich nehmen, da die Experimente nüchtern durchzuführen waren. Die vom ärztlichen Personal überwachte Einnahme der Testmedikation (4mg Reboxetin oder Placebo) erfolgte für jeden Probanden einzeln 25, 13 und 1 Stunde vor dem Versuchsbeginn.

Die Experimente wurden bei allen Teilnehmern am Tag 3 zwischen 8 Uhr und 12 Uhr durchgeführt. Venöse Blutabnahmen erfolgten vor Beginn der autonomen Funktionstests und zum Ende der Zentrifugenexperimente.

Abbildung 2 zeigt exemplarisch für alle Studienteilnehmer den chronologischen Ablauf des Versuchstages.



**Med. -1**= Medikation 1h vor Versuchsbeginn, **VK**= Verweilkatheter, **BL**= Baseline (Ruhephase), **AFT**= Autonome Funktionstests, **VS**= Vasalva-Manöver, **HG**= Handgrip Test, **CP**= Cold Pressor Test, **SV**= Stehversuch (Orthostase-Test), **ZF**= Zentrifuge, **g**= Erdbeschleunigung

**Abbildung 2** Chronologischer Ablauf des Versuchstages

Nach Einnahme der dritten und letzten Dosis der Prüfmedikation eine Stunde vor Versuchsbeginn erfolgten die Instrumentierung der Probanden (siehe Abschnitt 3.5) sowie die Anlage eines venösen Verweilkatheters (Vasocan® 20G, Braun,

Deutschland) in eine linke Kubitalvene. Dieser diente später zur Blutentnahme (siehe Abschnitt 3.6). Eine Stunde nach der Einnahme der letzten Prüfmedikation begann der eigentliche Versuchsblock mit einer Ruhephase von 15 Minuten im Liegen. Danach erfolgte die erste Blutentnahme über den venösen Verweilkatheter. Die sich anschließenden autonomen Funktionstests wurden in der Reihenfolge Valsalva-Manöver, isometrischer Handgrip-Test (Greiftest), Cold-Pressor-Test (Eiswassertest) und Stehversuch durchgeführt (siehe Abschnitt 3.4.1). Danach wurde die Verbindung zwischen den Probanden und den Messgeräten unterbrochen, wobei sämtliche Messkabel an der Testperson belassen wurden, um im Zentrifugenlabor eine identische Position der Elektroden zu gewährleisten. Die Probanden wurden nun unter ärztlicher Begleitung ins Zentrifugenlabor gebracht, um die Versuche in der Humanzentrifuge durchzuführen (siehe Abschnitt 3.4.2). Direkt an deren Ende erfolgte - noch innerhalb der Zentrifugenkabine - die zweite Blutentnahme.

#### 3.4.1 Autonome Funktionstests

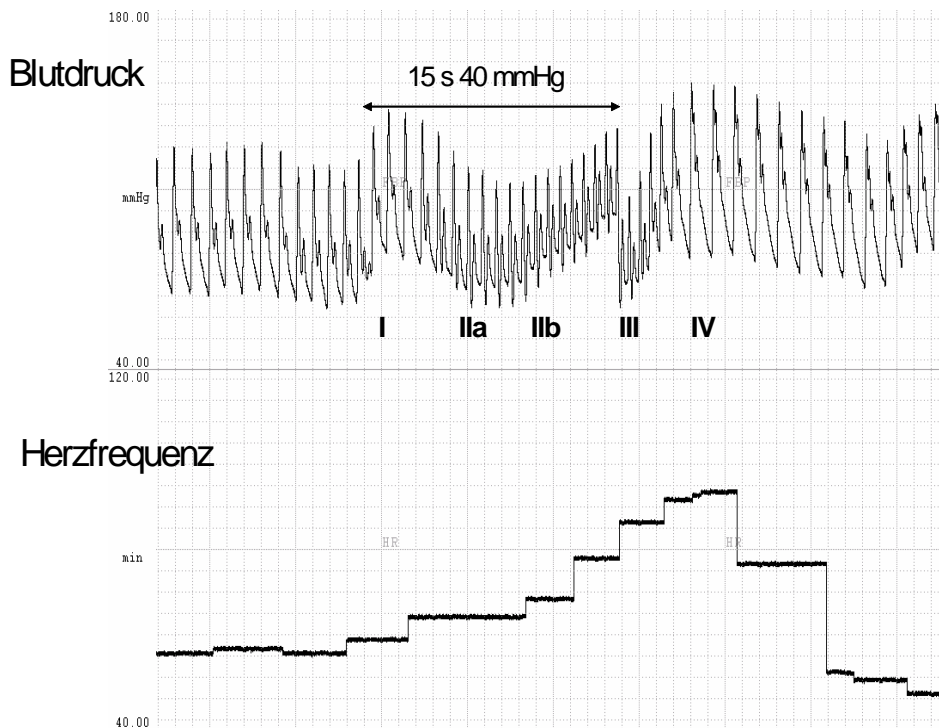
Bei der Durchführung der autonomen Funktionstests wurde besonders auf eine ruhige Atmosphäre sowie eine angenehme Raumtemperatur von 22-23°C geachtet, um den Einfluss exogener Stressfaktoren zu minimieren. Eine Ruhephase von 15 Minuten und eine Blutentnahme gingen den Funktionstests voraus. Zwischen den einzelnen Tests wurde auf eine ausreichend lange Ruhephase bis zum Wiedererreichen der Ausgangswerte für Blutdruck und Herzfrequenz geachtet. Dadurch konnten annähernd gleiche Ausgangsbedingungen vor jedem Einzelnen der autonomen Funktionstests gewährleistet werden. Während der Funktionstests wurden schnelle Änderungen des Blutdrucks mittels kontinuierlicher, photoplethysmographischer Schlag zu Schlag-Fingerblutdruckmessung detektiert, langsamere Änderungen dagegen mittels oszillometrischer Oberarm-Blutdruckmessung. Diese wurden nachfolgend mit den Ruhewerten verglichen (siehe Abschnitt 3.5.1).

##### *Valsalva-Manöver.*

Beim Valsalva-Manöver mussten die Probanden nach vorheriger tiefer Inspiration in ein Mundstück ausatmen. Ein Loch im Mundstück verhindert dabei den vollständigen



Schluss der Glottis, sodass der am Mundstück gemessene Druck dem intrathorakalen Druck entspricht. Durch das Valsalva-Manöver kommt es zu einer kurzfristigen Erhöhung des intrathorakalen Drucks auf den am Manometer erzeugten Wert (56). Je Proband und Versuchstag wurde das Valsalva-Manöver zweimal durchgeführt, wobei alle Versuchspersonen den geforderten Druck von 40 mmHg über 15 Sekunden erreichten. Durch das Valsalva-Manöver kommt es zu einer Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Vergleich zu den vorher bestimmten Ruhewerten. Dadurch lassen sich Aussagen über die Funktion des sympathischen und parasympathischen Nervensystems treffen. Man unterteilt das Valsalva-Manöver in vier Phasen (Abbildung 3). In Phase I kommt es durch die Erhöhung des intrathorakalen Drucks zu einer Kompression des venösen Systems und im geringeren Maße auch des arteriellen Systems. Dies führt initial zu einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens mit konsekutivem Anstieg von Schlagvolumen und Blutdruck. In Phase II vermindert der hohe intrathorakale Druck den venösen Einstrom in den Thorax. Dies bewirkt in der frühen Phase II (IIa) eine Abnahme der kardialen Vorlast mit konsekutiver Abnahme des kardialen Schlagvolumens und des arteriellen Blutdrucks. Dies führt in der späten Phase II (IIb) zu einer baroreflex-vermittelten peripheren Vasokonstriktion und zu einer Zunahme der Herzfrequenz. Dadurch kommt es zu einem langsamen Wiederanstieg des arteriellen Blutdrucks. In der Phase III kommt es nach der Beendigung des Pressens zu einem kurzfristigen, mechanisch bedingten Abfall des arteriellen Blutdrucks. Schließlich erfolgt in Phase IV durch die Zunahme des venösen Rückflusses und des kardialen Schlagvolumens bei gleichzeitig noch vorhandener – durch eine erhöhte sympathische Aktivität bedingten – Vasokonstriktion eine überschießende Blutdruckerhöhung (Overshoot). Dieser überschießenden Blutdruckerhöhung folgt – wiederum baroreflex-bedingt – eine reflektorische Bradykardie. Ausgewertet wurden der niedrigste Blutdruck in der Phase IIa sowie der jeweils höchste Blutdruck in den Phase IIb und IV als relative Änderung in Bezug auf die Ausgangswerte. Außerdem wurde die Valsalva-Ratio als Quotient der maximalen und der minimalen Herzfrequenz in den Phasen II-IV berechnet (56). Ein Wert größer 1,2 wird als physiologisch angesehen (93).



**Abbildung 3** Valsalva-Manöver, oben: Schlag zu Schlag-Fingerblutdruckmessung, unten: Herzfrequenz

### *Isometrischer Handgrip-Test*

Der isometrische Handgrip-Test wurde vor seiner Verwendung als Funktionstest des sympathischen Nervensystems bereits vor über 40 Jahren als Untersuchungsmethode der linksventrikulären Funktion bei Aortenklappengeräuschen und bei der KHK eingesetzt (51;76). Eine isometrische Muskelarbeit löst einen somatosympathischen Reflex aus, der zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdrucks, des Herzzeitvolumen, der linksventrikulären Kontraktilität und des peripheren Widerstandes führt (67). Die Probanden wurden zunächst aufgefordert einen mit einem Manometer verbundenen Gummiball mit einer Hand maximal zusammenzudrücken. Nach Wiedererreichen der Ruhewerte musste der Gummiball mit 30% der Maximalkraft für drei Minuten zusammengedrückt werden. Für die Auswertung wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz in der Ruhephase mit den Werten der letzten 20 Sekunden in jeder Minute des Tests verglichen.

### *Cold-Pressor-Test.*

Bei diesem Test wurden die Probanden aufgefordert, die linke Hand für zwei Minuten in Eiswasser zu tauchen. Dies führt über eine Aktivierung der sympathischen vasomotorischen Efferenz zu einer reflektorischen arteriolen Vasokonstriktion und zum Blutdruckanstieg (56). Außerdem kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Bei der Auswertung wurden die Werte für Blutdruck und Herzfrequenz in den letzten 20 Sekunden jeder Minute mit denen der Ruhephase verglichen.

### *Stehversuch (aktiver Orthostase-Test).*

Die Probanden wurden nach einer Ruhephase im Liegen aufgefordert, aktiv und möglichst schnell aufzustehen und für drei Minuten ruhig stehen zu bleiben. Bei diesem Test kommt es durch die Orthostase-Belastung zu einer Umverteilung von circa 300-900 Milliliter Blut in die großen Venen der unteren Extremität (33). Durch verschiedene Reflexmechanismen folgen darauf die Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie die Abnahme der Aktivierung des parasympathischen Nervensystems, mit nachfolgendem Blutdruckanstieg durch Erhöhung des peripheren Widerstandes und einer Herzfrequenzsteigerung. Für die Auswertung wurden die Werte für Blutdruck und Herzfrequenz der jeweils letzten 20 Sekunden der ersten drei Minuten nach dem Aufstehen gemessen. Des Weiteren wurde der Quotient aus der minimalen Herzfrequenz nach circa 30 Sekunden und der maximalen Herzfrequenz nach ungefähr 15 Sekunden (30:15-Ratio, auch Ewing-Ratio) als Index der kardiovagalen Funktion bestimmt. Physiologisch ist ein Wert von größer 1,04 (93).

### 3.4.2 Zentrifuge

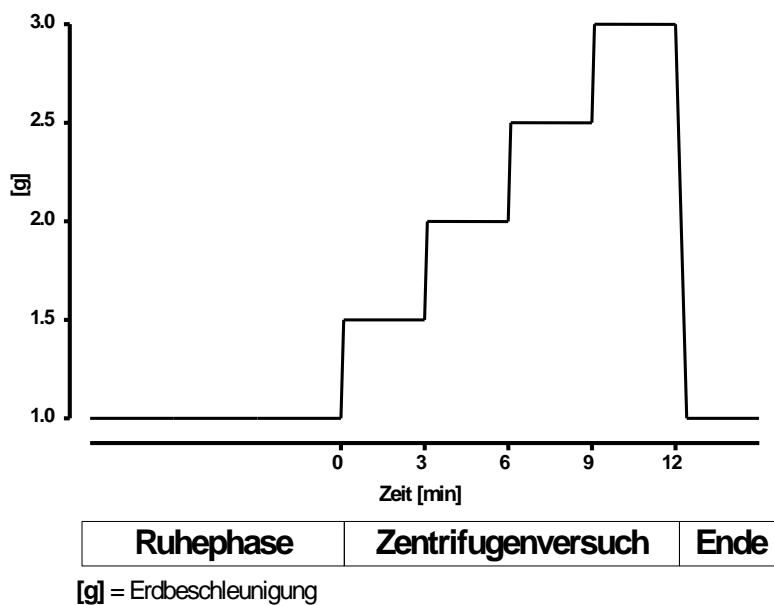
Die für diese Studie verwendete Humanzentrifuge besitzt eine geschlossene Kabine, die an einem 5 m langen Arm hängt und nach außen ausschlagen kann (Abbildung 4). Mit Hilfe eines Schwungrades zwischen Motor und Getriebe können Beschleunigungsanstiege von bis zu einmal Erdbeschleunigung/Sekunde (1 g/s) erreicht werden. Bei der vorliegenden Studie wurden die Zentrifugenversuche im Sitzen durchgeführt, wobei die Probanden in Fahrtrichtung saßen. Die Probanden wurden an die Geräte angeschlossen und mit einem Vierpunktgurt gesichert (Abbildung 4).



**Abbildung 4** Versuchsaufbau Zentrifuge

Nach einer ausreichenden Ruhephase zur Ermittlung der Ruhewerte für alle Parameter begann der Zentrifugenversuch. Dabei wurde die Schwerkraft schrittweise um 0,5 g alle drei Minuten, bis zu einem Maximum von 3 g für drei Minuten gesteigert (Abbildung 5). Das entspricht dem Dreifachen der Erdbeschleunigung (circa 29,4 m/s<sup>2</sup>). Sowohl der Beschleunigungsanstieg zwischen den einzelnen Stufen als auch der Beschleunigungsabfall beim Abbremsen zum Ende der Experimente betragen 0,1 g/s. Die vorab definierten Abbruchkriterien der Zentrifugenuntersuchung waren:

- Bewusstseinsverlust
- Nausea und/oder Vomitus
- Tachykardie  $\geq 160$  Schläge pro Minute
- Abfall der Herzfrequenz  $\geq 30$  Schläge pro Minute im Vergleich mit vorab schon einmal erreichten Werten
- Abfall des arteriellen Mitteldrucks (MAD)  $\geq 40$  mmHg zum Ausgangswert oder  $\text{MAD} \leq 50$  mmHg
- EKG-Veränderungen wie ventrikuläre Extrasystolen  $> 3/\text{min}$ , Couplets, Bigeminus, ventrikuläre Tachykardien oder AV-Blockierungen
- Wunsch des Probanden



**Abbildung 5** Zentrifugenprotokoll

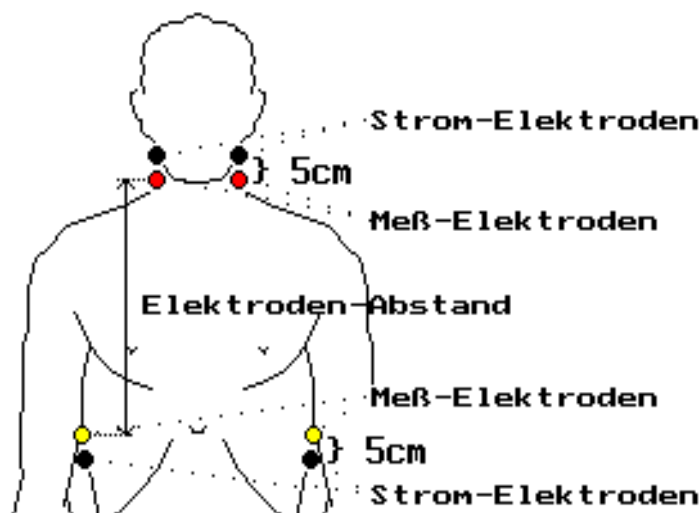
### 3.5 Instrumentierung

#### 3.5.1 Messung von Blutdruck und Herzfrequenz

Die Messung des Blutdrucks erfolgte nicht-invasiv einerseits kontinuierlich mittels photoplethysmographischer Fingerblutdruckmessung (2300 Finapres, Ohmeda, USA) und andererseits nicht-kontinuierlich in regelmäßigen Intervallen von 3-5 Minuten mittels oszillometrischer Oberarm-Messung (Dinamap, Critikon, USA). Vorteil der oszillometrischen Messmethode sind genauere Werte, da diese am Oberarm bestimmt werden und weniger störanfällig reagieren, zum Beispiel auf eine Konstriktion der Gefäße (kalte Hände). Demgegenüber eignet sich die photoplethysmographische Methode durch ihre kontinuierliche Schlag zu Schlag-Registrierung besonders zur Erfassung schneller Blutdruckänderungen, wie beim Valsalva-Manöver, Handgrip-Test, Cold-Pressor-Test und beim Zentrifugenversuch der Fall. Bei allen Versuchen wurde die korrekte Position der Druckmanschette auf Herzhöhe durch entsprechende Lagerung sichergestellt. Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich mittels EKG-Aufzeichnung (Cardioscreen, Medis, Deutschland) bestimmt.

### 3.5.2 Thorakale Bioimpedanz

Die Aufzeichnung der thorakalen Bioimpedanz (Cardioscreen, Medis, Deutschland) erfolgte kontinuierlich bei allen Untersuchungen. Es handelt sich hierbei um eine nicht-invasive Methode zur Messung hämodynamischer Parameter. Dafür wird ein Wechselstrom von niedriger Amplitude bei hoher Frequenz zwischen jeweils zwei Elektroden an der unteren und der oberen Thoraxapertur eingeleitet (Abbildung 6). Zwischen zwei weiteren Elektrodenpaaren, die sich ebenfalls an der unteren und oberen Thoraxapertur befinden, wird dann der Widerstand gemessen. Beim Anlegen der Elektroden wurde auf eine identische Lage an allen Versuchstagen geachtet. Durch Atmung und pulsatilem Blutfluss werden Widerstandsveränderungen im Thorax und somit auch der Impedanz hervorgerufen (14;45). Die Impedanzänderungen zwischen den Elektroden wurden aufgezeichnet und mit Hilfe der Sramek'schen Formel das kardiale Schlagvolumen berechnet (80). Aus dem Produkt des Schlagvolumens und der Herzfrequenz wurde das Herzzeitvolumen (HZV) sowie aus dem Quotienten des arteriellen Mitteldrucks der Fingerblutdruckmessung und des Herzzeitvolumens der periphere Widerstand berechnet.



**Abbildung 6** Elektrodenplatzierung thorakale Bioimpedanz

### **3.6 Blutentnahmen und Laborwerte**

Pro Versuchstag erfolgten zwei venöse Blutentnahmen über den zuvor in einer Kubitalvene platzierten venösen Verweilkatheter. Es ist darauf geachtet worden, möglichst dieselbe Vene an beiden Versuchstagen zu punktieren. Die erste Blutentnahme wurde am liegenden Probanden am Ende der Ruhephase, nach 15 Minuten im Liegen durchgeführt. Die zweite Entnahme fand am sitzenden Probanden, unmittelbar nach Beendigung der Zentrifugenfahrt statt. Es wurden jeweils 10-20 ml Blut in vorgekühlten Röhrchen (Vacutainer®, BD, USA und Kabevette®, Kabe Labortechnik, Deutschland) entnommen und sofort auf Eis gelagert. Danach wurden die Proben für 10 min bei 4°C und 3000 U/min zentrifugiert, das Plasma in Cryo Tubes® (NUNC, Dänemark) pipettiert und bei -80°C eingefroren.

Der Versand der Proben in die Labore erfolgte auf Trockeneis. Die Bestimmung der Reboxetin-Plasmakonzentration fand im Institut für Psychiatrie der Universitätsklinik Mainz statt, während die Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und DHPG (Dihydroxyphenylglycol [Abbauprodukt von Noradrenalin]) im biochemischen Labor der Vanderbilt Universität, USA quantifiziert wurden. In beiden Labors erfolgte die Bestimmung der Plasmaspiegel mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC = High Performance Liquid Chromatography) (17;32).

### **3.7 Erfassung und Analyse der Daten**

Die Datenerfassung erfolgte einerseits primär auf Datenerfassungsbögen (Dokumentation über Nahrungsaufnahme, Einnahme der Prüfmedikation, Oberarmblutdruckwerte) und andererseits elektronisch (kontinuierliche Datenerfassung des Fingerblutdrucks, des Elektrokardiogramms und der thorakalen Bioimpedanz). Dabei wurden die analogen Rohsignale mit einer Abtastrate von 500 Hz digitalisiert (14Bit A/D-Karte, DAS 410, Dataq Instruments Inc., USA) und mittels der Software Windaq pro+ (Dataq Instruments Inc., USA) auf einem IBM-kompatiblen Computer erfasst. Die Auswertung der so gespeicherten Daten für den Fingerblutdruck, die Bioimpedanz und das EKG erfolgten dann offline mit Hilfe eines Auswertungsprogramms (PV-wave, Visual Numerics Inc., USA). Dieses Programm

erstellt Mittelwerte für ein vorher manuell festgelegtes Zeitfenster innerhalb des gespeicherten Datensatzes. Die weitere Bearbeitung dieser Daten sowie der nicht elektronisch ermittelten Daten (Oberarmblutdruck) wurde mittels der üblichen Software für Statistik und Grafik vorgenommen (Excel 2003, Microsoft, USA und GraphPad Prism V4.00, GraphPad Software Inc., USA).

### **3.8 Statistik**

Ein Studienteilnehmer musste aufgrund von Nebenwirkungen der Testmedikation aus der Studie ausgeschlossen werden. Aufgrund dessen gingen nur elf komplette Datensätze in die statistische Analyse ein. Für die Auswertung der statistischen Daten und die Erstellung der Graphen wurden die Programme GraphPad Prism V4.00 (GraphPad Software Inc., USA) und Excel 2003 verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf  $p < 0,05$  festgesetzt. P-Werte  $< 0,1$  wurden als statistischer Trend gewertet. Bei allen dargestellten Daten handelt es sich um den Mittelwert  $\pm$  Standardfehler. Die Varianz zwischen den Gruppen wurde mittels F-Test überprüft. Intraindividuelle und interindividuelle Unterschiede der parametrischen Daten wurden jeweils mittels des gepaarten T-Tests verglichen. Bei signifikant unterschiedlicher Varianz im F-Test wurde für gepaarte Stichproben anstelle des T-Tests der nicht-parametrische Wilcoxon-Rangtest verwendet. Zur Überprüfung von multiplen Vergleichen auf signifikante Unterschiede wurde die zweiseitige Varianzanalyse (two way ANOVA) verwendet.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Probanden

Die Untersuchungen fanden an zwölf gesunden, männlichen Freiwilligen statt (Tabelle 1).

**Tabelle 1.** Probandenübersicht

Nr. Proband	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
1	32	177	61,4	19,6
2	26	177	83	26,5
3	22	175	72,9	23,8
4	37	180	76,3	23,5
5	26	170	85,9	29,7
6	27	181	85,1	26
7	25	181	72,6	22,2
8	25	183	77,8	23,2
9	24	175	68,4	22,3
10	25	183	72,3	21,6
11	23	178	77,3	24,4
12	21	177	65,4	20,9
Mittelwert	26,1	178	74,9	23,6
Standardfehler	1,2	1	2,1	0,8

## 4.2 Unerwünschte Ereignisse

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung traten bei allen Probanden Symptome auf, die als unerwünschte Wirkungen des Pharmakons gewertet werden können. Dagegen kam es unter Placebo nur zu einer möglichen und zwei fraglichen unerwünschten Ereignissen (siehe Tabelle 2). Bei einem Probanden (Nr.1 in Tabelle 1) musste die Studie aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung abgebrochen werden. Dabei berichtete die Versuchsperson vier Stunden nach der ersten Medikamenten-Einnahme im Versuchsblock 2 über einen zunehmenden Juckreiz an den unteren Extremitäten. Bei der anschließenden körperlichen Untersuchung fand sich beidseits ein allergisches Exanthem mit Urtikaria an Waden und Füßen (Abbildung 7). Symptome im Sinne einer schweren allergischen Reaktion oder eines drohenden anaphylaktischen Schocks, wie Schwellungen des Gesichtes oder des Rachenraumes, Übelkeit, Atemstörungen und Ähnliches kamen nicht vor. Aufgrund des zeitlichen Zusammenhanges und der typischen Symptomatik wurde ein Zusammenhang zur Studienmedikation vermutet. Nach Entblindung stellte sich heraus, dass der Proband im entsprechenden Versuchsblock der Reboxetin-Gruppe zugeordnet war. Die betreffende Versuchsperson wurde aus der Studie ausgeschlossen und bekam keine weitere Studienmedikation mehr verabreicht. Nach lokaler Behandlung mit Dimetinden (Fenistil®) kam es zu einem schnellen Rückgang der Symptomatik, sodass die Versuchsperson nach vier Stunden kontinuierlicher Überwachung symptomfrei nach Hause entlassen werden konnte. Die unerwünschte Wirkung wurde dem verantwortlichen Versuchsleiter, dem Hersteller (PHARMACIA GmbH) sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet.



**Abbildung 7** allergisches Exanthem Proband 1

**Tabelle 2** Unerwünschte Ereignisse unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und unter Placebo, ermittelt durch Befragung der Studienteilnehmer, Mehrfachnennungen waren möglich.

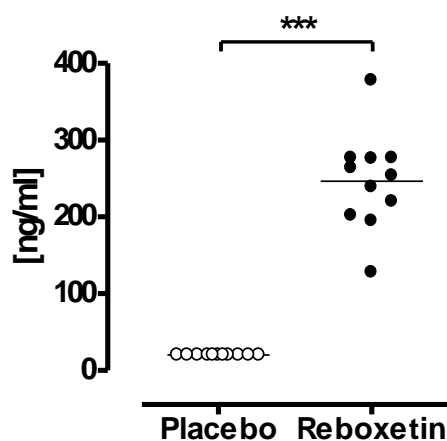
	Placebo		NET-Blockade	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Kältegefühl	1	8%	4	33%
Schlafstörungen	-	0%	4	33%
Schüttelfrost	-	0%	3	25%
Vermehrtes Schwitzen	-	0%	3	25%
Obstipation	-	0%	3	25%
Hitzewallung	-	0%	1	8%
orthostatische Sehstörung	-	0%	1	8%
Unwohlsein	-	0%	1	8%
Erektile Dysfunktion	-	0%	1	8%
Harnverhalt (leicht)	-	0%	1	8%
Appetitlosigkeit	-	0%	1	8%
Müdigkeit	-	0%	1	8%
Gefühlsstörungen				
(Hyperästhesie)	-	0%	1	8%
Kraftlosigkeit	-	0%	1	8%
Magenbeschwerden (leicht)	-	0%	1	8%
Kopfschmerzen	1	8%	-	0%
Pulsationsgefühl im Arm	1	8%	-	0%
insgesamt	3	25%	12	100%

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, kam es unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung am häufigsten zu Kältegefühl und Schlafstörungen, gefolgt von Schüttelfrost, vermehrtem Schwitzen und Obstipation. Dagegen traten andere unerwünschte Ereignisse, wie Hitzewallungen, orthostatische Sehstörung, Unwohlsein, erektile Dysfunktion, Harnverhalt, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Gefühlsstörungen, Kraftlosigkeit

und Magenbeschwerden eher selten auf. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprechen damit dem bereits aus der Literatur bekannten Spektrum. (4;9;55;58;85)  
 Unter Placebo wurden von einem Probanden Kopfschmerzen und von zwei weiteren Studienteilnehmern jeweils ein Pulsationsgefühl im Arm und ein einmaliges Kältegefühl angegeben. Die in Tabelle 2 genannten unerwünschten Ereignisse wurden zumeist erst am Ende des jeweiligen Versuchsblockes nach konkreter Nachfrage angegeben. Keine der Beschwerden war so gravierend, dass ein Ausschluss des jeweiligen Studienteilnehmers in Erwägung gezogen werden musste.  
 Schwere unerwünschte Ereignisse sind weder unter Reboxetin noch unter Placebo aufgetreten.

### 4.3 Reboxetin-Plasmakonzentration

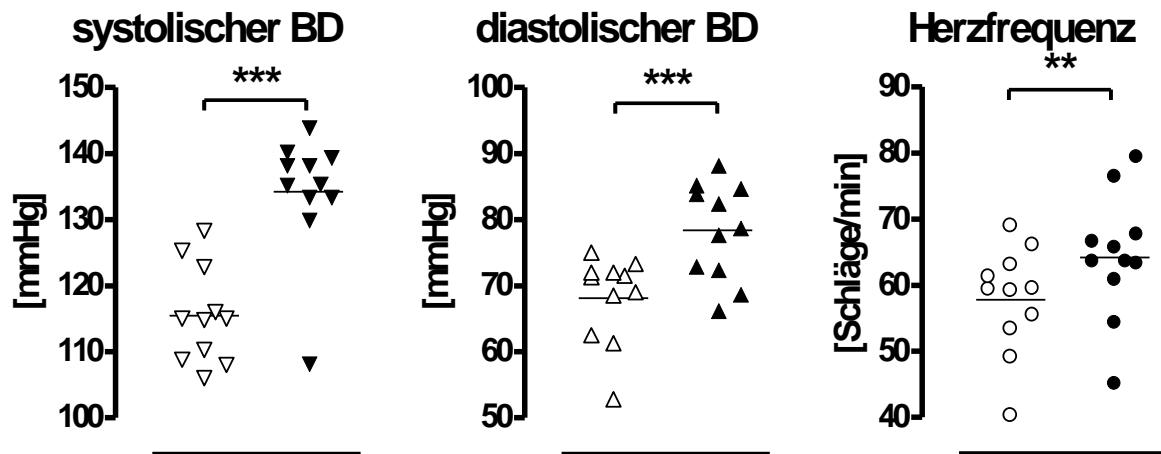
An den Versuchstagen der Verum-Einnahme betrug die mittlere Reboxetin-Plasmakonzentration nach der Ruhephase  $246 \pm 19$  ng/ml. In der zweiten Blutentnahme zum Ende der Versuche betrug die Reboxetin-Plasmakonzentration  $277 \pm 22$  ng/ml (nicht signifikant im Vergleich zu den Werten in der Ruhephase). Wie erwartet, war bei allen elf Probanden die Reboxetin-Plasmakonzentration an den Versuchstagen unter Placebo unterhalb der Nachweisgrenze ( $<20$ pg/ml, Abbildung 8).



**Abbildung 8** Plasmakonzentration von Reboxetin vor Versuchsbeginn an Placebo- und an Verum-Tagen. \*\*\*= $p < 0,001$

#### 4.4 Blutdruck und Herzfrequenz im Liegen während der Ruhephase

Der Oberarm-Blutdruck im Liegen betrug unter Placebo  $115\pm 2/68\pm 2$  mmHg. Die Herzfrequenz unter Placebo im Liegen betrug  $58\pm 2$  Schläge pro Minute. Die pharmakologische Blockade der Noradrenalin-Wiederaufnahme führte zu einem signifikanten Anstieg sowohl des Blutdrucks ( $134\pm 3/78\pm 2$  mmHg;  $p<0,001$  für systolische und diastolische Werte) als auch der Herzfrequenz ( $64\pm 3$  Schläge/min;  $p<0,01$ ) im Vergleich zu Placebo im Liegen unter Ruhebedingungen (Abbildung 9).

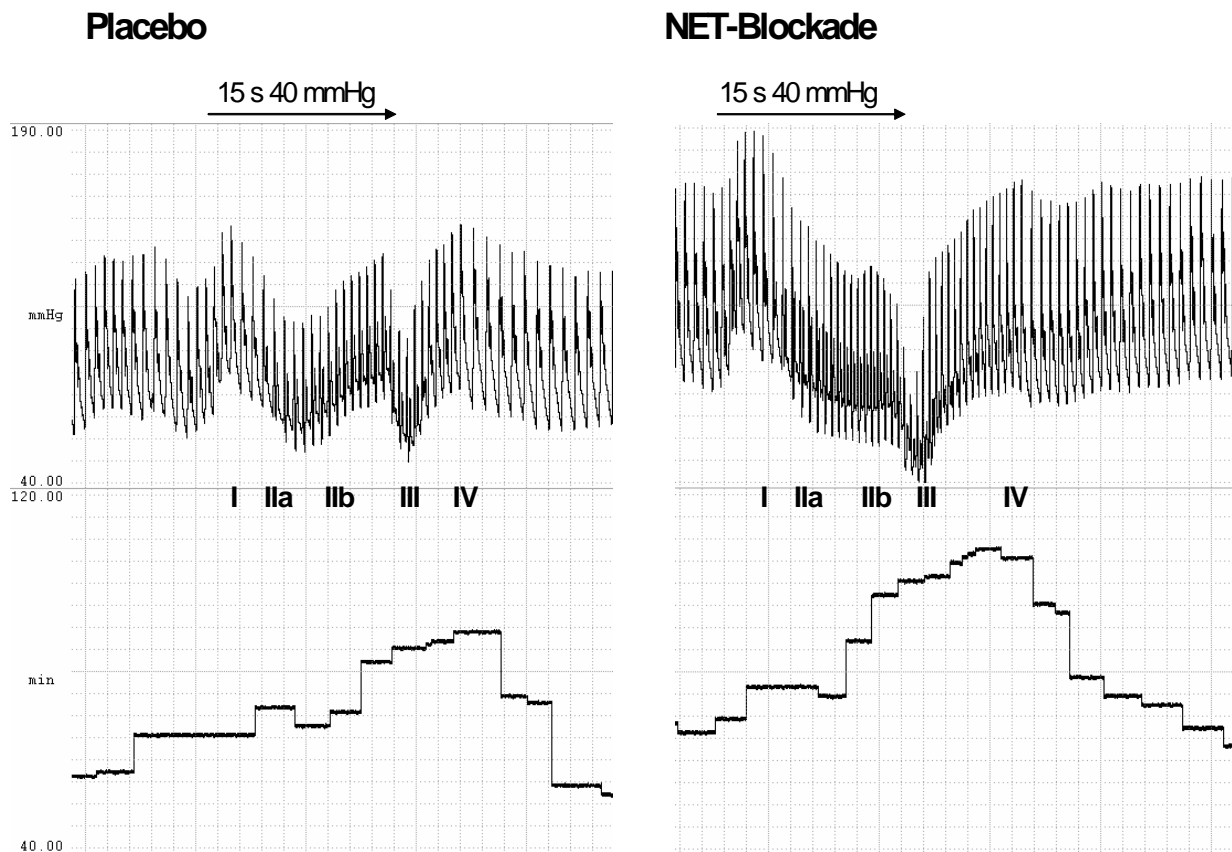


**Abbildung 9** Vergleich systolischer Blutdruck (links), diastolischer Blutdruck (Mitte) und Herzfrequenz (rechts) im Liegen unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole). \*\*= $p<0,01$ , \*\*\*= $p<0,001$

## 4.5 Autonome Funktionstests

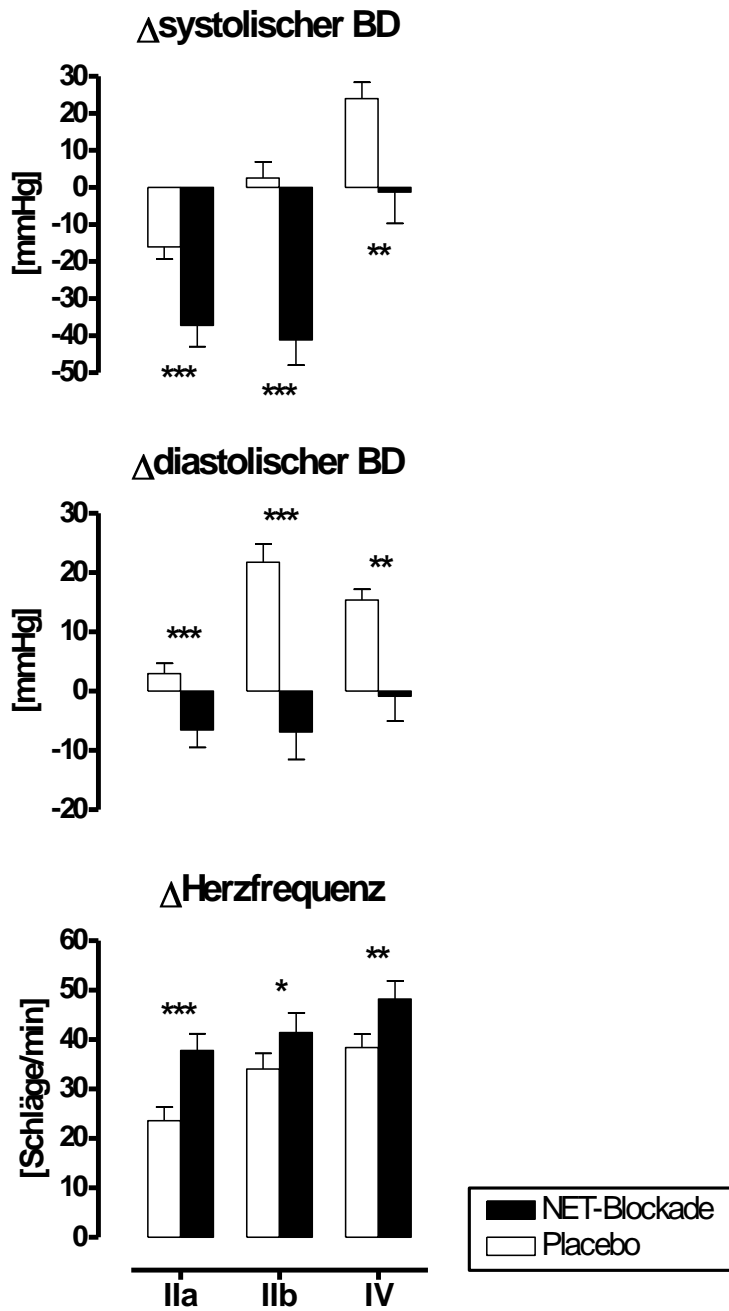
### 4.5.1 Valsalva-Manöver

Unter Placebo sank der systolische Blutdruck in Phase IIa im Vergleich zum Ruhewert ab, stieg in Phase IIb wieder mindestens auf den Ausgangswert an und zeigte einen überschießenden Anstieg auf Werte deutlich oberhalb der Ruhewerte in Phase IV. Der diastolische Blutdruck war in Phase IIa relativ ausgeglichen, stieg in Phase IIb an und war auch in Phase IV im Vergleich zu den Ruhewerten noch erhöht. Die Herzfrequenz stieg unter Placebo während der Phasen des Valsalva-Manövers kontinuierlich an (Abbildung 10). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kam es im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Abfall sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks in den Phasen IIa und IIb, sowie zu einem fehlenden Anstieg über das Ausgangsniveau in Phase IV (Abbildung 10 und Abbildung 11, linker und mittlerer Graph). Im Gegensatz dazu kam es in allen drei Phasen zu einem signifikant stärkeren Anstieg der Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo (Abbildung 10 und Abbildung 11, rechter Graph). Dabei waren sowohl die Änderungen der maximalen als auch der minimalen Herzfrequenz während der Phasen II-IV des Valsalva-Manövers unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung signifikant höher als unter Placebo ( $p < 0,01$  beziehungsweise  $p < 0,05$ , Abbildung 12). Die Valsalva-Ratio als Quotient der maximalen Herzfrequenz während des Pressens und der minimalen Herzfrequenz nach dessen Beendigung betrug unter Placebo  $2,1 \pm 0,1$ . Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war die Valsalva-Ratio signifikant niedriger als unter Placebo ( $1,9 \pm 0,1$ ,  $p < 0,05$ ).

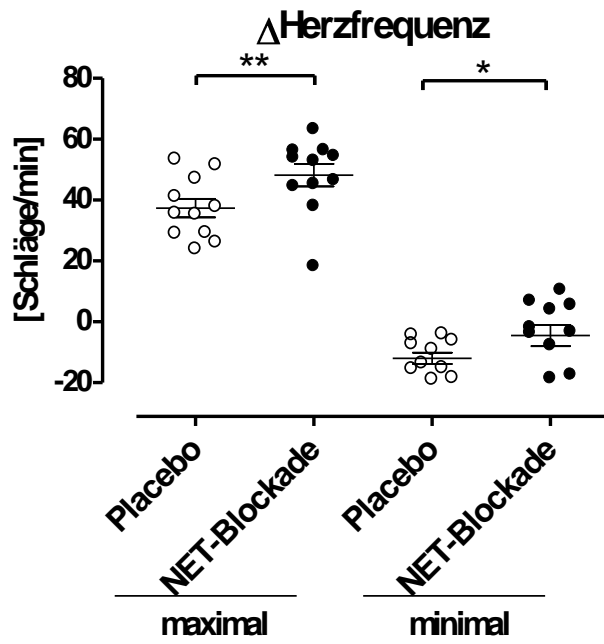


**Abbildung 10** Beispiel für die Unterschiede in den Änderungen des Blutdrucks (oben) und der Herzfrequenz (unten) während des Valsalva-Manövers unter Placebo (links) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (rechts).





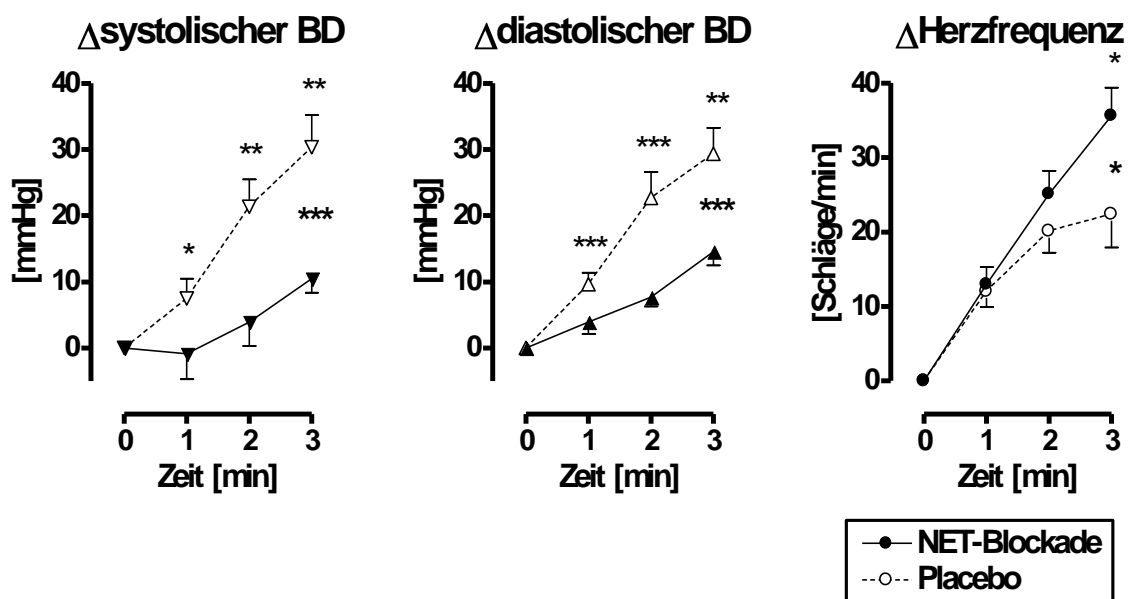
**Abbildung 11** Änderungen des systolischen Blutdrucks (oben), des diastolischen Blutdrucks (Mitte) und der Herzfrequenz (unten) während der Phasen IIa, IIb und IV des Valsalva-Manövers unter Placebo (weiße Balken) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Balken). \*= $p < 0,05$ , \*\*= $p < 0,01$ , \*\*\*= $p < 0,001$



**Abbildung 12** Maximale und minimale Änderungen der Herzfrequenz während des Valsalva-Manövers unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole).  $*=p<0,05$ ,  $**=p<0,01$

#### 4.5.2 Isometrischer Handgrip-Test

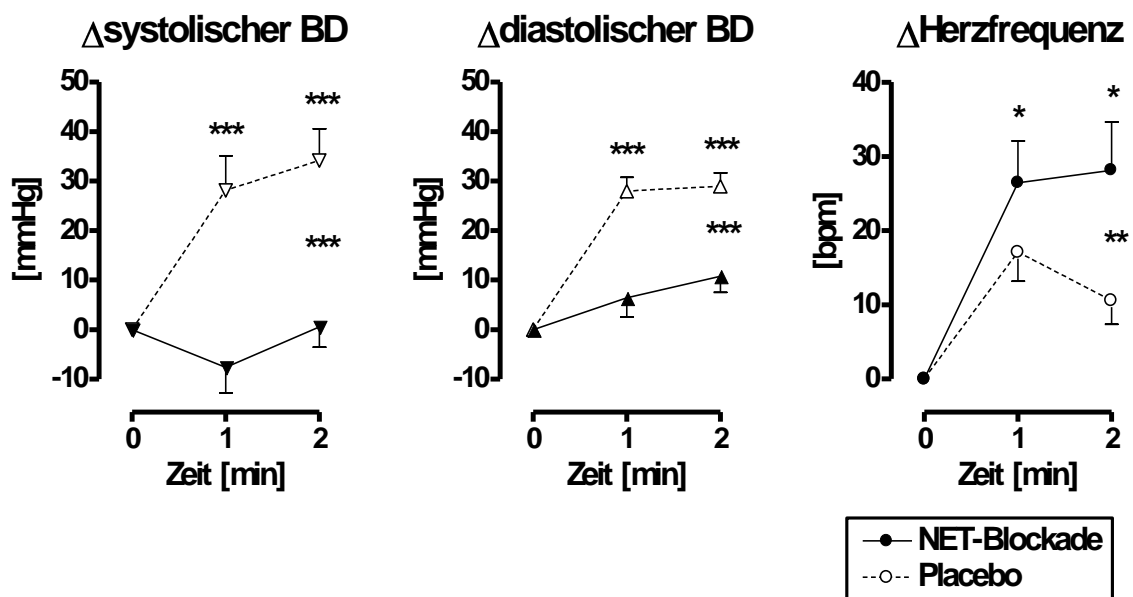
Unter Placebo kam es während isometrischer Muskelkontraktion zu einem kontinuierlichen und ausgeprägten Anstieg des Blutdrucks um  $30 \pm 5 / 15 \pm 2$  mmHg (Abbildung 13, linker und mittlerer Graph). Die Herzfrequenz stieg während der isometrischen Muskelkontraktion unter Placebo um  $22 \pm 5$  Schläge pro Minute an (Abbildung 13, rechter Graph). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war der Anstieg sowohl des systolischen Blutdrucks als auch des diastolischen Blutdrucks während des Handgrip-Tests im Vergleich zu Placebo signifikant vermindert ( $11 \pm 2 / 15 \pm 2$  mmHg, Abbildung 13, linker und mittlerer Graph). Im Gegensatz dazu war der Herzfrequenzanstieg bei Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung während des Handgrip-Tests im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht ( $36 \pm 4$  Schläge/min,  $p < 0,05$ , Abbildung 13, rechter Graph).



**Abbildung 13** Änderungen des systolischen Blutdrucks (links), des diastolischen Blutdrucks (Mitte) und der Herzfrequenz (rechts) während des Handgrip-Tests unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole). \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , \*\*\* =  $p < 0,001$

#### 4.5.3 Cold-Pressor-Test

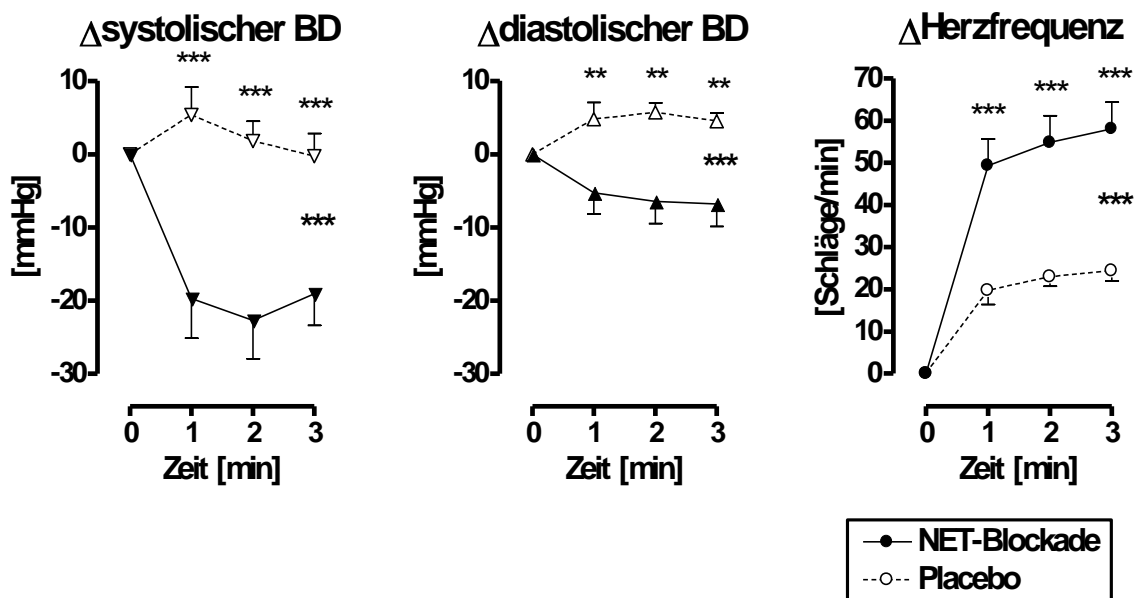
Unter Placebo kam es während des Cold-Pressor-Tests zu einem deutlichen Anstieg des Blutdrucks um  $34 \pm 6 / 29 \pm 3$  mmHg (Abbildung 14, linker und mittlerer Graph). Die Herzfrequenz erhöhte sich während des Cold-Pressor-Tests unter Placebo um  $11 \pm 3$  Schläge pro Minute (Abbildung 14, rechter Graph). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kam es zu keinem nennenswerten Anstieg des systolischen Blutdrucks und nur zu einem geringfügigen Anstieg des diastolischen Blutdrucks ( $1 \pm 4 / 11 \pm 3$  mmHg,  $p < 0,001$  für beide Blutdruckwerte im Vergleich zu Placebo, Abbildung 14, linker und mittlerer Graph). Dagegen war der Anstieg der Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht ( $28 \pm 6$  Schläge/min,  $p < 0,05$  im Vergleich zu Placebo, Abbildung 14, linker Graph).



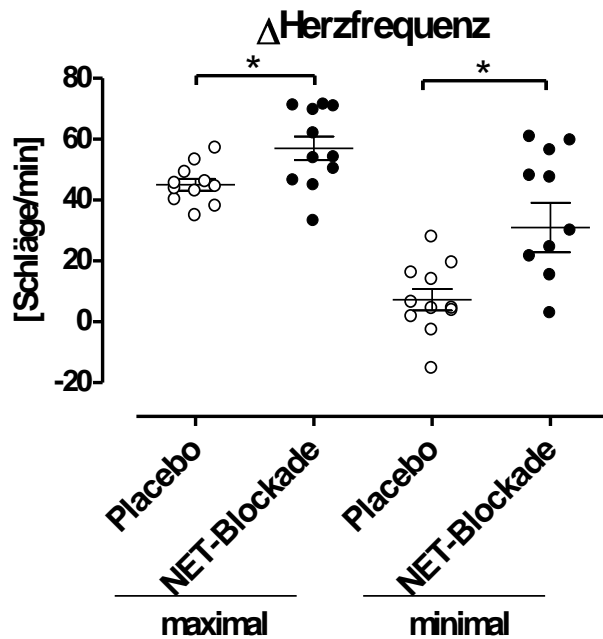
**Abbildung 14** Änderungen des systolischen Blutdrucks (links), des diastolischen Blutdrucks (Mitte) und der Herzfrequenz (rechts) während des Cold-Pressor-Tests unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole). \*= $p < 0,05$ , \*\*= $p < 0,01$ , \*\*\*= $p < 0,001$

#### 4.5.4 Stehversuch (aktiver Orthostase-Test)

Unter Placebo blieb der systolische Blutdruck während des Stehversuches konstant ( $0 \pm 3$  mmHg, Abbildung 15, linker Graph). Der diastolische Blutdruck stieg leicht an ( $5 \pm 1$  mmHg, Abbildung 15, mittlerer Graph). Die Herzfrequenz erhöhte sich während des Stehens unter Placebo um  $24 \pm 2$  Schläge pro Minute (Abbildung 15, rechter Graph). Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung führte im Stehversuch zu einer signifikanten Abnahme des systolischen - ( $19 \pm 4$  mmHg,  $p < 0,001$ ) und diastolischen Blutdrucks ( $7 \pm 3$  mmHg,  $p < 0,01$ ) im Vergleich zu Placebo. Die Herzfrequenz stieg während des Stehens unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung um  $58 \pm 6$  Schläge pro Minute an ( $p < 0,001$  im Vergleich zu Placebo). Dabei waren sowohl die Änderungen der maximalen als auch der minimalen Herzfrequenz während des Stehversuches unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung signifikant höher als unter Placebo ( $p < 0,05$ , Abbildung 16). Die Ewing-Ratio als Quotient der maximalen Herzfrequenz nach 15 Sekunden und der minimalen Herzfrequenz nach 30 Sekunden betrug unter Placebo  $1,6 \pm 0,1$ . Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war die Ewing-Ratio tendenziell niedriger als unter Placebo ( $1,4 \pm 0,1$ ,  $p < 0,1$ ).



**Abbildung 15** Änderungen des systolischen Blutdrucks (links), des diastolischen Blutdrucks (Mitte) und der Herzfrequenz während des Stehversuches unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole). \*\*= $p < 0,01$ , \*\*\*= $p < 0,001$



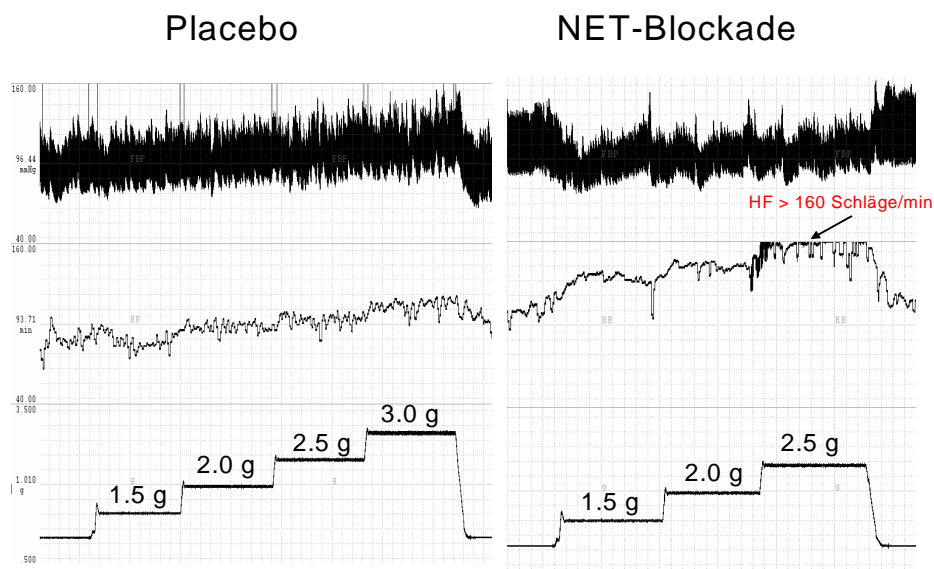
**Abbildung 16** Maximale und minimale Änderung der Herzfrequenz nach 15 Sekunden beziehungsweise 30 Sekunden des Stehversuches unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole).  $*=p<0,05$

#### 4.6 Zentrifugenexperimente

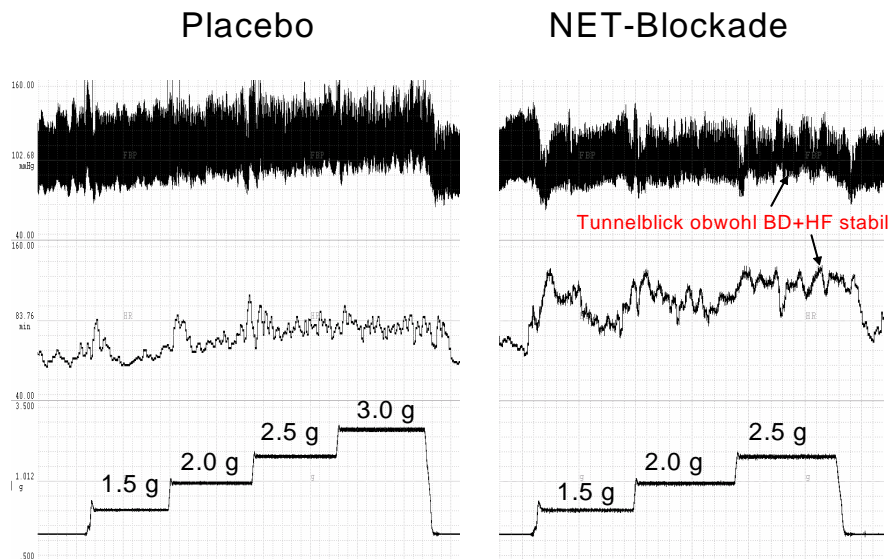
Während der Zentrifugenexperimente wurden die Probanden einer stufenweise ansteigenden, erhöhten Zentripetalbeschleunigung ausgesetzt. Sie wird üblicherweise als Vielfaches der mittleren Erd(schwere)beschleunigung [g] angegeben. Die Begriffe Schwerkraft und Schwerkraftbelastung bezeichnen das Produkt der Masse eines Körpers und seiner Erd(schwere)beschleunigung. Zur Vereinfachung wurden im Folgenden auch die Begriffe Schwerkraft und Schwerkraftbelastung mit [g] bezeichnet. Sie stehen hier für die unterschiedlichen Stufen der Zentripetalbeschleunigung.

#### 4.6.1 Vorzeitige Abbrüche der Zentrifugenfahrt

Unter Placebo durchliefen alle elf Probanden das komplette Protokoll der Zentrifugenexperimente, ohne dass es zum Auftreten von Symptomen kam. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung musste die Zentrifugenfahrt in drei Fällen vorzeitig abgebrochen werden (Probanden 9,11,12 in Tabelle 1). In zwei Fällen (Probanden 9 und 12) wurde die vorab definierte, maximal zulässige Herzfrequenz von 160 Schlägen pro Minute überschritten (Abbildung 17). Beide Versuchspersonen hatten zum Zeitpunkt des Abbruches des Zentrifugenexperimentes keinerlei Beschwerden. Bei einem Studienteilnehmer (Proband11) kam es bei 2,5 g trotz eines stabilen Blutdrucks und einem nur mäßigen Herzfrequenzanstieg zu visuellen Symptomen, so dass ein vorzeitiger Abbruch des Zentrifugenexperimentes erfolgte. (Abbildung 18).



**Abbildung 17** Verlauf von Blutdruck (oben) und Herzfrequenz (Mitte) bei Proband 9 während der verschiedenen Stufen der Erdbeschleunigung (unten) des Zentrifugenexperimentes unter Placebo (links) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (rechts). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung wurde das Zentrifugenexperiment aufgrund des Erreichens der maximalen Herzfrequenz vorzeitig abgebrochen.



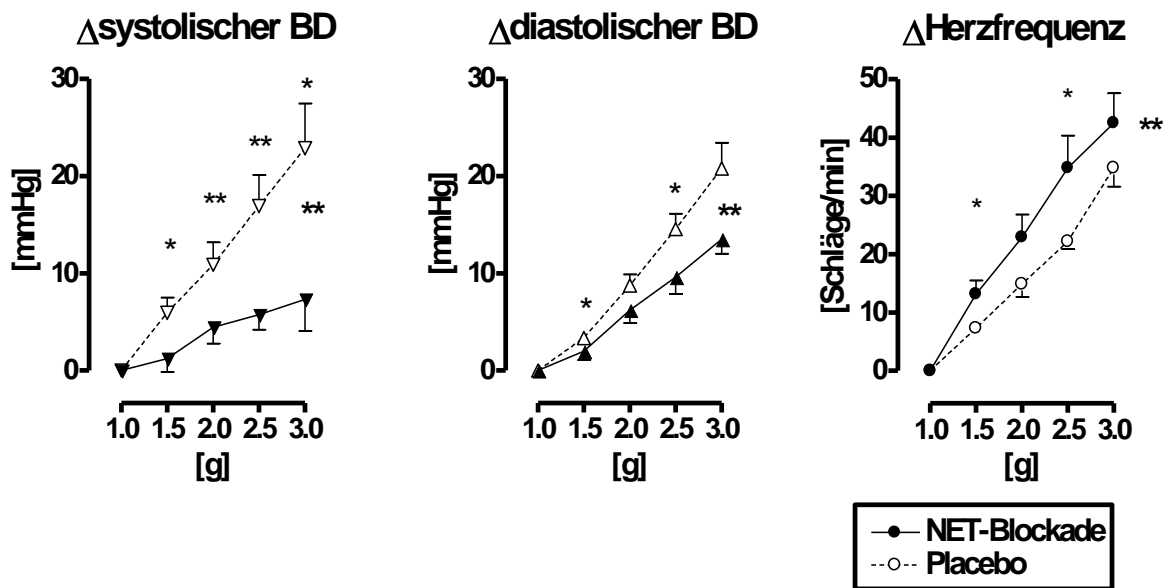
**Abbildung 18** Verlauf von Blutdruck (oben) und Herzfrequenz (Mitte) bei Proband 11 während der verschiedenen Stufen der Erdbeschleunigung (unten) des Zentrifugenexperimentes unter Placebo (links) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (rechts). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung wurde das Zentrifugenexperiment aufgrund des Auftretens von visuellen Symptomen vorzeitig abgebrochen.

#### 4.6.2 Blutdruck und Herzfrequenz unter erhöhter Schwerkraftbelastung

Unter Placebo kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg des Blutdrucks während der Zentrifugenexperimente (Abbildung 19, systolischer Blutdruck linker Graph und diastolischer Blutdruck mittlerer Graph). Bei dreifacher Schwerkraft betrug der Blutdruckanstieg unter Placebo  $23 \pm 5 / 21 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,01 / p < 0,001$  im Vergleich zum Ruhewert). Die Herzfrequenz erhöhte sich unter Placebo mit zunehmender Schwerkraftbelastung signifikant um  $35 \pm 3$  Schläge pro Minute, ( $p < 0,001$  im Vergleich zum Ruhewert). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war der Anstieg des Blutdrucks abgeschwächt ( $p < 0,01$  für die systolischen- und diastolischen Werte im Vergleich zu Placebo, Abbildung 19, linker und mittlerer Graph). Im Vergleich zu den Ruhewerten waren die systolischen Blutdruckwerte unter Noradrenalin-



Wiederaufnahmehemmung auch bei zunehmender Schwerkraftbelastung nicht signifikant erhöht, während dies bei den diastolischen Blutdruckwerten der Fall war ( $p < 0,001$  für die diastolischen Blutdruckwerte im Vergleich zum Ruhewert). Dagegen betrug der Herzfrequenzanstieg bei zunehmender Schwerkraftbelastung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung  $42 \pm 5$  Schläge pro Minute ( $p < 0,001$  im Vergleich zum Ruhewert) und war damit gegenüber Placebo deutlich erhöht ( $p < 0,01$ , Abbildung 19, rechter Graph).

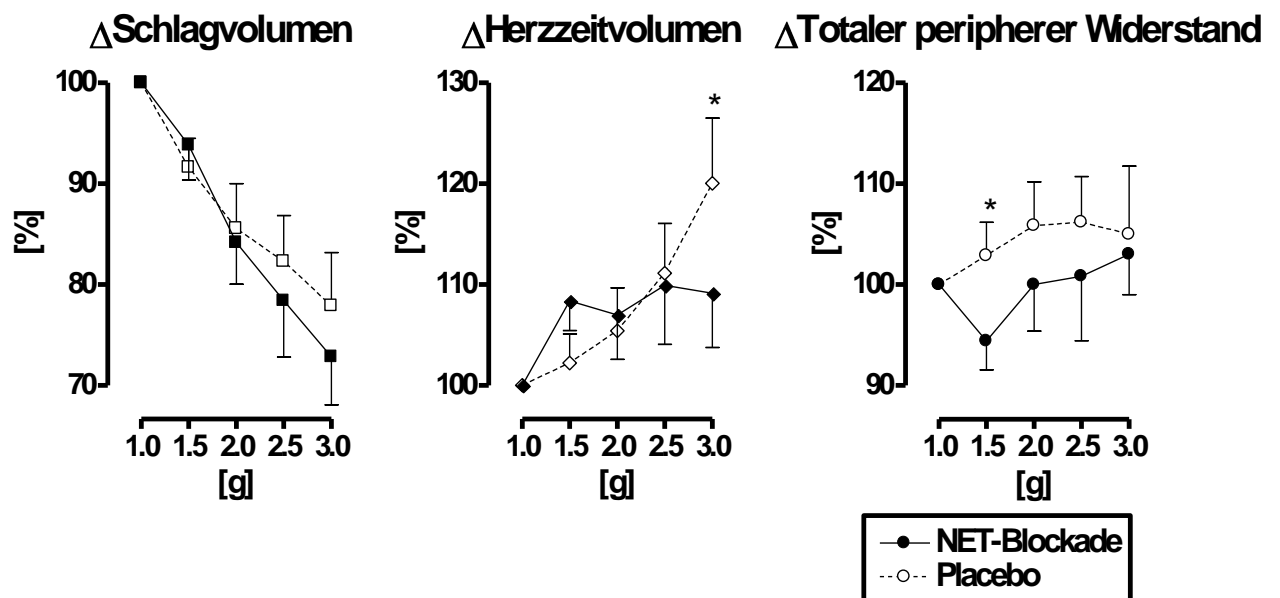


**Abbildung 19** Änderungen der Werte des systolischen Blutdrucks (links), des diastolischen Blutdrucks (Mitte) und der Herzfrequenz (rechts) während der verschiedenen Schwerkraftstufen [g] des Zentrifugenexperimentes unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole). \*= $p < 0,05$ , \*\*= $p < 0,01$

#### 4.6.3 Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, totaler peripherer Widerstand

Das kardiale Schlagvolumen während der Ruhephase im Liegen zeigte keinen Unterschied zwischen Placebo und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Erhöhte Schwerkraftbelastung führte zu einer Verminderung des kardialen Schlagvolumens. Bei

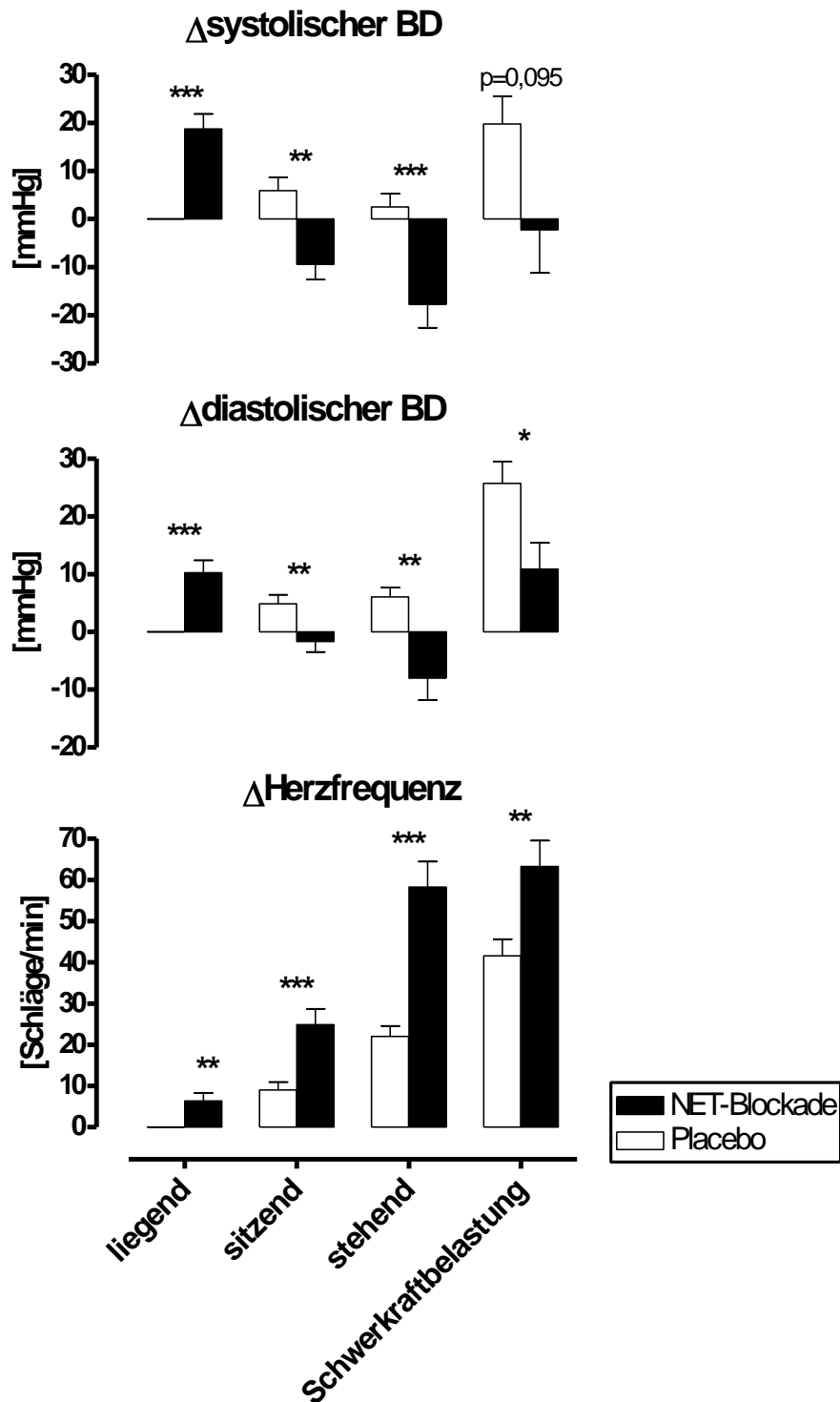
dreifacher Schwerkraft war das Schlagvolumen unter Placebo um  $22\pm 5\%$  und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung um  $27\pm 5\%$  erniedrigt (nicht signifikant, Abbildung 20, linker Graph). Das Herzzeitvolumen war zwischen Placebo und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung während der Ruhephase im Liegen nicht signifikant unterschiedlich. Unter Placebo erhöhte sich das Herzzeitvolumen unter dreifacher Schwerkraft um  $20\pm 6\%$ , verglichen mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens um  $9\pm 5\%$  unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ( $p < 0,05$  im Vergleich zu Placebo, Abbildung 20, mittlerer Graph). Für den gesamten Verlauf der Änderung des Herzzeitvolumens in den verschiedenen Stufen der Schwerkrafterhöhung ließ sich zwischen Placebo und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kein signifikanter Unterschied nachweisen (Abbildung 20, mittlerer Graph). Unter Placebo erhöhte sich der totale periphere Widerstand während der Schwerkraftbelastung um  $5\pm 7\%$ . Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kam es gegenüber Placebo zu einem geringeren Anstieg des totalen peripheren Widerstandes (nicht signifikant, Abbildung 20, rechter Graph).



**Abbildung 20** Änderungen des Schlagvolumens (links), des Herzzeitvolumens (Mitte) und des totalen peripheren Widerstandes (rechts) in Abhängigkeit von der Schwerkraftbelastung [g] unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole). \* =  $p < 0,05$

#### 4.7 Blutdruck und Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Körperposition

Im Liegen unter Ruhebedingungen kam es bei Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (Abbildung 21). In sitzender Position kam es unter Placebo zu einem Anstieg des Blutdrucks um  $6\pm 3/5\pm 2$  mmHg und der Herzfrequenz um  $9\pm 2$  Schläge pro Minute. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kam es im Sitzen zu einer signifikanten Abnahme des Blutdrucks um  $9\pm 3/2\pm 2$  mmHg ( $p < 0,01$  im Vergleich zu Placebo, Abbildung 21, oben und Mitte). Demgegenüber stieg die Herzfrequenz unter Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmung um  $25\pm 4$  Schläge pro Minute im Sitzen an ( $p < 0,001$  im Vergleich zu Placebo, Abbildung 21, unten). Im Stehversuch blieb der Blutdruck unter Placebo nahezu konstant und die Herzfrequenz stieg nur leicht an, während Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu einem signifikanten Blutdruckabfall und Herzfrequenzanstieg im Vergleich zu den Placebowerten führte (Abbildung 21). Bei dreifacher Schwerkraft kam es unter Placebo zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Unter Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmung kam es bei dreifacher Schwerkraft zu einer Erniedrigung des systolischen Blutdrucks um  $2\pm 9$  mmHg ( $p < 0,1$  im Vergleich zu Placebo), während der diastolische Blutdruck um  $11\pm 5$  mmHg anstieg ( $p < 0,05$  im Vergleich zu Placebo, Abbildung 21, oben und Mitte). Die Herzfrequenz stieg unter erhöhter Schwerkraft im Vergleich zu Placebo signifikant an ( $p < 0,01$ , Abbildung 21, unten).

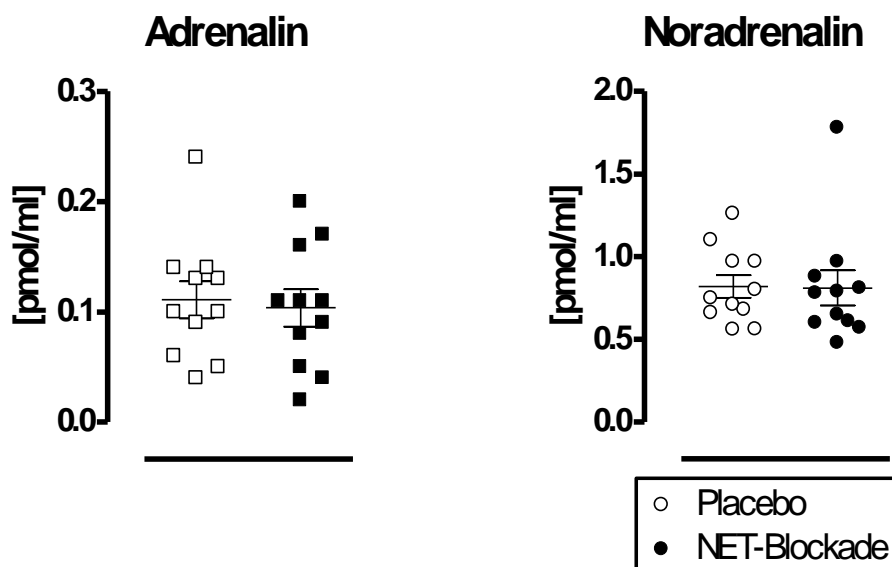


**Abbildung 21** Änderungen des systolischen Blutdrucks (oben), des diastolischen Blutdrucks (Mitte) und der Herzfrequenz (unten) gegenüber dem Ruhewert im Liegen unter Placebo in Abhängigkeit von der Körperposition und bei erhöhter Schwerkraftbelastung unter Placebo (weiße Balken) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Balken). \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , \*\*\* =  $p < 0,001$

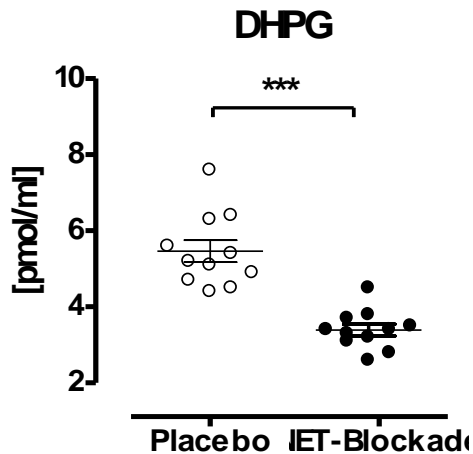
## 4.8 Katecholamine

### 4.8.1 Katecholamine im Liegen

Unter Placebo betragen die Plasmakonzentrationen nach 15 Minuten im Liegen  $0,1 \pm 0,0$  pmol/ml für Adrenalin und  $0,8 \pm 0,1$  pmol/ml für Noradrenalin. Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung hatte keine Änderung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin ( $0,1 \pm 0,0$  pmol/ml) und Noradrenalin ( $0,8 \pm 0,1$  pmol/ml) im Liegen zur Folge (Abbildung 22). Dagegen war die Plasmakonzentration von Dihydroxyphenylglycol (DHPG) im Liegen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ( $3,4 \pm 0,2$  pmol/ml) im Vergleich zu Placebo ( $5,5 \pm 0,3$  pmol/ml) signifikant verringert ( $p < 0,001$ , Abbildung 23). Somit kam es auch zu einer signifikanten Verminderung der DHPG/Noradrenalin-Ratio im Liegen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,001$ ).



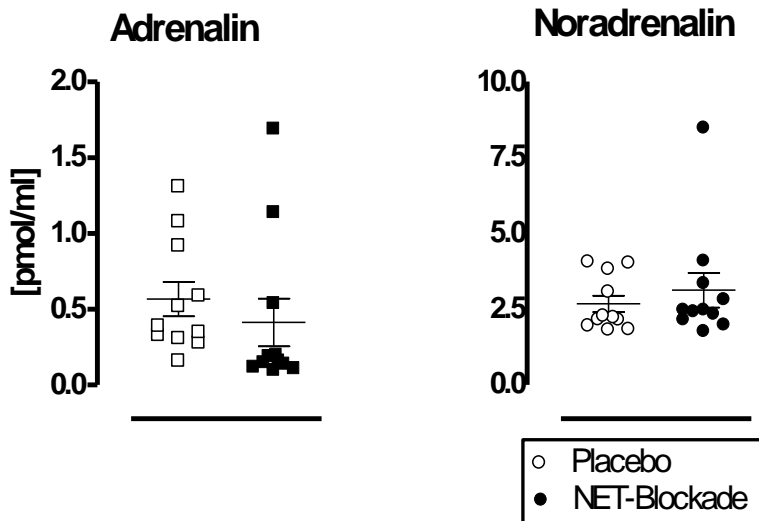
**Abbildung 22** Plasmakonzentrationen für Adrenalin (links) und Noradrenalin (rechts) im Liegen unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole).



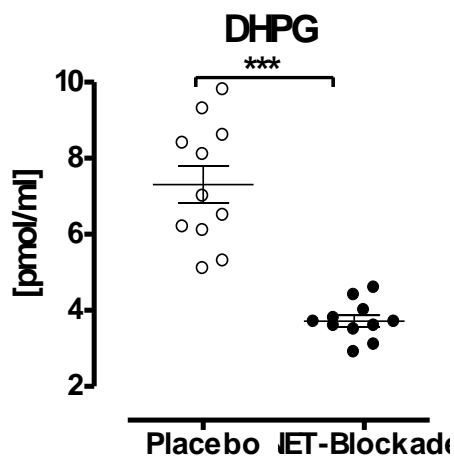
**Abbildung 23** Dihydroxyphenylglycol (DHPG) im Liegen unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole). \*\*\*= $p < 0,001$

#### 4.8.2 Katecholamine unter erhöhter Schwerkraftbelastung

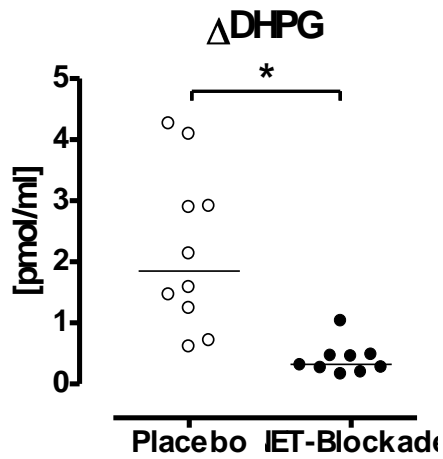
Erhöhte Schwerkraftbelastung bewirkte unter Placebo eine signifikante Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin ( $0,6 \pm 0,1$  pmol/ml) und Noradrenalin ( $2,7 \pm 0,3$  pmol/ml,  $p < 0,001$  für Adrenalin und Noradrenalin). Auch unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kam es zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentrationen von Adrenalin ( $0,4 \pm 0,2$  pmol/ml,  $p < 0,001$ ) und Noradrenalin ( $3,1 \pm 0,6$  pmol/ml,  $p < 0,001$ ). Dabei waren aber weder die Absolutwerte noch die relativen Änderungen signifikant unterschiedlich gegenüber den Plasmakonzentrationen unter Placebo (Abbildung 24). Die Plasmakonzentration von Dihydroxyphenylglycol (DHPG) war wie schon in Ruhe, auch bei erhöhter Schwerkraftbelastung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ( $3,7 \pm 0,2$  pmol/ml) im Vergleich zu Placebo ( $7,3 \pm 0,5$  pmol/ml) signifikant verringert ( $p < 0,001$ , Abbildung 25). Demzufolge kam es auch zu einer Erniedrigung der DHPG/Noradrenalin-Ratio unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bei erhöhter Schwerkraftbelastung im Vergleich zu Placebo ( $1,4 \pm 0,1$  versus  $2,9 \pm 0,2$ ,  $p < 0,001$ ). Die Änderung der DHPG-Plasmakonzentration unter erhöhter Schwerkraftbelastung war unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo signifikant verringert ( $p < 0,05$ , Abbildung 26).



**Abbildung 24** Plasmakonzentrationen für Adrenalin (links) und Noradrenalin (rechts) bei erhöhter Schwerkraftbelastung unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole).



**Abbildung 25** Dihydroxyphenylglycol (DHPG) bei erhöhter Schwerkraftbelastung unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole). \*\*\*= $p < 0,001$



**Abbildung 26** Änderung der Plasmakonzentration von Dihydroxyphenylglycol (DHPG) bei erhöhter Schwerkraftbelastung unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (schwarze Symbole). \*= $p < 0,05$



## 5 Diskussion

Die gemäß Studienprotokoll maximale Schwerkraftbelastung in der Zentrifuge war nicht ausreichend, um bei einer genügenden Anzahl der Probanden einen G-LOC hervorzurufen. Damit konnte die Hypothese, dass die pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters beim Gesunden die Toleranz gegenüber vermehrter Schwerkraftbelastung erhöht, nicht bestätigt werden. Aufgrund der ausgeprägten Herzfrequenzsteigerung während der Schwerkraftbelastung unter selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ist sogar eine verminderte Toleranz gegenüber erhöhter Schwerkraftbelastung nicht auszuschließen.

Entstanden ist die hier vorliegende Arbeit vor dem Hintergrund vorangegangener Studien, die sich mit der Rolle des Noradrenalins und seines Transporters in der Pathogenese der Orthostatischen Intoleranz befassten (41;44;70;72;74). Dabei zeigte sich, dass durch die kurzzeitige pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters beim Gesunden die Zeit bis zum Auftreten vasovagaler Reaktionen beim Kipptischversuch signifikant verlängert war (70;72). In dieser Arbeit sollte daher der Einfluss einer kurzzeitigen, selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf die kardiovaskuläre Regulation beim gesunden Menschen im Liegen, Sitzen und Stehen sowie im Besonderen unter vermehrter Schwerkraftbelastung untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde bei gesunden männlichen Probanden in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studie kurzzeitig die Noradrenalin-Wiederaufnahme mittels der Gabe des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Reboxetin gehemmt. Dabei kam es unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu einer deutlichen Änderung der hämodynamischen Antwort im Vergleich zu Placebo. So bewirkte die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung eine signifikante Abschwächung der systolischen und diastolischen Blutdruckerhöhung bei steigender Schwerkraftbelastung. Demgegenüber stand ein im Vergleich zu Placebo deutlich stärker ausgeprägter Anstieg der Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung als Antwort auf die zunehmende Schwerkraftbelastung.

In früheren Studien zur Pharmakologie und Wirkung des Reboxetins bei der Behandlung der Depression wurden die Werte für Blutdruck und Herzfrequenz meist nur im Liegen bestimmt (9;64). Zur Änderung der hämodynamischen Parameter unter

Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in den verschiedenen Körperpositionen gibt es bisher nur wenige Studien (12;54;70;72;81). Bis auf die Studie von Denolle et al. wurde dabei nur ein passiver Orthostase-Test (Kipptisch) durchgeführt, so dass ein Vergleich der Ergebnisse mit dem bei der hier vorliegenden Studie angewandten aktiven Orthostase-Test kritisch zu bewerten ist. Es ist allerdings nicht sicher, ob ab einem höheren Kipptischwinkel überhaupt ein Unterschied in den Blutdruckwerten zwischen passiver und aktiver Orthostase-Belastung besteht (35). Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung führte bei unseren Probanden im Vergleich zu Placebo zu einem Anstieg der Ruheblutdruckwerte im Liegen. Dies war auch in den vorangegangenen Studien der Fall (70;72). In allen vorherigen Studien bewirkte die kurzzeitige Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme einen Anstieg der Herzfrequenz sowohl im Liegen als auch in aufrechter Körperposition im Vergleich zu Placebo. Dieser Herzfrequenzanstieg wurde in unserer Untersuchung bestätigt. In dieser Studie wurde erstmalig die Änderung der Kreislaufparameter beim Wechsel vom Liegen zum Sitzen untersucht. Wie schon beim Wechsel vom Liegen zum Stehen stieg auch beim Lagewechsel vom Liegen zum Sitzen die Herzfrequenz unter Placebo an, wobei es unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu einem signifikant stärkeren Herzfrequenzanstieg kam. Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sanken im Sitzen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Gegensatz zu Placebo ab. Insgesamt lässt sich sagen, dass sich die Kreislaufparameter unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Sitzen gleichsinnig gegenüber den Werten im Stehen verhielten. Dies geschah allerdings weniger ausgeprägt, was durch die geringere Höhendifferenz und die damit einhergehende niedrigere hydrostatische Belastung im Sitzen im Vergleich zum Stehen erklärbar wäre.

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kam es beim Stehversuch zu einem Abfall des Blutdrucks. Unter Placebo hingegen blieb der Blutdruck beim Wechsel in den Stand nahezu konstant. Der Herzfrequenzanstieg beim Stehversuch fiel unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung deutlich stärker aus als unter Placebo. Sowohl die Unterschiede in der Blutdruckregulation als auch beim Herzfrequenzanstieg sind signifikant. Sie weisen auf ein Ungleichgewicht zwischen kardialer und vaskulärer Antwort unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung sowohl im Stehen als auch unter erhöhter Schwerkraftbelastung hin und wurden schon in früheren Versuchen beobachtet (5;69;72).

Gesetzt den Fall die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung wäre rein peripherer Natur, würde man einen Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz sowohl im Liegen als auch im zunehmenden Maße im Sitzen, Stehen und unter erhöhter Schwerkraftbelastung erwarten. Die Ursache wäre hier eine unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung erhöhte Konzentration von Noradrenalin in den Synapsen des peripheren autonomen Nervensystems mit konsekutiver Erhöhung der peripheren Sympathikusaktivität. Wie vorab bereits beschrieben, war aber die Reaktion zumindest des Blutdrucks eine völlig gegensätzliche. Deshalb müssen auch andere Mechanismen eine Rolle spielen. Dies umso mehr, da gut untersucht ist, dass die kurzzeitige Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung die Aktivität peripherer sympathischer Nerven sogar vermindert (11;22;82;83). Die Ursache hierfür findet sich wahrscheinlich in einem zentralen Mechanismus, der bei einer kurzzeitigen Hemmung des Noradrenalin-Transporters die Aktivierung des Sympathikotonus verringert (82). Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung hat im Gehirn einen sympatholytischen Effekt, der vermutlich durch die Aktivierung zentraler postsynaptischer Alpha-2-Adrenorezeptoren bedingt ist (19;22;83). In den beiden letztgenannten Studien fand dabei eine direkte Messung der sympathischen Nervenaktivität im Muskel (MSNA = muscle sympathetic nerve activity) mittels Mikroneurographie des Nervus peroneus statt (22;83). Diese Untersuchungen zeigten eine Reduktion der MSNA unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung, also einen direkten Hinweis auf deren sympatholytische Wirkung. Die sympatholytische Wirkung scheint bei erhöhter Orthostase-Belastung, wie sie beim Stehversuch oder unter erhöhter Schwerkraftbelastung auftritt, gegenüber den peripheren lokalen Mechanismen wie die Erhöhung der synaptischen Noradrenalin-Konzentration zu überwiegen. Das Überwiegen der zentralen sympatholytischen Wirkung könnte dann die systemische Gefäßkonstriktion reduzieren. Mit diesem Mechanismus wäre die Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks während der Zentrifugenversuche und des Stehens zumindest teilweise erklärbar. Darüber hinaus wirkt die erhöhte synaptische Noradrenalin-Konzentration unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung möglicherweise auch direkt inhibierend. Dabei hemmt die erhöhte Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt direkt im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus über präsynaptische Alpha-2-Adrenorezeptoren, die sich sowohl im Zentralnervensystem als auch in den peripheren Nervenendigungen befinden, die sympathische Signaltransduktion und führt somit zu einer Erniedrigung der MSNA sowie des zentralen Sympathikotonus (11;47).

Auch dieser Vorgang würde eine verringerte periphere Gefäßkonstriktion mit Blutdruckabfall begünstigen.

Unterschiede im Volumenstatus als mögliche Ursache für die hämodynamischen Differenzen zwischen Placebo und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung sind unwahrscheinlich. Zum einen erhielt jeder Proband eine individuell errechnete, kontrollierte Salz- und Flüssigkeitszufuhr über drei Tage. Dadurch konnten eventuelle Wirkungen der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme auf die Studienergebnisse minimiert werden. Zum anderen war unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kein signifikanter Unterschied der thorakalen Bioimpedanz im Vergleich zu Placebo feststellbar. Die Ruhe-Impedanz ( $z_0$ ) gilt als indirektes Maß für die thorakale Flüssigkeitsmenge (46). Dabei legt ein nicht signifikant unterschiedlicher Impedanzwert ( $z_0$ ) unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung die Vermutung nahe, dass der Flüssigkeitszustand im gemessenen Segment an beiden Untersuchungstagen gleich war. Aus diesem Befund lässt sich folgern, dass Unterschiede in der kardiovaskulären Antwort auf eine vermehrte Schwerkraftbelastung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und unter Placebo eher durch eine veränderte autonome Reflexregulation als durch Unterschiede des Volumenstatus zu erklären sind.

Einen weiteren Erklärungsansatz für die Vermutung einer veränderten autonomen Reflexregulation unter selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung liefert neben der schon erwähnten verminderten zentralen Sympathikusaktivierung eine Studie, bei der es unter selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu einer Verringerung der Baroreflex-Kontrolle auf die sympathische Gefäßregulation kam (83). Die verminderte Baroreflex-Kontrolle führte zu einer abgeschwächten Reaktion auf sympathische Stimuli (83). Auch dieser Mechanismus könnte die verglichen mit Placebo signifikante Blutdruckreduktion unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung unter erhöhter Schwerkraftbelastung sowie beim Stehversuch erklären. Ein weiteres Ergebnis der vorgenannten Studie war eine Sollwertänderung („Resetting“) der Baroreflex-Kontrolle auf höhere Blutdruck-Werte unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (83). Dabei kam es zu einer Verschiebung des Arbeitsbereiches der Baroreflex-Kontrolle in Richtung höherer Blutdruckwerte. Die genannte Sollwertänderung könnte zu dem Blutdruckanstieg im Liegen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung beitragen.

Alle bisher angeführten Theorien können zwar das Verhalten des Blutdrucks während der Versuche erklären, nicht jedoch die dem Blutdruckverhalten gegensätzliche Herzfrequenzerhöhung. Der im Vergleich zu Placebo signifikant stärkere Anstieg der Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zeigt sich schon im Liegen. Auch bei Änderung der Körperposition und unter erhöhter Schwerkraftbelastung bleibt der erhöhte Herzfrequenzanstieg unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bestehen, beziehungsweise tritt noch verstärkt zu Tage. Die gegensätzliche Reaktion von Blutdruck und Herzfrequenz lässt auf unterschiedliche Effekte der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in den verschiedenen Organen schließen. In der Tat zeigten Esler et al., dass unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung der Noradrenalin-Spillover ins Plasma auf den gesamten Körper bezogen (als Zeichen einer zentralen Sympathikushemmung) sowie in den Nieren und am Unterarm um bis zu 50% erniedrigt ist, während sich gleichzeitig der Noradrenalin-Spillover am Herzen um bis zu 25% erhöht (22). Am Herzen ist der synaptische Spalt schmäler als in anderen Organen, sodass die prä- und postsynaptische Membran näher beieinander liegen (20). Dieser anatomische Unterschied des Synapsenspalts hat eine im Vergleich zu anderen Organen höhere Noradrenalin-Wiederaufnahme durch den Noradrenalin-Transporter im Herzen zur Folge (26). Gleichzeitig ist das Herz dadurch aber auch abhängiger vom Noradrenalin-Transporter zur Entfernung von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt (70). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kommt es deshalb am Herzen zu einer verstärkten adrenergen Stimulation sowie zu einem vermehrten Noradrenalin-Spillover ins Plasma. Die Bestimmung der Noradrenalin-Plasmakonzentration in dieser Studie erfolgte im venösen Blut, das aus einer Kubitalvene entnommen wurde. Dabei zeigte sich weder im Liegen noch unter erhöhter Schwerkraftbelastung ein Unterschied zwischen Placebo und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Dieser Befund steht im Gegensatz zu früheren Studien, bei denen es unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Liegen zu einem Abfall und bei erhöhter Orthostase-Belastung zu einem Anstieg der Noradrenalin-Plasmakonzentration im Vergleich zu Placebo kam (72). Allerdings wurde bei diesen Studien ein Kipptischversuch durchgeführt. Außerdem variiert der periphere Noradrenalin-Spillover in den einzelnen Körperregionen. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass sowohl in unserer Studie als auch in früheren Untersuchungen der Noradrenalin-Anstieg in einer Körperregion durch einen Noradrenalin-Abfall in einer anderen Region des Körpers

verdeckt wurde (20). Dieses Phänomen kann jedoch bei einer venösen Blutabnahme über die Kubitalvene nicht differenziert betrachtet werden.

Beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen findet eine Flüssigkeitsverschiebung von intrathorakal nach extrathorakal statt (79). Diese Flüssigkeitsverschiebung reduziert die kardiale Vorlast und bewirkt so ein Absinken des Herzzeitvolumens um circa 30% bei gleichzeitigem Herzfrequenzanstieg (38;86) Dieser Befund spricht dafür, dass das Schlagvolumen stärker fällt, als die Herzfrequenz ansteigt. Um weiterhin einen ausreichenden Blutdruck aufrechtzuerhalten, wird dieses Ungleichgewicht zwischen Herzfrequenzanstieg und Schlagvolumenabfall im Normalfall durch eine Erhöhung des peripheren Widerstandes kompensiert (28). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung muss dagegen die Aufrechterhaltung des Perfusionsdrucks hauptsächlich über einen Anstieg der Herzfrequenz sichergestellt werden.

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Änderungen von Schlagvolumen und Herzzeitvolumen unter erhöhter Schwerkraftbelastung im Vergleich zu Placebo. Der Anstieg des totalen peripheren Widerstandes während erhöhter Schwerkraftbelastung war bei Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo nicht signifikant abgeschwächt. Der fehlende signifikante Anstieg des totalen peripheren Widerstandes schließt aber nicht aus, dass es in einzelnen Körperregionen durchaus zu einem deutlichen Absinken des Gefäßwiderstandes gekommen sein könnte.

Die von uns verwendeten autonomen Funktionstests untersuchen ausnahmslos das kardiovaskuläre System, da dessen Effektorantworten über die Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz relativ leicht zu ermitteln sind (93). Insgesamt lässt sich für diese Studie festhalten, dass Manöver, die eine Stimulation des sympathischen Nervensystems bewirken, eine Diskrepanz zwischen Blutdruck und Herzfrequenz zeigten. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kam es dabei zu einer abgeschwächten Blutdruckreaktion bei gleichzeitig stärkerem Herzfrequenzanstieg als unter Placebo.

Der Stehversuch als Orthostase-Test ist gut geeignet, um die Funktion des arteriellen Barorezeptorenreflexes, der von großer Wichtigkeit für die kardiovaskuläre Kurzzeitregulation ist, zu bestimmen. Durch die Änderung der Körperlage von der horizontalen in die vertikale Position, kommt es zu einer Umverteilung des Blutes von den zentralen herznahen Gefäßen in die Venen der unteren Extremitäten, auch

venöses Pooling genannt. Der daraus resultierende Abfall des arteriellen Blutdrucks wird über die arteriellen Barorezeptoren detektiert. Über einen negativen Feedbackmechanismus kommt es nun zu einer konsekutiven Zunahme der Herzfrequenz und des Vasokonstriktorentonus (60). Unter Placebo blieben der systolische und diastolische Blutdruck beim Übergang vom Liegen zum Stehen nahezu konstant, während die Herzfrequenz nur leicht anstieg. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung hingegen kam es im Stehen zu einem Abfall vor allem des systolischen Blutdrucks sowie einer deutlich gesteigerten Zunahme der Herzfrequenz. Beide Effekte sind durch einen verminderten sympathischen Baroreflex erklärbar, wie er in einer früheren Studie unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung nachgewiesen wurde (83). Der orthostatisch bedingte Blutdruckabfall kann demnach nicht vollständig durch periphere Vasokonstriktion ausgeglichen werden und wird durch eine gesteigerte Herzfrequenz nur teilweise kompensiert.

Erstmalig wurden bei dieser Studie auch die Unterschiede der Herzfrequenz-Änderungen während der ersten dreißig Sekunden nach dem Aufstehen der Probanden unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung untersucht. Dabei betrachtet man das längste RR-Intervall (Zeitpunkt der niedrigsten Herzfrequenz) beim zirka 30. Herzschlag und das kürzeste RR-Intervall (Zeitpunkt der höchsten Herzfrequenz), das sich ungefähr beim 15. Herzschlag nach dem Aufstehen findet. Der Quotient aus diesen beiden Werten wird als „30/15-Ratio“ oder auch „Ewing-Ratio“ bezeichnet und gibt vor allem Auskunft über die Funktion des parasympathischen kardialen Systems (93). Physiologischerweise hat die „Ewing-Ratio“ einen Wert von größer 1,04. Dieser Wert wurde sowohl unter Placebo als auch unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung erreicht. Trotz signifikanter Änderung sowohl der maximalen als auch der minimalen Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo war die „Ewing Ratio“ der beiden Werte unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo nicht signifikant verändert. Dieser nicht signifikanten Änderung der Ewing-Ratio liegt zugrunde, dass unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung beide Werte stark anstiegen und sich somit die „Ewing Ratio“ als Quotient der beiden Werte nicht signifikant veränderte. Die Ewing-Ratio ist deshalb in diesem Zusammenhang kein guter Parameter, Unterschiede unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung darzustellen.

Isometrischer Handgrip-Test und Cold-Pressor-Test erlauben eine Beurteilung der sympathischen Efferenz unabhängig von der Barorezeptor-Afferenz (50). Beide Stimuli

führen physiologischerweise zu einer Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz. Die Blutdruckerhöhung ist hauptsächlich auf eine sympathisch vermittelte Konstriktion der Widerstandsgefäße zurückzuführen (56). In beiden Tests war der Blutdruckanstieg in unseren Versuchen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung signifikant vermindert oder, wie im Falle des systolischen Blutdrucks beim Cold-Pressor-Test, nicht vorhanden. Im Gegensatz dazu war wiederum ein deutlich gesteigerter Herzfrequenzanstieg unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo zu verzeichnen. Dieser Befund könnte durch die bereits erwähnte, organspezifische Wirkung der selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung erklärbar sein, die am Herzen eher eine erhöhte sympathische Stimulation zu bewirken scheint, während sie an peripheren Gefäßen eher zu einer Verringerung der Sympathikus-Aktivität führt. (20;22;52).

Das Valsalva-Manöver dient der Beurteilung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems (2). Bei diesem komplexen Test werden afferente autonome Rezeptoren, zentrale autonome Interaktionen und efferente sympathische sowie parasympathische Regelmechanismen mit einbezogen (93). Das Valsalva-Manöver testet die Fähigkeit des Kreislaufsystems, auf akute Blutdruckschwankungen zu reagieren. Unter Placebo verhielten sich Blutdruck und Herzfrequenz während der verschiedenen Phasen des Valsalva-Manövers, wie es normalerweise zu erwarten wäre. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung führte zu einem signifikant stärkeren Blutdruckabfall in der Phase IIa im Vergleich zu Placebo und zu einem fehlenden Wiederanstieg des Blutdrucks in der Phase IIb, wobei der systolische Wert sogar noch weiter abfiel. In Phase IV fehlte der Blutdruck-Overshoot vollständig. Der Herzfrequenzanstieg war unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in allen drei Phasen des Valsalva-Manövers im Vergleich zu Placebo deutlich stärker ausgeprägt. Diese Ergebnisse untermauern die vorab bereits aufgeführten Theorien (82;83). Die Valsalva-Ratio als kardiovagaler Funktionsindex wird aus dem Quotienten der maximalen Herzfrequenz während des Ausatmens in das Mundstück in Phase II und der minimalen Herzfrequenz nach Expirationsende in Phase IV des Valsalva-Manövers gebildet (93). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war die Valsalva-Ratio signifikant niedriger als unter Placebo. Dabei kam es sowohl unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung als auch unter Placebo zu einem deutlichen Anstieg der maximalen Herzfrequenz. Dagegen war die minimale Herzfrequenz, die als Ausdruck einer Reflexbradykardie auf den überschießenden Blutdruckanstieg in Phase IV des



Valsalva-Manövers zu betrachten ist, unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung geringer ausgeprägt. Die Ursache hierfür liegt im bereits erwähnten fehlenden Blutdruck-Overshoot unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Das beschriebene Verhalten der beiden Blutdruckwerte erklärt zumindest teilweise die unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung niedrigere Valsalva-Ratio.

Die Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung während der autonomen Funktionstests stützen die zuvor beschriebenen Erklärungsmodelle eines verminderten sympathischen Baroreflexes sowie einer diskordanten Beeinflussung des Sympathikotonus sowohl zwischen Gefäßen und Herz als auch zwischen zentralen und peripheren Effekten.

## **6 Methodenkritik**

Das Protokoll der Zentrifugenexperimente war nicht geeignet, um eine Maximalbelastung bis hin zum schwerkraftbedingten Bewusstseinsverlust bei den Probanden zu erreichen. Sowohl Dauer als auch maximale Schwerkraftbelastung der Zentrifugenexperimente waren möglicherweise zu gering, um eine statistisch signifikante Änderung der Plasmakatecholaminkonzentration unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu bewirken. Allerdings konnten trotz niedriger Probandenzahl deutliche Unterschiede in der Änderung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo gefunden werden. Diese Unterschiede unterstreichen die Bedeutung des Noradrenalin-Transporters für die hämodynamische Regulation in Ruhe und bei erhöhtem orthostatischen Stress. Für andere Parameter, die einer größeren Variabilität unterliegen, war die Anzahl der Probanden jedoch möglicherweise zu gering, um signifikante Unterschiede zu finden. So konnte in dieser Studie unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo kein Unterschied der Noradrenalin-Plasmakonzentration gefunden werden. Neben der geringen Probandenzahl könnte die Ursache für diese Diskrepanz auch daran liegen, dass die Studienteilnehmer nach Durchführung der autonomen Funktionstests vom Testlabor in die Zentrifuge gebracht werden mussten. Es ist nicht auszuschließen, dass dies zu einer Beeinflussung der Noradrenalin-Plasmakonzentration während der Zentrifugenversuche führte, die in der zweiten Blutentnahme gemessen wurde.

Insgesamt mussten die Zentrifugenexperimente unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bei drei von elf Probanden vorzeitig abgebrochen werden. In nur einem Fall traten dabei Symptome auf. In den beiden anderen Fällen erfolgte der Abbruch des Zentrifugenversuches bei völligem Wohlbefinden der Probanden, weil die vordefinierte maximale Herzfrequenz erreicht wurde. Unter Placebo durchliefen alle Probanden das komplette Zentrifugenprotokoll. Es bleibt daher weitestgehend unklar, ob eine selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung die Toleranz gegenüber einer erhöhten Schwerkraftbelastung bis zum Auftreten einer Präsynkope oder Synkope positiv beeinflusst. Allerdings hat es aufgrund der Ergebnisse, wie dem Unvermögen eines adäquaten Blutdruckanstieges sowie der ausgeprägten Tachykardie während der Zentrifugenversuche, eher den Anschein, dass die Toleranz auf erhöhte Schwerkraftbelastung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung eher abnimmt, denn zunimmt. Die Kipptisch-Versuche, auf denen die hier vorliegende Studie basierte, zeigten eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Präsynkope beziehungsweise Synkope unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu Placebo (70). Diese Diskrepanz der Ergebnisse könnte auf pathophysiologische Unterschiede zwischen neurokardiogenen (vasovagalen) Synkopen und einem schwerkraftbedingten Bewusstseinsverlust (G-LOC) zurückzuführen sein (73). Bei der neurokardiogenen Synkope kommt es charakteristischerweise zu einem plötzlichen, episodischen Versagen der kardiovaskulären Gegenregulation auf Orthostase-Belastung. Das Versagen der kardiovaskulären Gegenregulation führt zu einem Abfall der Sympathikusaktivität bei gleichzeitig gesteigerter Aktivität des Parasympathikus. Als Folge kommt es zu einem Blutdruckabfall mit oder ohne Bradykardie und schließlich zur Bewusstlosigkeit durch zerebrale Minderperfusion. Zu einem schwerkraftbedingten Bewusstseinsverlust kommt es hingegen durch die während der Zentrifugenversuche auf den Körper einwirkende Zentripetalkraft (Fliehkraft). Die Zentripetalkraft führt zu einer Volumenumverteilung in die untere Körperhälfte. Übersteigt der hydrostatische Druck die sympathisch gesteuerten hämodynamischen Anpassungsmechanismen, kommt es zu einer kritischen Minderperfusion des Gehirns und daraus resultierend zum Bewusstseinsverlust. Die Funktion der kardiovaskulären Anpassungsmechanismen und des Sympathikus sind dabei aber weder gestört noch vermindert.

Sowohl die Dosis der einzelnen Medikamentengaben als auch die Dauer der Einnahme des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers in dieser Studie unterschieden

sich von früheren Studien (70). Trotz vergleichbarer Reboxetin-Plasmakonzentrationen zwischen den unterschiedlichen Studien können adaptive Vorgänge, wie eine Änderung von Rezeptordichte und/oder Rezeptorempfindlichkeit nach mehrmaliger Gabe des Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers, die eine Beeinflussung der Ergebnisse bedingt haben könnten, nicht ausgeschlossen werden. Andererseits war auch in dieser Studie die Dauer der Medikamenteneinnahme nicht lang genug, um die Auswirkungen einer langfristigen Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme beurteilen zu können. Zeitrahmen und Dosis waren allerdings ausreichend, um deutliche Veränderungen der Hämodynamik im Liegen und unter Orthostase-Belastung zu verursachen. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass unter längerer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung oben genannte Adaptationsvorgänge zur Aufhebung oder Abschwächung der Effekte einer selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung sowie unter Umständen zu einer Verringerung der Toleranz auf erhöhte Orthostase führen könnten.

In dieser Arbeit wurde weder die sympathische Nervenaktivität direkt gemessen noch eine Differenzierung der Noradrenalin-Plasmakonzentration in den einzelnen Organsystemen vorgenommen. Aufgrund der bereits zitierten Vorarbeiten sowie des Verhaltens von Blutdruck und Herzfrequenz während der verschiedenen Versuche können aber Rückschlüsse auf die Funktion des Sympathikus gezogen werden. So sind die geringeren Blutdruckanstiege beim Handgrip- und Cold-Pressor-Test, Hinweise auf einen stark eingeschränkten Anstieg des zentralen Sympathikotonus unter selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Auch der verstärkte Abfall des Blutdrucks in Phase II bei erhaltenem Anstieg in Phase IV des Valsalva-Manövers sowie die Blutdruckabfälle unter erhöhter Schwerkraftbelastung und insbesondere beim aktiven Orthostase-Test sind Hinweise auf eine deutliche Einschränkung der Anstiegsmöglichkeit des Sympathikotonus. Die getroffenen Schlussfolgerungen in Bezug auf den Sympathikotonus in den unterschiedlichen Organsystemen sollten aber trotz alledem mittels direkterer Methoden, wie der Messung der sympathischen Nervenaktivität mit der Mikroneurographie, verifiziert werden.

Der Salz-Wasser-Haushalt spielt eine wichtige Rolle in der Kreislaufregulation (68). Bei einer Störung der Kreislaufregulation tritt dies noch deutlicher zu Tage. So vermindert Wassertrinken bei Patienten mit orthostatischer Intoleranz die orthostatische Tachykardie und hat zusätzlich einen positiven Effekt auf den Blutdruck (43).

Dieser Effekt tritt auch in abgeschwächter Form bei gesunden Personen auf (43). Um den Einfluss des Salz- und Wasserhaushalts auf die Kreislaufregulation zu minimieren, erhielten alle Teilnehmer in den 48 Stunden vor Beginn der Experimente eine gewichtsadaptierte balancierte Diät. Dadurch sollte eine vergleichbare und kontinuierliche Flüssigkeits- und Salzzufuhr nach dem zu erwartenden Energiebedarf gewährleistet werden. Nahrungsmittel, die mit dem Katecholaminmetabolismus interferieren, wurden aus der Ernährung ausgeschlossen.

Die kontinuierliche, nicht-invasive, photoplethysmographische Fingerblutdruckmessung eignet sich durch ihre Schlag zu Schlag-Registrierung gut zur Darstellung schneller Blutdruckänderungen (65). Allerdings sind ihre Absolutwerte nur bedingt aussagekräftig, da sie unter anderem von der Lage des Messsensors zur Herzhöhe sowie des Gefäßtonus in dessen Messbereich abhängen (42). Deshalb wurden die Werte der Fingerblutdruckmessung in dieser Arbeit nur dort verwendet, wo schnelle Blutdruckänderungen vorkamen und es eher um die Größenordnung der relativen Änderungen der Blutdruckwerte im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten ging. Diese Voraussetzungen waren beim Valsalva-Manöver, Handgrip-Test, Cold-Pressor-Test und während der Zentrifugenuntersuchung erfüllt. Alle übrigen Blutdruckwerte wurden nicht-kontinuierlich in regelmäßigen Intervallen mit der oszillometrischen Oberarm-Messung bestimmt.

Bei der Impedanzkardiografie handelt es sich um eine nicht-invasive Methode zur Berechnung hämodynamischer Parameter aus Widerstandsveränderungen im Thoraxbereich. Eine Validierung gegen den invasiven Goldstandard der Thermodilution ist erfolgt (61). Die Genauigkeit der mit dieser Methode bestimmten Absolutwerte von Schlagvolumina ist jedoch umstritten. Die Impedanzkardiografie eignet sich aber gut zur Darstellung der Änderungen von Schlagvolumina (14;15;63;66;75). Die ausreichende Änderungsdarstellung und die geringere Belastung der Probanden durch eine nicht-invasive Methode führten zur Wahl der Impedanzkardiografie in dieser Studie. In der Zentrifuge wären genauere, invasivere Methoden wie die Echokardiographie oder die Thermodilutionsmethode mittels Rechtsherzkatheter nicht möglich gewesen.

## 7 Zusammenfassung und mögliche Bedeutung der Ergebnisse

Die kurzzeitige, pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters beim Gesunden erhöht die Orthostasetoleranz im Kipptischversuch (70). Diese Studie sollte untersuchen, ob eine kurzzeitige Hemmung des Noradrenalin-Transporters auch die Toleranz gegenüber vermehrter Schwerkraftbelastung in der Humanzentrifuge erhöht. Als Ergebnis zeigte sich unter selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung eine deutliche Abschwächung des unter Placebo zu beobachtenden Blutdruckanstieges während erhöhter Schwerkraftbelastung. Im Sitzen und Stehen führte die Hemmung des Noradrenalin-Transporters sogar zu einem Absinken des Blutdrucks. Demgegenüber war die Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Sitzen, Stehen und während vermehrter Schwerkraftbelastung stark erhöht. Die in der Studie angewendete Schwerkraftbelastung war letztlich zu gering, um eine eindeutige Aussage zu treffen. Der geringere Blutdruckanstieg und der stark gesteigerte Herzfrequenzanstieg während der Schwerkraftbelastung deuten jedoch eher auf eine verminderte Toleranz gegenüber erhöhter Schwerkraftbelastung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung hin.

Funktionelle Polymorphismen des Noradrenalin-Transporters wurden beim Menschen beschrieben (30). Neben Polymorphismen mit reduzierter Funktion wurden in vitro auch Varianten mit erhöhter Aktivität des Noradrenalin-Transporters gefunden (30). Diese funktionellen Polymorphismen des Noradrenalin-Transporters könnten möglicherweise individuelle Unterschiede in der Toleranz auf erhöhte Orthostase- und Schwerkraftbelastung erklären. Besonders deutlich wird dies bei der genetischen Form des Posturalen Orthostatischen Tachykardiesyndroms (POTS), bei dem eine dysfunktionale Mutante des Noradrenalin-Transporters mit einer hyperadrenergen Reaktion unter orthostatischer Belastung einhergeht (31). Dieser Reaktionstyp wird durch akute pharmakologische Hemmung des Noradrenalin-Transporters reproduziert (72). Dem gegenüber steht die hypoadrenerge Reaktion während einer neurokardiogenen Synkope, die unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verhindert oder zumindest verzögert werden kann (70). Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass eine Hemmung des Noradrenalin-Transporters zu tiefgreifenden Veränderungen der hämodynamischen Anpassungsmechanismen führt.

Vor allem die sympathische Gefäßregulation scheint unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung vermindert zu sein. Der gleichzeitig ausgeprägte Herzfrequenzanstieg lässt vermuten, dass die Aufrechterhaltung einer adäquaten Kreislauffunktion unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung insbesondere von der Herzfrequenz abhängig ist. Die hämodynamischen Änderungen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung sind durch einen verminderten sympathischen Baroreflex, sowie eine diskordante Beeinflussung des Sympathikotonus zu Gefäßen und Herz erklärbar. Im Kontext früherer Untersuchungen unterstreichen die Ergebnisse dieser Arbeit damit die zentrale Bedeutung des Noradrenalin-Transporters für die Kreislaufregulation insbesondere unter orthostatischer Belastung.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Anonymous. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46:1470.
2. Baldwin VS, Ewing DJ. Heart rate response to Valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics. *Br Heart J*. 1977;39:641-644.
3. Benrud-Larson LM, Dewar MS, Sandroni P, et al. Quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:531-537.
4. Berzowski H, Van-Moffaert M, Gagiano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7 Suppl 1S37-47; discussion S71-3:-47.
5. Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M, et al. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation*. 2002;106:2459-2465.
6. Bloom FE, Chu N, Hoffer BJ, et al. Studies on the function of central noradrenergic neurons. *Neurosci Res (N Y)*. 1973;5:53-72.
7. Boschmann M, Schroeder C, Christensen NJ, et al. Norepinephrine transporter function and autonomic control of metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5130-5137.
8. Bruss M, Kunz J, Lingen B, et al. Chromosomal mapping of the human gene for the tricyclic antidepressant-sensitive noradrenaline transporter. *Hum Genet*. 1993;91:278-280.
9. Burrows GD, Maguire KP, Norman TR. Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 144-7:-7.

10. Bush VE, Wight VL, Brown CM, et al. Vascular responses to orthostatic stress in patients with postural tachycardia syndrome (POTS), in patients with low orthostatic tolerance, and in asymptomatic controls. *Clin Auton Res.* 2000;10:279-284.
11. Cohen MD, Finberg J, Dibner-Dunlap M, et al. Effects of desipramine hydrochloride on peripheral sympathetic nerve activity. *Am J Physiol.* 1990;258:R876-R882.
12. Denolle T, Pellizzoni C, Jannuzzo MG, et al. Hemodynamic effects of reboxetine in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:282-287.
13. Dostert P, Benedetti MS, Poggesi I. Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7 Suppl 1S23-35; discussion S71-3:-35.
14. Ebert TJ, Eckberg DL, Vetrovec GM, et al. Impedance cardiograms reliably estimate beat-by-beat changes of left ventricular stroke volume in humans. *Cardiovasc Res.* 1984;18:354-360.
15. Ebert TJ, Smith JJ, Barney JA, et al. The use of thoracic impedance for determining thoracic blood volume changes in man. *Aviat Space Environ Med.* 1986;57:49-53.
16. Edwards DM, Pellizzoni C, Breuel HP, et al. Pharmacokinetics of reboxetine in healthy volunteers. Single oral doses, linearity and plasma protein binding. *Biopharm Drug Dispos.* 1995;16:443-460.
17. Eisenhofer G, Goldstein D, Stull R, et al. Simultaneous liquid-chromatographic determination of 3,4-dihydroxyphenylglycol, catecholamines, and 3,4-dihydroxyphenylalanine in plasma, and their responses to inhibition of monoamine oxidase. *Clin Chem.* 1986;32:2030-2033.
18. Eisenhofer G, Goldstein DS, Kopin IJ. Plasma dihydroxyphenylglycol for estimation of noradrenaline neuronal re-uptake in the sympathetic nervous system in vivo. *Clin Sci (Colch ).* 1989;76:171-182.



19. Eisenhofer G, Saigusa T, Esler MD, et al. Central sympathoinhibition and peripheral neuronal uptake blockade after desipramine in rabbits. *Am J Physiol.* 1991;260:R824-R832.
20. Esler M, Jennings G, Lambert G, et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev.* 1990;70:963-985.
21. Esler M, Jennings G, Leonard P, et al. Contribution of individual organs to total noradrenaline release in humans. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1984;527:11-16.
22. Esler MD, Wallin G, Dorward PK, et al. Effects of desipramine on sympathetic nerve firing and norepinephrine spillover to plasma in humans. *Am J Physiol.* 1991;260:R817-R823.
23. Fleishaker JC. Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39:413-427.
24. Gillis RA, Hernandez YM, Erzouki HK, et al. Sympathetic nervous system mediated cardiovascular effects of cocaine are primarily due to a peripheral site of action of the drug. *Drug Alcohol Depend.* 1995;37:217-230.
25. Giris Jacob ACEJRS. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 1998;84:914-921.
26. Goldstein DS, Brush JE, Eisenhofer G, et al. In vivo measurement of neuronal uptake of norepinephrine in the human heart. *Circulation.* 1988;78:41-48.
27. Goldstein DS, Eisenhofer G, Stull R, et al. Plasma dihydroxyphenylglycol and the intraneuronal disposition of norepinephrine in humans. *J Clin Invest.* 1988;81:213-220.
28. Gotshall RW, Tsai PF, Frey MA. Gender-based differences in the cardiovascular response to standing. *Aviat Space Environ Med.* 1991;62:855-859.
29. Haass M, Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1997;10:657-665.

30. Hahn MK, Mazei-Robison MS, Blakely RD. Single Nucleotide Polymorphisms in the Human Norepinephrine Transporter Gene Impact Expression, Trafficking, Antidepressant Interaction and Protein Kinase C Regulation. *Molecular Pharmacology*. 2005;68:457-466.
31. Hahn MK, Robertson D, Blakely RD. A mutation in the human norepinephrine transporter gene (SLC6A2) associated with orthostatic intolerance disrupts surface expression of mutant and wild-type transporters. *J Neurosci*. 2003;23:4470-4478.
32. Hartter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of reboxetine by high-performance liquid chromatography with column-switching and ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2000;740:135-140.
33. Hilz MJ, Dutsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*. 2006;33:6-20.
34. Hoeldtke RD, Cilmi KM, Reichard GA, Jr., et al. Assessment of norepinephrine secretion and production. *J Lab Clin Med*. 1983;101:772-782.
35. Hugues FC, LJC MY. Cardiovascular responses to passive and active orthostatism in healthy subjects, in relation to age. *Pathol Biol (Paris)*. 1991;39:674-680.
36. Ide K, SNH. Cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Progress in Neurobiology*. 2000;61:397-414.
37. Ireland MA, Vandongen R, Davidson L, et al. Acute effects of moderate alcohol consumption on blood pressure and plasma catecholamines. *Clin Sci (Lond)*. 1984;66:643-648.
38. J Tuckman, J Shillingford. Effect of different degrees of tilt on cardiac output, heart rate, and blood pressure in normal man. *Br Heart J*. 1966;28:32-36.
39. Jacob G, Biaggioni I. Idiopathic orthostatic intolerance and postural tachycardia syndromes. *Am J Med Sci*. 1999;317:88-101.

40. Jacob G, Shannon JR, Black B, et al. Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia. *Circulation*. 1997;96:575-580.
41. Jacob G, Shannon JR, Costa F, et al. Abnormal norepinephrine clearance and adrenergic receptor sensitivity in idiopathic orthostatic intolerance. *Circulation*. 1999;99:1706-1712.
42. Jagomagi K, Raamat R, Talts J. Effect of altering vasoactivity on the measurement of finger blood pressure. *Blood Press Monit*. 2001;6:33-40.
43. Jordan J. Acute effect of water on blood pressure. What do we know? *Clin Auton Res*. 2002;12:250-255.
44. Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, et al. Increased sympathetic support of the circulation in idiopathic orthostatic intolerance: the role of adrenoreceptor sensitivity. *Hypertension*. 2002;39:173-178.
45. Kubicek WG, Patterson RP, Witsoe DA. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*. 1970;170:724-732.
46. Lailu Mathews KRS. Cardiac output monitoring. 2008:56-68.
47. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev*. 1980;32:337-362.
48. Löffler, Petrides. *Biochemie & Pathobiochemie*. Springer-Lehrbuch; 2003.
49. Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev*. 1996;48:113-178.
50. Mathias CJ, Bannister R. *Autonomic Failure*, Oxford University Press. 1999.
51. Matthews OA, Blomqvist CG, Cohen LS, et al. Left ventricular function during isometric exercise (handgrip): significance of an atrial gallop (S4). *Am Heart J*. 1974;88:686-693.

52. Mayer AF, Schroeder C, Heusser K, et al. Influences of norepinephrine transporter function on the distribution of sympathetic activity in humans. *Hypertension*. 2006;48:120-126.
53. Miller DM, CLGNSRCSHNRSSJYBJ. Responses of caudal vestibular nucleus neurons of conscious cats to rotations in vertical planes, before and after a bilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res*. 2008;188:175-186.
54. Moldovanova I, Schroeder C, Jacob G, et al. Hormonal influences on cardiovascular norepinephrine transporter responses in healthy women. *Hypertension*. 2008;51:1203-1209.
55. Montgomery SA. Chairman's overview. The place of reboxetine in antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 1426-9:-9.
56. Mosqueda-Garcia R. Evaluation of Autonomic Failure. In: Robertson D, Biaggioni I, eds. *Disorders of the Autonomic Nervous System*. Luxembourg: Harwood Academic Publishers GmbH; 1995:25-59.
57. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;102:2898-2906.
58. Mucci M. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol*. 1997;11:S33-S37.
59. Olivier B, Soudijn W, van Wijngaarden I. Serotonin, dopamine and norepinephrine transporters in the central nervous system and their inhibitors. *Prog Drug Res*. 2000;54:59-119:-119.
60. Oribe E. Testing autonomic function. In: *Handbook of Clinical Neurology 74: The autonomic nervous system I*, 19. 1999:595-647.
61. Osten H. Impedanz-Plethysmographie im Orthostase-Test. [Rheocardiography in the orthostatic test (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr*. 1977;119:897-900.

62. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature*. 1991;350:350-354.
63. Penney BC. Theory and Cardiac Applications of Electrical Impedance Measurements. *Crit Rev Biomed Eng*. 1990;13:227-281.
64. Penttila J, Syvalahti E, Hinkka S, et al. The effects of amitriptyline, citalopram and reboxetine on autonomic nervous system. A randomised placebo-controlled study on healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;154:343-349.
65. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. A comparison of non-invasive continuous finger blood pressure measurement (Finapres) with intra-arterial pressure during prolonged head-up tilt. *Eur Heart J*. 1995;16:1641-1654.
66. Pickett BR, Buell JC. Validity of Cardiac Output Measurement by Computer-Averaged Impedance Cardiography, and Comparison with Simultaneous Thermodilution Determinations. *Am J Cardiol*. 1992;69:1354-1358.
67. Piha SJ. Cardiovascular autonomic reflex tests: normal responses and age-related reference values. *Clin Physiol*. 1991;11:277-290.
68. Schmidt, Lang. *Physiologie des Menschen*. Springer-Lehrbuch; 2007.
69. Schroeder C, Adams F, Boschmann M, et al. Phenotypical evidence for a gender difference in cardiac norepinephrine transporter function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286:R851-R856.
70. Schroeder C, Birkenfeld AL, Mayer AF, et al. Norepinephrine Transporter Inhibition Prevents Tilt-Induced Pre-Syncope. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:516-522.
71. Schroeder C, Tank J, Luft FC, et al. Norepinephrine Transporter Function and Orthostatic Syndromes. *Journal of Functional Syndromes*. 2002;2:3-8.
72. Schroeder C, Tank J, Boschmann M, et al. Selective norepinephrine reuptake inhibition as a human model of orthostatic intolerance. *Circulation*. 2002;105:347-353.

73. Self DA, White CD, Shaffstall RM, et al. Differences between syncope resulting from rapid onset acceleration and orthostatic stress. *Aviat Space Environ Med.* 1996;67:547-554.
74. Shannon JR, Flatterm NL, Jordan J, et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med.* 2000;342:541-549.
75. Sherwood A, Allen MT, Fahrenberg J, et al. Methodological Guidelines for Impedance Cardiography. *Psychophysiology.* 2002;27:1-23.
76. Siegel W, Gilbert CA, Nutter DO, et al. Use of isometric handgrip for the indirect assessment of left ventricular function in patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Am J Cardiol.* 1972;30:48-54.
77. Siegenthaler W. *Klinische Pathophysiologie.* Thieme; 2006.
78. Silverberg AB, Shah SD, Haymond MW, et al. Norepinephrine: hormone and neurotransmitter in man. *Am J Physiol.* 1978;234:E252-E256.
79. Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J Clin Pharmacol.* 1994;34:375-386.
80. Sramek BB. Cardiac output by electrical impedance. *Med Electron.* 1982;13:93-97.
81. Szabadi E, Bradshaw CM, Boston PF, et al. The Human Pharmacology of Reboxetine. *Human Psychopharmacology.* 1998;13:S3-S12.
82. Szabo ST, Blier P. Effect of the selective NRI reboxetine on the firing activity of noradrenaline and serotonin neurons. *European Journal of Neuroscience.* 2001;13:2077-2087.
83. Tank J, Schroeder C, Diedrich A, et al. Selective impairment in sympathetic vasomotor control with norepinephrine transporter inhibition. *Circulation.* 2003;107:2949-2954.

84. van Soeren MH, Sathasivam P, Spriet LL, et al. Caffeine metabolism and epinephrine responses during exercise in users and nonusers. *J Appl Physiol.* 1993;75:805-812.
85. Versiani M, Amin M, Chouinard G. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in patients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:28-34.
86. WANG Y MRSJT. The effect of changes in posture and of graded exercise on stroke volume in man. *J Clin Invest.* 1960;39:1051-1061.
87. Wilson VG, Dunn WR. Noradrenergic Neurotransmission in Blood Vessels. In: Bennett T, Gardiner SM, eds. *Nervous Control of Blood Vessels.* Amsterdam: Overseas Publishers Association; 1996:1-58.
88. Wong EH, Sonders MS, Amara SG, et al. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry.* 2000;47:818-829.
89. Yates BJ BAM. The effects of vestibular system lesions on autonomic regulation: observations, mechanisms, and clinical implications. *J Vestib Res.* 2005;15:119-129.
90. Yates BJ HMJBJ. Adaptive plasticity in vestibular influences on cardiovascular control. *Brain research bulletin.* 2000;53:3-9.
91. Yates BJ MAD. Physiological evidence that the vestibular system participates in autonomic and respiratory control. *J Vestib Res.* 1998;8:17-25.
92. Zhu MY, Shamburger S, Li J, et al. Regulation of the human norepinephrine transporter by cocaine and amphetamine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:951-959.
93. Ziemssen T. Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems-eine interdisziplinäre Herausforderung. In: Süß M, Reichmann H., eds. 2001:363-379.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

## **Publikationsliste**

- (1) Stempel S, Schroeder C, Hemmersbach R, et al. Norepinephrine transporter inhibition alters the hemodynamic response to hypergravitation. *J Appl Physiol.* 2008;104:756-760.
  
- (2) Schroeder C, Stempel S, Boese A, et al. Norepinephrine transporter function and tolerance to hypergravitational stress: A pilot study. *Acta Astronaut.* 2008; 63; 740-744



## **Danksagung**

Ich danke als erstes meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jens Jordan für die Überlassung des Themas sowie das schnelle und produktive Korrekturlesen, insbesondere in der entscheidenden Phase dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer, Dr. med. Christoph Schroeder, der mir durch sein überdurchschnittliches Engagement von Beginn dieser Arbeit an eine unschätzbare Unterstützung war.

Ich danke allen teilnehmenden Probanden, die trotz der Einschränkungen während der Versuchstage immer mit dem nötigen Ernst zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, ohne dabei den Spaß an den Experimenten zu verlieren.

Ich möchte mich auch noch einmal beim gesamten Team des Deutschen Zentrums für Luft und Raumfahrt in Köln für die freundliche Aufnahme und die professionelle Begleitung während des praktischen Teils dieser Arbeit bedanken.

Diese besondere Gelegenheit nutzend, möchte ich mich aus tiefstem Herzen bei Frau Dr. med. Iryna Moldovanova bedanken, die mir seit Jahren eine gute Freundin in allen Lebenslagen ist und ohne die ich diese Arbeit nicht begonnen hätte.

Inbesondere danke ich auf diesem Weg meiner Mutter für all die Jahre der bedingungslosen Unterstützung.

Last but not least danke ich meiner Freundin Eva Maria Wohlfart und Herrn Martin Schernus für das geduldige und sehr genaue Korrekturlesen.

## **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Sebastian Stempel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf die Kreislaufregulation unter Schwerkraftbelastung bei Gesunden selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum: 26.03.2011

Unterschrift: Sebastian Stempel