

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

DISSERTATION

**Einfluss weiblicher Sexualhormone auf die
Kreislaufregulation unter Noradrenalin-
Wiederaufnahmehemmung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.) vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Iryna Moldovanova

aus Donezk

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Jens Jordan

2. Prof. Dr. med. Max J. Hilz

3. Prof. Dr. med. Vera Regitz-Zagrosek

Datum der Promotion: 18.09.2009

Zusammenfassung

Die geschlechtsspezifische Unterschiede der Noradrenalin-Transporter-Funktion könnten durch weibliche Sexualhormone vermittelt werden.

Wir untersuchten 16 gesunde Frauen (25 ± 1 Jahre) mit einem regelmäßigen Menstrualzyklus während der frühen Follikelphase (Tag 5 ± 0) und der mittleren Gelbkörperphase (Tag 22 ± 0) des Menstrualzyklus. Die Studie erfolgte randomisiert, doppelt-blind und im Cross-Over Design, dabei nahmen Probandinnen entweder 8 mg des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Reboxetin oder Placebo ein. Wir kontrollierten Herzfrequenz, Blutdruck und die thorakale Bioimpedanz in Ruhe und während autonomer Funktionstests, inklusive Kipptischuntersuchung.

Venöse Estradiol- und Progesteron-Konzentrationen lagen in der Gelbkörperphase höher als in der Follikelphase, unterschieden sich jedoch nicht hinsichtlich Placebo- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer-Testtagen. Nach Placebogabe war die Hämodynamik in Ruhe und in Reaktion auf verschiedene Stressoren größtenteils identisch zwischen den Zyklusphasen. Im Liegen führte die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung während der Follikelphase in größerem Ausmaß zu einem höheren Blutdruck und höherem Schlagvolumen, während der Gelbkörperphase in geringerem Ausmaß. Umgekehrt verstärkte sich unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung die Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumen in der Gelbkörperphase mehr als in der Follikelphase. Während des Kipptischversuches unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung nahmen Blutdruck und HZV während der Follikelphase in größerem Maße ab als während der Gelbkörperphase. Die tachykarde Reaktion wurde während des Kipptischversuches unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in der Follikelphase verstärkt.

Unsere Studie spricht dafür, dass weibliche Sexualhormone die hämodynamische Reaktion auf die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verändern. Dieser Befund könnte für eine Wirkung weiblicher Sexualhormone auf die Funktion des Noradrenalin-Transporters, die Funktion kompensatorischer Kreislaufreflexe, oder einer Kombination beider Mechanismen sprechen.

Abstract

Gender differences in human cardiovascular norepinephrine transporter function may be mediated through female sex hormones.

We studied 16 healthy eumenorrhoeic women (25 ± 1 years) during the early follicular phase (day 5 ± 0) and mid-luteal phase (day 22 ± 0) of the menstrual cycle. In a randomized, cross-over, double blind fashion, subjects ingested 8 mg of the selective norepinephrine transporter inhibitor reboxetine or placebo. We monitored heart rate, blood pressure, and thoracic bioimpedance at rest and during standard autonomic function tests, including head-up tilt.

Venous estradiol and progesterone concentrations were higher in the luteal than in the follicular phase, but did not differ between placebo and norepinephrine transporter inhibition testing days. On placebo, hemodynamics at rest and in response to different stressors were mostly identical between cycle phases. In the supine position, norepinephrine transporter inhibition increased blood pressure and stroke volume to a greater extent during the follicular than during the luteal phase. Conversely, the increase in heart rate and cardiac output with norepinephrine transporter inhibition was augmented in the luteal compared to the follicular phase. During head-up tilt with norepinephrine transporter inhibition, blood pressure and stroke volume decreased to a greater extent in the follicular than in the luteal phase. The tachycardic response to head-up tilt with norepinephrine transporter inhibition was augmented in the follicular phase.

Our study suggests that sex hormones alter the hemodynamic response to norepinephrine transporter inhibition in women. The phenomenon may be explained by an effect of female sex hormones on norepinephrine transporter function, on compensatory cardiovascular responses, or both.

Schlagwörter:

Menstrualzyklus, weibliche Sexualhormone, Noradrenalin-Transporter, kardiovaskuläre Regulation.

Keywords:

menstrual cycle, female sex hormones, norepinephrine transporter, cardiovascular regulation.

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
2	EINLEITUNG.....	9
2.1	HYPOTHESE UND SPEZIFISCHE ZIELE DIESER STUDIE	13
3	STUDIENDESIGN, PROBANDINNEN UND METHODEN.....	14
3.1	STUDIENDESIGN.....	14
3.2	PROBANDINNEN	14
3.2.1	<i>Rekrutierung und Einschlussuntersuchung</i>	<i>14</i>
3.2.2	<i>Studienprotokoll.....</i>	<i>17</i>
3.3	PRÜFMEDIKATION	17
3.4	INSTRUMENTIERUNG.....	18
3.5	AUTONOME FUNKTIONSTESTS	19
3.5.1	<i>Valsalva-Manöver.....</i>	<i>19</i>
3.5.2	<i>Hand-Grip Test und Cold-Pressor Test.....</i>	<i>20</i>
3.6	PHARMAKOLOGISCHER TEST : PHENYLEPHRIN-SENSITIVITÄT	21
3.7	KIPTISCHUNTERSUCHUNG	22
3.8	BLUTABNAHMEN UND LABORUNTERSUCHUNGEN.....	23
3.9	HERZFREQUENZ- UND BLUTDRUCKVARIABILITÄT	24
3.10	BAROREFLEXSENSITIVITÄT	25
3.11	DATENERFASSUNG UND DATENANALYSE	25
3.12	STATISTIK.....	26
4	ERGEBNISSE.....	27
4.1	SEXUALHORMONE UND TESTTAGE.....	27
4.2	BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ IM LIEGEN	27
4.3	KIPTISCHUNTERSUCHUNG	28
4.3.1	<i>Blutdruck und Herzfrequenz.....</i>	<i>30</i>
4.3.2	<i>Thorakale Impedanz.....</i>	<i>32</i>
4.3.3	<i>Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, totaler peripherer Widerstand</i>	<i>33</i>
4.4	AUTONOME FUNKTIONSTESTS	36
4.4.1	<i>Valsalva-Manöver.....</i>	<i>36</i>
4.4.2	<i>Hand-Grip Test und Cold-Pressor Test.....</i>	<i>36</i>
4.5	HERZFREQUENZVARIABILITÄT, BLUTDRUCKVARIABILITÄT UND BAROREFLEXSENSITIVITÄT.....	38
4.6	PHENYLEPHRIN-SENSITIVITÄT	40
4.7	PLASMAKATECHOLAMINE	43
5	DISKUSSION.....	45
5.1	ZYKLUSPHASEN UND HÄMODYNAMIK UNTER PLACEBO	45
5.2	ZYKLUSPHASEN UND HÄMODYNAMIK UNTER NORADRENALIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMUNG ...	49

5.3	DISKUSSION DER METHODEN.....	52
5.4	INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	55
6	LITERATURVERZEICHNIS	57
	LEBENS LAUF	67
	PUBLIKATIONS LISTE.....	67
	DANKSAGUNG	68
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	69

1 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
a.u.	arbitrary units; willkürliche Einheiten
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
BMI	Body mass index, Körpermasseindex = Grösse [cm] / Gewicht [kg] ²
BRS	Baroreflexsensitivität
DBD	diastolischer Blutdruck
dia	diastolisch
DHPG	Dihydroxyphenylglykol
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DOPAC	Dihydroxyphenylazetat
FP	frühe Follikelphase
GP	mittlere Gelbkörperphase
HF	Herzfrequenz
hf_SBD	Spektrale Power des systolischen Blutdruckes im hochfrequenten Bereich (0.15 – 0.4 Hz)
hf_RRi	Spektrale Power der RR-Intervalle im hochfrequenten Bereich (0.15 – 0.4 Hz)
HZV	Herzzeitvolumen
lf_SBD	Spektrale Power des systolischen Blutdruckes im niedrigfrequenten Bereich (0.04 – 0.15 Hz)
lf_RRi	Spektrale Power der RR-Intervalle im niedrigfrequenten Bereich (0.04 – 0.15 Hz)
MBD	mittlerer Blutdruck
min SBD	minimaler systolischer Blutdruck
MSNA	muscle sympathetic nerve activity
NA	Noradrenalin
NET	Norepinephrine transporter, Noradrenalin-Transporter
NET-Blockade	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung
n.d.	nicht durchführbar
ns	nicht signifikant
pnn50	Anzahl der RR-Intervalle, die mehr als 50 ms auseinander liegen, geteilt durch die Anzahl der RR-Intervalle
POTS	Posturale Orthostatische Syndrom
rmssd	Quadratwurzel der Mittelwerte der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen
RRi	RR-Intervall
SBD	systolischer Blutdruck
SEM	Standard error of mean, Standardfehler
SV	Schlagvolumen
sys	systolisch

2 Einleitung

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der kardiovaskulären Regulation zeigen sich mit dem Eintritt in die Pubertät. So haben Mädchen einen niedrigeren Blutdruck als gleichaltrige Jungen^{1, 2}. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede setzen sich im Erwachsenenalter fort: prämenopausale Frauen haben einen niedrigeren Blutdruck und weisen ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf als gleichaltrige Männer. Die geschlechtsbezogene Unterschiede betreffen aber nicht nur den Blutdruck: Frauen haben eine höhere Ruheherzfrequenz und eine geringere Pufferfunktion des Baroreflexes im Vergleich zu Männern^{3, 4}. Außerdem besteht bei Frauen ein stärkerer Anstieg der Herzfrequenz beim Übergang vom Liegen zum Stehen als bei Männern bei gleichzeitig geringerer sympathisch vermittelter Vasokonstriktion⁵. Überhaupt ist die sympathische Nervenaktivität in Ruhe bei prämenopausalen Frauen geringer als bei Männern.⁶⁻⁸ Dieser Unterschied lässt sich bei postmenopausalen Frauen nicht mehr nachweisen⁷. Nach der Menopause gleichen sich Frauen und Männer hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos einander an. Als Ursache dafür werden die möglichen kardioprotektiven Wirkungen weiblicher Sexualhormone diskutiert^{9, 10}. Insgesamt sprechen die vorliegenden Befunde dafür, dass geschlechtsspezifische Unterschiede der Kreislaufregulation und des Risikos für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen wenigstens zum Teil durch das sympathische Nervensystem vermittelt sein könnten.

Die Tatsache, dass geschlechtsspezifische Unterschiede der Kreislaufregulation mit der Pubertät auftreten und sich postmenopausal vermindern, spricht für einen hormonellen Einfluss, der sich auch innerhalb des Menstruationszyklus widerspiegeln könnte. Die mit Beginn der Geschlechtsreife bei Mädchen einsetzenden zyklischen Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut unterliegen der direkten hormonellen Steuerung der Ovariens. Der Menstrualzyklus wird anhand der Ovarialfunktion in folgende Phasen eingeteilt: Follikel-Phase, Ovulations-Phase und Gelbkörper-Phase. Sowohl die Follikel-, als auch die Gelbkörper-Phase werden zusätzlich in frühe, mittlere und späte Phasen unterteilt. Die Regulation erfolgt über die Hypophysenvorderlappenhormone (Gonadotropine), deren Freisetzung wiederum über den Hypothalamus gesteuert wird. Über zentrale hormonelle Stimuli kommt es zur Ausbildung eines dominanten Follikels, der seinerseits ansteigende Mengen von Östrogen produziert. Dabei ist das 17- β -Estradiol das Östrogen mit der höchsten biologischen Aktivität. Bei weiter steigenden Estradiol- und Progesteronspiegeln kommt es im Verlauf über zentrale Rückkopplungsmechanismen zunächst zur Ovulation und im Anschluss zum Übergang in die Gelbkörperphase mit hohen Konzentrationen von Estradiol und Progesteron. Bei ausbleibender Befruchtung der Eizelle bildet sich der Gelbkörper zurück, die Konzentration der Sexualhormone fällt ab und die Menstruationsblutung setzt ein¹¹.

Östrogene und Progesteron beteiligen sich jedoch nicht nur an der Regulation des Menstrualzyklus, sondern haben eine vielfältige Wirkung auf den gesamten Körper. So scheinen Östrogene eine direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zu haben¹², die zu einem veränderten Ansprechen auf vasokonstriktive Stimuli führt¹³. Östrogene vermindern den Sympathikotonus bei prämenopausalen Frauen¹⁴. Estradiol und Progesteron vermindern den Blutdruckanstieg unter Stressbelastung¹⁵. Auch humorale Faktoren wie die Noradrenalin-Homöostase¹⁶, das Renin-Angiotensin-System¹⁷ und endotheliale Mechanismen¹⁸ scheinen unter dem Einfluss weiblicher Sexualhormone zu stehen. Darüber hinaus werden auch kompensatorische Mechanismen, wie z.B. der Baroreflex, durch weibliche Sexualhormone beeinflusst¹⁹. Somit können physiologische Untersuchungen von Frauen während verschiedener Zyklusphasen Hinweise auf die Interaktion von Sexualhormonen und Kreislaufregulation geben.

Das Katecholamin Noradrenalin ist für die Wirkung des sympathischen Nervensystems von zentraler Bedeutung. Noradrenalin wird in sympathischen Nervenfasern, katecholaminergen Neuronen des zentralen Nervensystems und in chromaffinen Zellen im Nebennierenmark aus der Aminosäure Phenylalanin synthetisiert^{20, 21}. Abbildung 1 zeigt schematisch den Syntheseprozess über mehrere Zwischenprodukte. In den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks wird Noradrenalin weiter zu Adrenalin umgewandelt²¹. Bei Depolarisation der Axonmembran wird Noradrenalin aus Speichervesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzt, wo es seine Wirkung an verschiedenen Rezeptoren entfaltet. Diese Adrenorezeptoren werden in zwei große Familien (α - und β -Rezeptoren) mit jeweils mehreren Untergruppen (u.a. α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - und β_3) eingeteilt. Adrenorezeptoren wurden in verschiedenen Geweben nachgewiesen, darunter auch in arteriellen und venösen Blutgefäßen²². Adrenorezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und vermitteln ihre Wirkung mittels verschiedener Signalkaskaden, wie über die Produktion von zyklischem AMP oder die Aktivierung der Phospholipase C. Die Wirkung einer Rezeptorstimulation durch Noradrenalin wird sowohl durch Topographie (prä- oder postsynaptisch/ ganglionär) und Verteilungsdichte, als auch durch bestimmte Co-Transmitter, wie z.B. Neuropeptid Y, beeinflusst²⁰. Postsynaptische α_1 -Rezeptoren vermitteln die sympathisch vermittelte Vasokonstriktion. Präsynaptische α_2 -Adrenorezeptoren im zentralen Nervensystem hemmen dagegen die sympathische Nervenaktivität im Sinne einer negativen Rückkopplung.

Vorhergehende Arbeiten haben sich auf die Wirkung von Sexualhormonen auf die zentralnervös generierte Sympathikusaktivität, die Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen oder die Sensitivität adrenerger Rezeptoren konzentriert. Es wäre aber auch möglich, dass Sexualhormone die Wiederaufnahme von Noradrenalin in

sympathische Nervenzellen verändern. Für die schnelle Wiederaufnahme des Noradrenalins aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron ist hauptsächlich der Noradrenalin-Transporter zuständig (Abbildung 1). Der Noradrenalin-Transporter wurde 1991 geklont²³ und gehört zur Familie der membranständigen Na⁺-/Cl⁻-abhängigen Neuroamintransporter. Das kodierende Gen für den Noradrenalin-Transporter liegt auf Chromosom 16q12.2 und umfasst 14 Exons, die für das 617 Aminosäuren große Membranprotein mit 12 Transmembran-Domänen kodieren^{24, 25}. Die größte Dichte von Noradrenalin-Transportern im zentralen Nervensystem findet sich im Locus coeruleus und im hinteren Raphekern²⁵. Über den Noradrenalin-Transporter werden 80-90 % des freigesetzten Noradrenalins inaktiviert. Das aufgenommene Noradrenalin wird entweder wieder in Speichervesikel verpackt, oder durch die Monoaminoxidase und die Aldehydreduktase zu Dihydroxyphenylglykol abgebaut²⁶. Die restlichen 10-20% des Noradrenalins im synaptischen Spalt treten in den extrasynaptischen Raum über und geraten in benachbartes Gewebe und in den Kreislauf²¹.

Hinweise auf eine Interaktion von Sexualhormonen und dem Noradrenalin-Wiederaufnahme-Transporter fanden sich in mehreren in-vitro-Studien bzw. in Tierversuchen. So wurden bei Ratten Sexualhormon-Rezeptoren auf katecholaminergen Neuronen von Kernregionen, die für die Kreislaufregulation wichtig sind, nachgewiesen²⁷. Die Aktivität des zentralen Noradrenalin-Wiederaufnahme-Transporters ist bei Ratten von Testosteron abhängig²⁸. Bei Kaninchen scheinen sowohl männliche, als auch weibliche Sexualhormone die Translation von mRNA für den Noradrenalin-Transporter im Gehirn zu beeinflussen²⁹. Ob eine solche Interaktion auch für die Noradrenalin-Wiederaufnahme in der Peripherie eine Rolle spielt, ist unbekannt. Ebenso fehlen bislang Untersuchungen am Menschen. Ein wesentlicher Befund eigener Vorarbeiten war jedoch ein unterschiedliches Ansprechen der Kreislaufregulation auf eine pharmakologische Blockade des Noradrenalin-Transporters zwischen gesunden jungen Männern und Frauen³⁰.

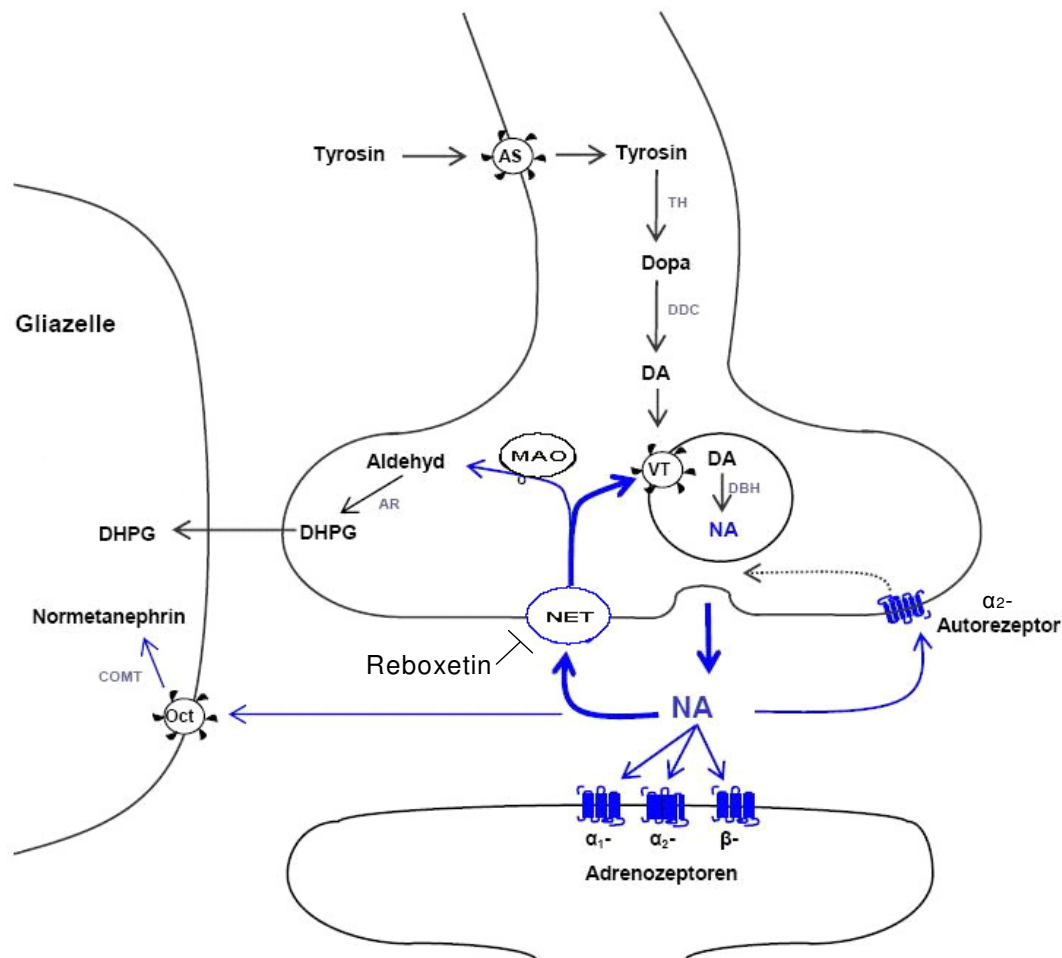


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer noradrenergen Synapse. NET= Noradrenalin-Transporter; AS=Aminosäure-Transporter; Oct=Organischer-Kationentransporter 3; VT= vesikulärer Monoamintransporter; AR= Aldehydreduktase; COMT= Catechol-O-Methyltransferase; DBH= Dopamin-β-Hydroxylase; DDC= aromatische Aminosäuredecarboxylase; MAO= Monoaminoxidase; TH= Tyrosinhydroxylase; DA= Dopamin; DHPG= Dihydroxyphenylglykol; NA= Noradrenalin.

Pharmakologische Substanzen, die den Noradrenalin-Transporter blockieren, bieten die Möglichkeit dessen physiologische Bedeutung genauer zu charakterisieren. Trizyklische Antidepressiva, Kokain und Amphetamine bewirken eine nicht-selektive Hemmung des Noradrenalin-Transporters und sind damit für physiologische Untersuchungen wenig geeignet. Im Gegensatz dazu steht mit Reboxetin neuerdings auch eine Substanz zur Verfügung, die den Noradrenalin-Transporter selektiv hemmt. Bislang existieren nur wenige Studien, die den

Einfluss der selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf die Hämodynamik untersucht haben, und nur in einer Studie wurden dabei geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht³⁰. Dabei war bei gleicher Plasmakonzentration die blutdruck- und herzfrequenzsteigernde Wirkung von Reboxetin bei Frauen deutlich geringer ausgeprägt als bei Männern. Die hämodynamischen Wirkungen der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung mit Reboxetin konnten nur durch eine peripher und zentralnervös divergente Wirkung erklärt werden: In der Peripherie führte die Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme zu verstärkter Noradrenalinwirkung, zentral dagegen verminderte die Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme die Sympathikusaktivität („Clonidin-artige“ Wirkung). Die Gesamtwirkung an dem jeweiligen Organ resultiert aus der Balance zwischen zentraler Hemmung des sympathischen Nervensystems und Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme in dem jeweiligen Gewebe.

2.1 Hypothese und spezifische Ziele dieser Studie

In der vorliegenden Studie sollte die Hypothese untersucht werden, dass der Anstieg der weiblichen Sexualhormone während der Gelbkörperphase mit einer verminderten Wirkung einer pharmakologischen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf den Kreislauf verbunden ist.

Um diese Hypothese im Einzelnen zu überprüfen, wurden folgende konkrete Fragestellungen untersucht:

1. Ist die Wirkung akuter, selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf kardiovaskuläre Zielparameter (Blutdruck, Herzfrequenz) in Ruhe abhängig von der Zyklusphase?
2. Zeigt die Wirkung einer akuten, selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf das Ansprechen auf kardiovaskuläre autonome Funktionstests eine Abhängigkeit von der Zyklusphase?
3. Beeinflusst die akute, selektive pharmakologische Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme die kardiovaskulären Reaktionen auf α_1 -vermittelte Vasokonstriktion mit Phenylephrin in Abhängigkeit von der Zyklusphase?
4. Welche Wirkung hat die selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumen während der Kipptischuntersuchung in Abhängigkeit von der Zyklusphase?

3 Studiendesign, Probandinnen und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie erfolgte randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelt-blind im Cross-Over Design. Jede Probandin durchlief vier identische Untersuchungstage, die sich nur hinsichtlich der Zyklusphase ((frühe Follikelphase, 3.-6. Zyklustag) oder mittlere Gelbkörperphase (21.-23. Zyklustag)) und der Prüfmedikation (Placebo oder Reboxetin) unterschieden. Die Abfolge sowohl der Zyklusphase, als auch der Prüfmedikation erfolgte zufällig, so dass weder die Untersucher, noch die Probandinnen wussten, an welchem der beiden Versuchstage das Verum verabreicht worden war. Zwischen den einzelnen Versuchstagen lag eine Auswaschphase von mindestens neun Tagen. Die Zyklusphasen wurden anamnestisch erhoben und anhand von Laboruntersuchungen verifiziert. Vor Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité vor. Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Regeln, im Sinne einer guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice) und der gültigen Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes, der mit der Durchführung klinischer Studien und den Untersuchungsmethoden vertraut war, durchgeführt.

3.2 Probandinnen

3.2.1 Rekrutierung und Einschlussuntersuchung

Die Probandinnen wurden aus einer Versuchspersonenkartei und mittels Aushängen rekrutiert. Vor Einschluss in die Studie erfolgte eine ausführliche, mündliche und schriftliche Aufklärung über Ziel, Ablauf und mögliche Risiken der Studie. Der Einschluss in die Studie war nur bei vorliegender, unterschriebener schriftlicher Einwilligungserklärung möglich.

Die Einschlussuntersuchung umfasste eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Es wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben, der Blutdruck im Liegen und Sitzen gemessen, sowie eine Blutprobe analysiert (Standard-Parameter zu Nierenfunktion (Kreatinin), Leberfunktion (ASAT, ALAT), Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Cl^-), Blutbild, Gerinnung (INR, aPTT) und CRP). Um die Probandinnen mit dem Versuchsablauf vertraut zu machen, wurde darüber hinaus eine kurze Kipptischuntersuchung (10 Minuten bei 75° Kipptischwinkel) durchgeführt.

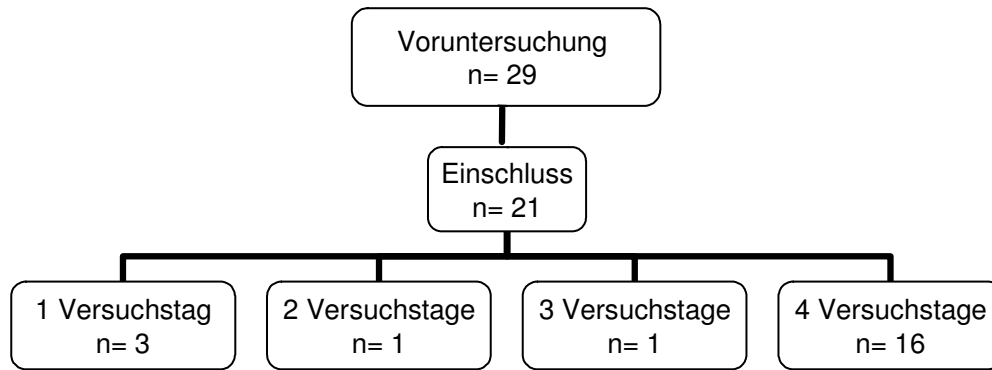
Nach Vorliegen aller Daten der Einschlussuntersuchung wurde die Eignung der Probandinnen für die Teilnahme an der Studie anhand der vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 1) geprüft.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Frauen im Alter von 18-40 Jahren, BMI 20-24 kg/m² • Unauffälliges 12-Kanal-EKG in Ruhe • Schriftliche Einverständniserklärung • Sichere Kontrazeption ohne Beeinflussung des Hormonhaushaltes oder sexuelle Abstinenz
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Orale Antikonzeption • Unregelmäßige Zyklusdauer oder Amenorrhoe • Schwangerschaft oder Stillzeit • Vorbestehende Herz-Kreislaufkrankungen, z. B. Hypertonie • Anfallsleiden, Harnverhalt, Glaukom oder Suizidversuch • Regelmäßige Medikation mit verschreibungspflichtigen Pharmaka • Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin > 120 µmol/L) • Leberschaden (ALAT, ASAT > doppeltem Normwert) • Unverträglichkeit gegenüber Reboxetin • Erhöhtes Risiko für Allergien (allergische Rhinitis, Neurodermitis, Asthma bronchiale)

Von 29 voruntersuchten Frauen wurden 21 Probandinnen in die Studie eingeschlossen (Abbildung 2). Von diesen nahmen fünf Probandinnen nicht an allen vier Versuchstagen teil. Dabei erfolgte der Ausschluss aus der Studie in zwei Fällen wegen Unverträglichkeit gegen den Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, in zwei anderen Fällen wegen Teilnahmeverweigerung und in einem Fall wegen des Verdachtes auf Neurodermitis. Die unvollständigen Daten dieser Probandinnen wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Abbildung 2: Teilnahme an der Studie



Letztlich wurden in dieser Arbeit die Daten der 16 vollständigen Untersuchungen analysiert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Probandinnencharakteristika (n=16)

Nr.	Alter [Jahre]	Grösse [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Zyklusdauer [Tage]	Raucher
1	22	168	57	20	30	nein
2	25	176	64	21	28	nein
3	22	165	59	21	29	nein
4	25	168	59	21	26	nein
5	26	178	65	21	29	nein
6	24	162	63	24	26	3/Tag
7	24	159	58	23	30	nein
8	35	159	58	23	29	nein
9	26	161	54	21	26	3/Tag
10	27	173	62	21	27	nein
11	26	163	71	27	28	nein
12	23	170	65	22	28	nein
13	22	161	52	20	28	nein
14	26	171	65	22	29	1/Tag
15	26	169	65	23	30	15-20/Tag
16	26	166	53	19	26	nein
Anzahl	16	16	16	16	16	
Mittelwert	25.3	166.8	60.7	21.8	28.1	
Standardfehler	0.8	1.5	1.3	0.5	0.4	

3.2.2 Studienprotokoll

Der Ablauf des Studienprotokolls war an allen Versuchstagen identisch. Die Probandinnen wurden gebeten, zwei Tage vor jedem Untersuchungstermin auf alle Substanzen zu verzichten, die einen Einfluss auf den Katecholaminmetabolismus haben. Dazu zählen koffeinhaltige Nahrungsmittel, schwarzer Tee und Schokolade, Nikotin³¹ und Alkohol. Zur Untersuchung sollten die Probandinnen in der postabsorptiven Phase erscheinen, d.h. die letzte Mahlzeit sollte mindestens 6 Stunden und die letzte Flüssigkeitseinnahme mindestens 1,5 Stunden zurückliegen. Alle Untersuchungen begannen morgens zwischen 8 und 9 Uhr. Nach Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstest aus einer Urinprobe erfolgte die orale Einnahme der Prüfmedikation mit 50 ml Wasser unter Aufsicht. Danach erfolgte die Instrumentierung der Probandinnen. Eine Stunde nach Einnahme der Prüfmedikation begann die Untersuchung mit der Aufzeichnung einer 30-minütigen Ruhephase im Liegen. Danach erfolgte die erste Blutabnahme. Anschließend fanden verschiedene autonome Funktionstests statt. Der Reihenfolge nach waren dies: das Valsalva-Manöver, ein isometrischer Hand-Grip Test und ein Cold-Pressor Test. Als nächstes wurde ein pharmakologischer Test zur Bestimmung der Phenylephrin-Sensitivität durchgeführt. Abschliessend erfolgte eine graduelle Kipptischuntersuchung, an deren Ende eine zweite Blutentnahme erfolgte.

3.3 Prüfmedikation

Zur Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung wurde Reboxetin verwendet (Edronax®, Pharmacia GmbH, Karlsruhe, Deutschland, Chargennummer: D793E), das zur Behandlung von Depressionen zugelassen ist. Reboxetin ist – im Gegensatz zu älteren Substanzen wie z.B. Desipramin - ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und weist eine verhältnismäßig schwache Bindungsaffinität für Adrenorezeptoren sowie für dopaminerge, histaminerge, muskarinerge, und nikotinerge Rezeptoren auf³². Auch die Bindung an Serotonin-Rezeptoren ist circa 68fach schwächer als die Bindung an Noradrenalin-Transporter.³² Reboxetin ist ein α -Ariloxymethyl-Derivat von Morpholin. Reboxetin ist ein Razemat; beide Enantiomere sind pharmakologisch aktiv, wobei die S-Form potenter ist als die R-Form³³. Nach oraler Einnahme von Reboxetin werden innerhalb von 1.4 ± 1 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 12 ± 2 Stunden. Die biologische Verfügbarkeit wird mit 94.5% angegeben. Im Plasma ist Reboxetin zu über 97% an Eiweiße gebunden³³. Der größte Teil von Reboxetin wird in der Leber über das Zytochrom CYP3A4 abgebaut. Der Hauptmetabolit ist pharmakologisch nicht aktiv. Die endgültige Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Nieren.

Der verwendete Placebo (P-Tabletten®, Winthrop Arzneimittel, Chargennummer: 3520300J) entsprach in Verpackung, Aussehen und Form dem Verum.

3.4 Instrumentierung

Der Blutdruck wurde während aller Untersuchungen mithilfe zweier verschiedener Methoden gemessen. Mittels photoplethysmographischer Fingerblutdruckmessung (2300 Finapres, Ohmeda, USA) wurden schnelle Veränderungen des Blutdrucks während der autonomen Funktionstests, sowie am Ende der Kipptischuntersuchung bestimmt. Darüber hinaus wurde der Blutdruck am Oberarm mittels einer automatischen, oszillometrischen Methode (Dinamap®, Critikon, USA) in regelmäßigen Abständen von 3 bzw. 5 Minuten gemessen. Die Herzfrequenz wurde mit einem EKG (Viridia CMS, Hewlett Packard, USA) kontinuierlich aufgezeichnet.

Bei der Impedanzkardiographie handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren zur Messung hämodynamischer Parameter. Dabei werden Widerstandsänderungen innerhalb des Thorax (thorakale Bioimpedanz) während einer Herzperiode gemessen^{34, 35}. Das Blut in den großen Gefäßen des Thorax hat den niedrigsten elektrischen Widerstand und ist der beste elektrische Leiter in diesem Körperabschnitt. Pulsationsbedingte Änderungen der Blutfülle in diesen Gefäßen führen zu Widerstandsänderungen, die mit der Impedanzkardiografie gemessen werden können³⁶. Die thorakale Bioimpedanz wurde im Verlauf aller Untersuchungen kontinuierlich aufgezeichnet (Cardioscreen, Medis, Deutschland). Dafür wurden die Elektroden an der oberen Thoraxöffnung (Fossa supraclavicularis am Übergang zum Hals) und an der unteren Thoraxöffnung (Medioaxillarlinie auf der Höhe des Processus xiphoideus) beidseitig platziert (Abbildung 3). An allen Versuchstagen wurde auf die identische Lage der Elektroden geachtet. Aus dem Impedanzsignal wurde nach der Formel von Sramek das Schlagvolumen berechnet³⁷. Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde nach folgender Formel berechnet: $\text{HZV}[\text{Liter}/\text{Min}] = \text{Schlagvolumen} [\text{Milliliter}] \times \text{Herzfrequenz} [\text{Schläge}/\text{Minute}]$. Der periphere Widerstand wurde als Quotient aus arteriellem Mitteldruck am Oberarm und Herzzeitvolumen errechnet.

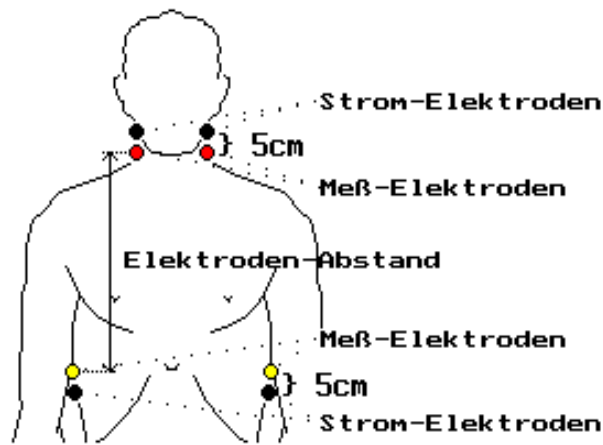


Abbildung 3: Elektroden-Anordnung zur Impedanzkardiographie

Ein venöser Verweilkatheter (Vasocan® 20G, Braun, Deutschland) wurde in eine große Vene der Fossa cubitalis des rechten Arms eingeführt. An allen Teststagen wurde auf identische Lage des Katheters beachtet, d.h. der Katheter wurde immer in die gleiche Vene gelegt. Zur Offenhaltung des Zugangsweges erfolgte eine kontinuierliche Infusion mit NaCl 0,9% (Infusionsgeschwindigkeit 50ml/h). Der Katheter diente den Blutentnahmen, sowie der Applikation vasoaktiver Pharmaka im Rahmen der pharmakologischen Testung.

3.5 Autonome Funktionstests

Vor Beginn der Autonomen Funktionstests wurde eine Ruhephase von 30 Minuten im Liegen eingehalten. Vor der Durchführung jedes einzelnen Funktionstests wurde eine ausreichend lange Ruhephase eingehalten, bis Blutdruck und Herzfrequenz wieder zu Ruhewerten zurückgekehrt waren.

3.5.1 Valsalva-Manöver

Die Versuchspersonen bekamen zum Ausatmen ein Mundstück, das mit einem Manometer verbunden war. Eine kleine Öffnung im Mundstück verhinderte den vollständigen Verschluss der Glottis und stellte so sicher, dass der am Manometer gemessene Druck dem intrathorakalen Druck entsprach³⁸. Die Probandinnen wurden angewiesen, nach tiefer Inspiration einen expiratorischen Druck von 40 mmHg über 15 Sekunden zu erzeugen. Der Valsalva-Pressversuch wurde jeweils zweimal durchgeführt. Das Valsalva-Manöver dient der Analyse von verschiedenen Komponenten des Baroreflexbogens und wird in vier Phasen unterteilt: In Phase I steigt der intrathorakale Druck an und es kommt zur Blutdruckerhöhung durch eine kurzzeitige Erhöhung des kardialen Schlagvolumens (Abbildung 4). In Phase IIa sinkt das

kardiale Schlagvolumen aufgrund des verminderten venösen Rückflusses zum Herzen, wodurch es zum Abfall des Blutdruckes kommt. In Phase IIb stabilisiert sich der Blutdruck durch baroreflex-vermittelte Vasokonstriktion und Herzfrequenzerhöhung. In Phase III (am Ende des Pressens) fällt der Blutdruck kurzzeitig wieder ab. Durch ein erhöhtes kardiales Schlagvolumen infolge vermehrten venösen Rückflusses bei noch anhaltender Vasokonstriktion kommt es in Phase IV zu einer überschießenden Blutdruckerhöhung. Dieser sogenannte „Blutdruck-overshoot“ führt wiederum baroreflex-vermittelt zu einer Abnahme der Herzfrequenz mit relativer Bradykardie³⁸.

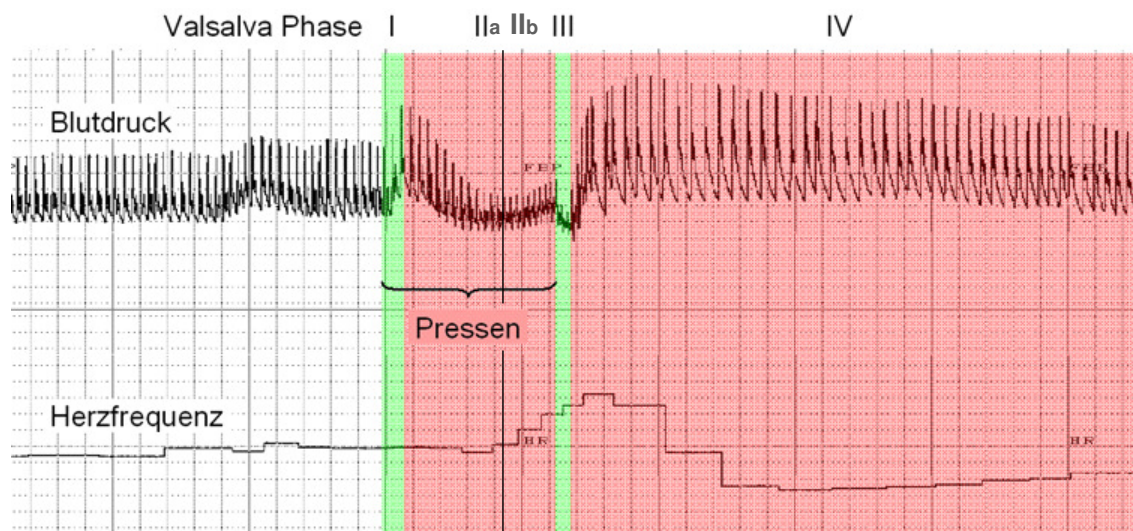


Abbildung 4: Valsalva-Pressversuch. Oben: Fingerblutdruck für jeden Herzschlag. Unten: Herzfrequenz.

Für die Auswertung der relativen Änderungen des Blutdruckes wurde die Differenz zwischen den Ruhewerten unmittelbar vor Beginn des Valsalva-Manövers (Mittelwert über 30 – 60 Sekunden) und den minimalen Blutdruckwerten in Phase II, sowie den maximalen Blutdruckwerten in Phase IV (jeweils Mittelwerte über drei Schläge) errechnet. Außerdem wurde die Valsalva-Ratio aus dem Quotienten der höchsten Herzfrequenz in Phase II und niedrigsten Herzfrequenz in Phase IV während des Valsalva-Manövers berechnet³⁸.

3.5.2 Hand-Grip Test und Cold-Pressor Test

Mit dem Hand-Grip Test wurde die Reflexantwort des Blutdruckes auf isometrische Muskelarbeit überprüft³⁹. Zunächst wurde die Maximalkraft des Faustschlusses ermittelt,

indem die Probandinnen einen mit einem Manometer verbundenen Gummiball zusammendrückten. Nach einer ausreichenden Ruhephase wurden die Probandinnen dann aufgefordert, den Gummiball mit 30% der Maximalkraft drei Minuten lang zu drücken. Die pressorischen Stimuli führen zu einer Stimulation der sympathischen Efferenz unabhängig von der barorezeptorischen Afferenz und somit zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz⁴⁰. Zur Auswertung wurden die Differenzen aus der Herzfrequenz und dem Blutdruck während der letzten 20 Sekunden des Versuchs und den Ruhewerten vor dem Test (Mittelwert über 30 - 60 Sekunden) berechnet.

Mit dem Cold-Pressor Test wurde die Blutdruckantwort auf Schmerzreize durch Kälteexposition überprüft. Dafür wurde ein Eis-Wasser-Gemisch (50% Wasser und 50% Eis) mit einer Temperatur von 4°C vorbereitet. Nach der Bestimmung der Ruhewerte für Blutdruck und Herzfrequenz tauchten die Probandinnen dann für zwei Minuten die rechte Hand in das Eiswasser. Der Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz werden dabei überwiegend durch den erhöhten Gefäßwiderstand aufgrund der aktivierten sympathischen vasomotorischen Efferenz vermittelt³⁸. Zur Auswertung wurden die Differenzen von Blutdruck und Herzfrequenz während der letzten 20 Sekunden des Tests zu den Ruhewerten (Mittelwert über 30 - 60 Sekunden) berechnet.

3.6 Pharmakologischer Test : Phenylephrin-Sensitivität

Phenylephrin ist ein potenter Adrenorezeptor-Agonist mit überwiegend α_1 -adrenerger Wirkung. Durch Gabe ansteigender Phenylephrin-Boli und Messung des resultierenden Blutdruckanstiegs kann die Sensitivität der α_1 -Rezeptoren getestet werden⁴¹. In dieser Studie wurden intravenöse Boli in ansteigenden Konzentrationen (6.25 bis maximal 800 μg , American Regent Laboratories Inc., USA, Chargennummer NDC 0517-0299-25) im Abstand von drei bis fünf Minuten verabreicht, bis ein systolischer Blutdruckanstieg von ca. 25 mmHg erreicht wurde⁴². Nach jeder einzelnen Dosis wurde darauf geachtet, dass die Ruhewerte für Herzfrequenz und Blutdruck wieder erreicht wurden, bevor die nächsthöhere Dosis gegeben wurde. Die Steigerung des Blutdrucks nach Phenylephrin wurde kontinuierlich aufgezeichnet und später ausgewertet. Für die Auswertung wurden die Ruhewerte von Blutdruck und Herzfrequenz vor der Gabe der jeweiligen Phenylephrin-Dosis über 10 bis 60 Sekunden gemittelt und die Differenz zu dem Gipfel des sofortigen Blutdruckanstiegs (Mittelwert über drei Schläge) berechnet. Darüber hinaus wurde der kumulative Blutdruckeffekt als Fläche unter der Kurve ausgewertet, indem mit Beginn des Blutdruckanstiegs nach 20 Sekunden der Mittelwert des systolischen Blutdruckes über 120 Sekunden mit der Länge des Intervalls (120 Sekunden) multipliziert wurde (Abbildung 5).

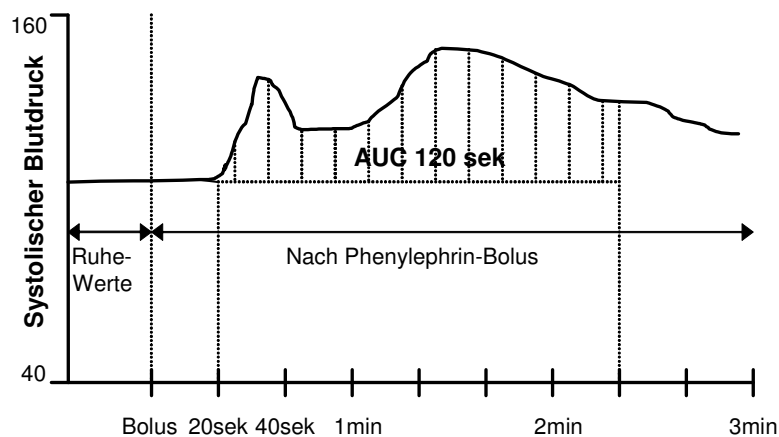


Abbildung 5: Schematische Darstellung zur Bestimmung des kumulativen Blutdruckeffektes nach Phenylephrin-Bolus. AUC 120 sek= Fläche unter der Kurve über 120 Sekunden nach Beginn der Phenylephrin-Wirkung.

3.7 Kipptischuntersuchung

Bei der Kipptischuntersuchung handelt es sich um einen passiven Orthostase-Test. Im Gegensatz zu aktivem Stehen bietet die Kipptischuntersuchung die Möglichkeit einer graduellen orthostatischen Belastung durch Variation des Kipptischwinkels. Weitere Vorteile sind geringere Bewegungsartefakte, bessere Standardisierung und das geringere Verletzungsrisiko im Rahmen einer möglichen orthostatischen Synkope. Die hämodynamische Wirkung einer Orthostase-Belastung besteht in einer Umverteilung des Blutes von den zentralen Venen und vom Herzen in die großen Gefäße der unteren Extremität (venöses Pooling). Beim Gesunden vermittelt das autonome Nervensystem durch Aktivierung verschiedener Reflexmechanismen die Adaptation des Blutdrucks an die Orthostase-Belastung³⁸. Am Ende jedes Versuchstages wurde eine graduelle Kipptischuntersuchung durchgeführt. Nach einer Ruhephase von mindestens 10 Minuten im Liegen wurden die Probandinnen mithilfe eines motorisierten Kipptisches stufenweise in eine Kopfhochlagerung von 75° gekippt (Abbildung 6). Dabei wurde nach jeweils drei Minuten der Kippwinkel um 15° erhöht. Nach 3 Minuten bei 75° Kopfhochlage erfolgte die zweite Blutentnahme. Nach der Blutabnahme wurden die Probandinnen wieder in die Waagerechte zurückgekippt.

Die Kipptischuntersuchung wurde vorzeitig abgebrochen, wenn es zu starken präsynkopalen Beschwerden, einem progredienten systolischen Blutdrucksabfall von mindestens 35 mmHg

und/oder einem progredienten Herzfrequenzabfall von mindestens 25 Schlägen/min kam. Die vorzeitig abgebrochenen Kipptischuntersuchungen wurden nach VASIS- Klassifikation ausgewertet^{43, 44}. Dabei unterscheidet man vier Formen: Typ 1 oder kombinierte Form (Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz), Typ 2A oder kardioinhibitorische Form ohne Asystolie (Abfall von Blutdruck und Abfall von Herzfrequenz unter 40 Schläge/min ohne Asystolie), Typ 2B oder kardioinhibitorische Form mit Asystolie (Abfall von Blutdruck und Abfall der Herzfrequenz unter 40 Schläge/min mit Asystolie), Typ 3 oder vasodepressive Form (isolierter Blutdruckabfall ohne wesentlichen Herzfrequenzabfall).

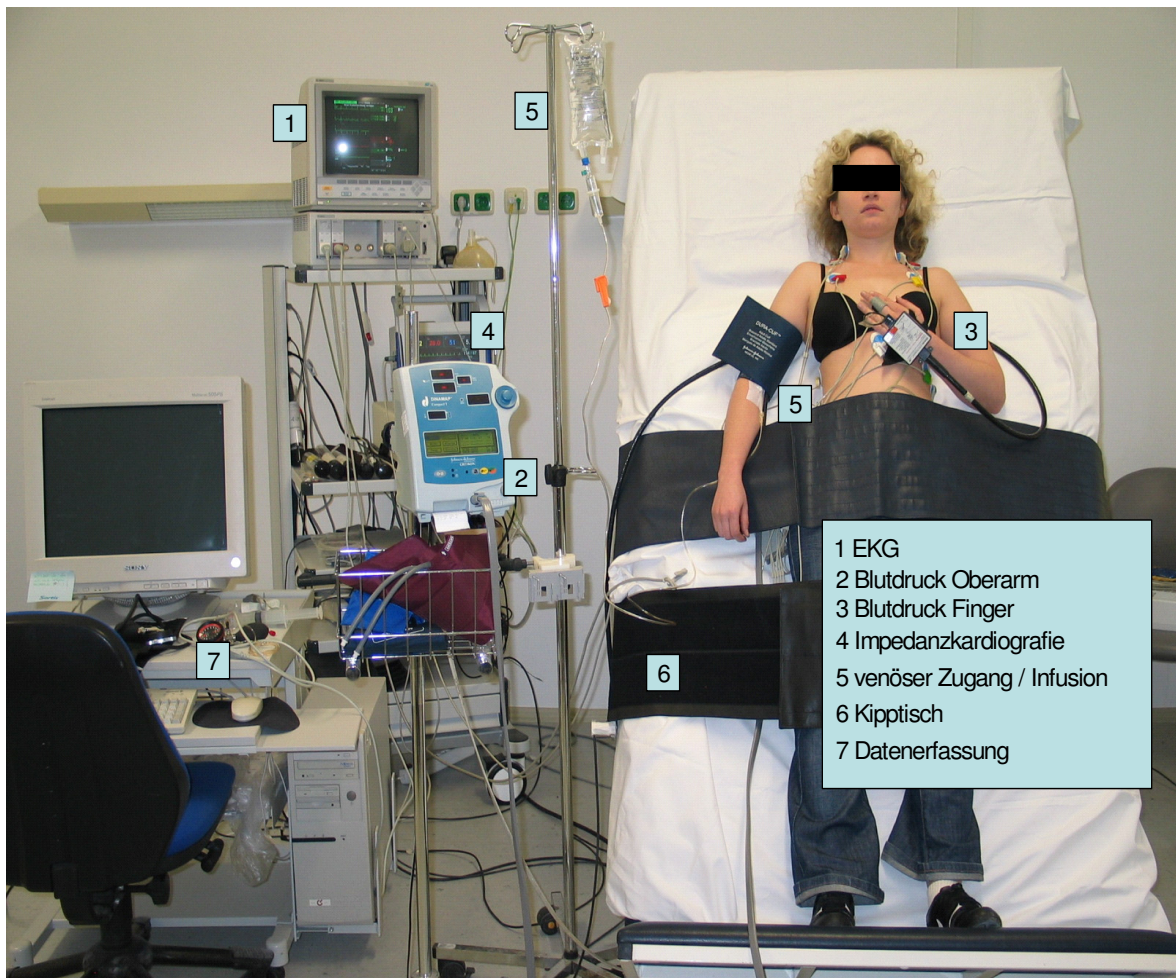


Abbildung 6: Versuchsaufbau mit komplett instrumentierter Probandin während der Kipptischuntersuchung.

3.8 Blutabnahmen und Laboruntersuchungen

Im Verlauf jedes Untersuchungstages fanden zwei Blutabnahmen ohne Stauung aus dem venösen Verweilkatheter statt. Die erste Blutabnahme erfolgte am Ende der Ruhephase (Progesteron, Estradiol, Reboxetin, Katecholamine), die zweite Blutabnahme wurde am Ende

der Kipptischuntersuchung in 75° Kopfhochlage durchgeführt (Katecholamine). Bei jeder Blutabnahme wurden die ersten 5ml verworfen. Danach wurden 60 ml Vollblut in EDTA-Röhrchen (Monovette®, Sarstedt Labortechnik, Deutschland) bzw. in EGTA-Röhrchen (Kabevette®, Kabe Labortechnik, Deutschland) entnommen, sofort auf Eis gelagert und anschließend 10 Minuten bei 4°C und 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Das Plasma wurde in CryoTubes® (NUNC, Dänemark) pipettiert und bei -80°C eingefroren. Die Bestimmung der weiblichen Geschlechtshormone (Progesteron und Estradiol) erfolgte mittels ELISA⁴⁵ (Endocrinological laboratory, Rambam Medical Center, Haifa, Israel). Die Konzentration der Plasmakatecholamine wurden im biochemischen Labor der Vanderbilt University, USA, mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) mit elektrochemischer Detektion analysiert⁴⁶. Die Bestimmung der Reboxetin-Konzentration erfolgte ebenfalls mittels HPLC in Neuropsychiatrischem Labor der Universität Mainz, Deutschland⁴⁷.

3.9 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität

Herzfrequenz und Blutdruck sind keine konstanten Werte, sondern unterliegen physiologischen Schwankungen. So steigen Herzfrequenz und Blutdruck während der Inspiration an und fallen während der Expiration wieder ab. Neben diesen atmungsabhängigen Änderungen existieren thermoregulatorisch bedingte und baroreflektorische (Meyer-Hering-Traube-Wellen) Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes⁴⁸⁻⁵⁰. Sowohl Herzfrequenz- als auch Blutdruckvariabilität hängen in hohem Maße von einem intakten autonomen Nervensystem ab und lassen sich mittels Zeitreihenuntersuchung kontinuierlich aufgezeichneter RR-Intervalle und Blutdruckwerte erfassen. Bei Zeitreihenanalysen werden die erfassten Werte hinsichtlich ihrer Streubreite (oder Varianz) analysiert. Typische Parameter der Herzfrequenzvariabilität sind rmssd und pnn50. Der rmssd ist der Durchschnitt der Quadratwurzel aufeinander folgender RR-Intervall-Differenzen⁴⁸. Der pnn50 beschreibt den prozentualen Anteil der RR-Intervalle mit einer Differenz größer als 50 Millisekunden zum vorausgegangenen RR-Intervall im Verhältnis zur Gesamtzahl⁴⁸.

Neben Zeitreihenanalysen können periodische Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes auch mittels Frequenzanalyse (Spektralanalyse) charakterisiert werden. Dabei werden Serien sequentieller RR-Intervalle oder Blutdruckwerte in eine Summe sinusoidaler Funktionen unterschiedlicher Amplituden und Frequenzen umgewandelt. Dabei unterscheidet man drei verschiedenen Frequenzbänder: der hochfrequente Bereiche (high frequency (HF) 0.15-0.4Hz), der niedrigfrequente Bereich (low frequency (LF) 0.04-0.15Hz) und der sehr niedrigfrequente Bereich (very low frequency (VLF) $\leq 0.04\text{Hz}$)⁴⁸. Die in dieser Arbeit angewandte Methodik hinsichtlich Datenerfassung (EKG, kontinuierliche Blutdruckmessung),

Auswahl und Länge der Zeitreihen, Statistik und Spektralanalyse, entsprach den derzeit gültigen Empfehlungen⁴⁸.

3.10 Baroreflexsensitivität

Barorezeptoren sind Dehnungsrezeptoren, die vor allem in der Gefäßwand des Karotissinus sowie des Aortenbogens lokalisiert sind. Blutdruckanstiege führen zur Stimulation der Barorezeptoren und einer Zunahme parasymphischer, bzw. einer Abnahme sympathischer Aktivität. Die so vermittelte Verminderung der Herzfrequenz und Vasodilatation führt zu einer Rückführung des Blutdruckes in den Ausgangsbereich. Umgekehrt führt ein Blutdruckabfall zur Entlastung der Barorezeptoren mit konsekutiver Zunahme der Herzfrequenz und der Vasokonstriktion. Die Baroreflexsensitivität beschreibt die Effektivität dieses Regelkreises³⁸.

Die Empfindlichkeit dieses Baroreflexes kann als Koeffizient aus der Änderung des RR-Intervalles (in Millisekunden) pro Änderung des systolischen Blutdruckes (in mmHg) angegeben werden. Zur Bestimmung der Baroreflexsensitivität wurde in dieser Arbeit die Sequenzmethode verwendet⁵¹. Dabei werden Sequenzen von drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen mit monotonen Anstiegen (oder Abfällen) des systolischen Blutdruckes aufgesucht und die Änderung des RR-Intervalles des darauffolgenden Herzschlages gemessen. Der Anstieg der linearen Regression aller so analysierten Blutdrucksequenzen ergibt die spontane Baroreflexsensitivität in msec/mmHg^{52, 53}. Analysiert wurden artefaktfreie Zeitreihen von Blutdruck und Herzfrequenz über eine Länge von 90 bis 180 Sekunden in Ruhe und bei 75° Kipptischlage.

3.11 Datenerfassung und Datenanalyse

Die analogen Rohsignale von Fingerblutdruckmessung, thorakaler Bioimpedanz und EKG wurden digitalisiert (14 Bit A/D-Karte, DAS 410, Dataq Instruments Inc., USA) und mit einer Abtastrate von 500Hz mittels handelsüblicher Software (Windaq pro+, Dataq Instruments Inc., USA) auf einem IBM-kompatiblen Computer erfasst. Die spätere Auswertung der einzelnen Parameter erfolgte mithilfe eines Auswertungsprogramms (PV Wave, Version 6.21, Visual Numerics Inc., USA), welches Mittelwerttabellen der jeweiligen Parameter innerhalb manuell festgelegter Abschnitte erstellt. Die weitere Analyse der Daten erfolgte nach Übertragung in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2003, Microsoft, USA) und mithilfe einer handelsüblichen Grafik- und Statistiksoftware (GraphPad Prism 4.00, GraphPad Software Inc., USA).

3.12 Statistik

Alle Daten in dieser Arbeit sind als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes angegeben. Die Gleichheit der Verteilung der Messwerte zwischen zwei Gruppen wurde mittels F-Test geprüft. Bei gleicher Verteilung wurde der gepaarte t-Test angewandt. Bei im F-Test signifikant unterschiedlicher Verteilung beider Vergleichsgruppen wurde der nicht parametrische Wilcoxon - Rang Test verwendet. Multiple Vergleiche wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) auf signifikante Unterschiede untersucht. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert <0.05 angenommen. In Abbildungen und Tabellen steht ns für nicht signifikant, * für $p<0.05$, ** für $p<0.01$ und *** für $p<0.001$.

4 Ergebnisse

4.1 Sexualhormone und Testtage

Die Untersuchungen während der frühen Follikelphase fanden unter Placebo am Zyklustag 5.0 ± 0.3 und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung am Zyklustag 4.9 ± 0.3 statt (ns). Die Untersuchungen während der mittleren Gelbkörperphase erfolgten an Zyklustag 22.3 ± 0.2 mit Placebo und an Zyklustag 22.3 ± 0.2 unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (ns). Die Plasmakonzentrationen von Progesteron und Estradiol waren während der Follikelphase erwartungsgemäß niedriger (Progesteron: 2.1 ± 0.2 nmol/l; Estradiol: 147 ± 10 pmol/l) als während der Gelbkörperphase (Progesteron: 35.5 ± 3 nmol/l; Estradiol: 453 ± 33 pmol/l, $p < 0.001$ für beide). Die Plasmakonzentrationen von Progesteron und Estradiol innerhalb einer Zyklusphase waren zwischen Placebo und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung identisch (Follikelphase, Progesteron: unter Placebo 2.0 ± 0.1 nmol/l und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung 2.0 ± 0.2 nmol/l; Follikelphase, Estradiol: unter Placebo 138 ± 10 pmol/l und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung 156 ± 16 pmol/l; Gelbkörperphase, Progesteron: unter Placebo 37 ± 4 nmol/l und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung 34 ± 4 nmol/l; Gelbkörperphase, Estradiol: unter Placebo 438 ± 43 pmol/l und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung 467 ± 52 pmol/l; alle ns).

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung lag die Plasmakonzentration von Reboxetin während der Follikelphase bei 190 ± 12 ng/ml und während der Gelbkörperphase bei 180 ± 14 ng/ml (ns). Unter Placebo lag die Reboxetin-Plasmakonzentration bei allen Probandinnen in beiden Zyklusphasen unter der Nachweisgrenze von 20 ng/ml.

In den folgenden Unterkapiteln werden zuerst die Unterschiede zwischen der Follikelphase und der Gelbkörperphase unter Placebo betrachtet. Danach wird der Vergleich zwischen der Follikelphase und der Gelbkörperphase unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung dargestellt.

4.2 Blutdruck und Herzfrequenz im Liegen

Unter Placebo war der Blutdruck im Liegen während beider Zyklusphasen identisch (Follikelphase: $102 \pm 2 / 61 \pm 1$ mmHg; Gelbkörperphase: $101 \pm 2 / 60 \pm 2$ mmHg). Auch bei der Herzfrequenz im Liegen bestand kein Unterschied zwischen den Zyklusphasen unter Placebo (Follikelphase: 61 ± 1 Schläge/min; Gelbkörperphase: 62 ± 2 Schläge/min).

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung stieg der Blutdruck in Ruhe in beiden Zyklusphasen an (Follikelphase: $116 \pm 3 / 71 \pm 2$ mmHg; Gelbkörperphase: $113 \pm 3 / 67 \pm 2$ mmHg). Der Anstieg des Blutdruckes unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war in der

Follikelphase ($14 \pm 1/10 \pm 1$ mmHg) signifikant höher als in der Gelbkörperphase ($12 \pm 1/7 \pm 0$ mmHg, $p_{\text{sys}} < 0.01$, $p_{\text{dia}} < 0.001$, Abbildung 7). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung stieg die Ruheherzfrequenz im Liegen in der Follikelphase auf 63 ± 1 Schläge/min ($p < 0.05$ im Vergleich mit Placebo) und in der Gelbkörperphase auf 72 ± 3 Schläge/min ($p < 0.001$ im Vergleich mit Placebo). Der Anstieg der Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war in der Gelbkörperphase signifikant stärker (10 ± 1 Schläge/min) als in der Follikelphase (2 ± 0 Schläge/min, $p < 0.001$, Abbildung 7).

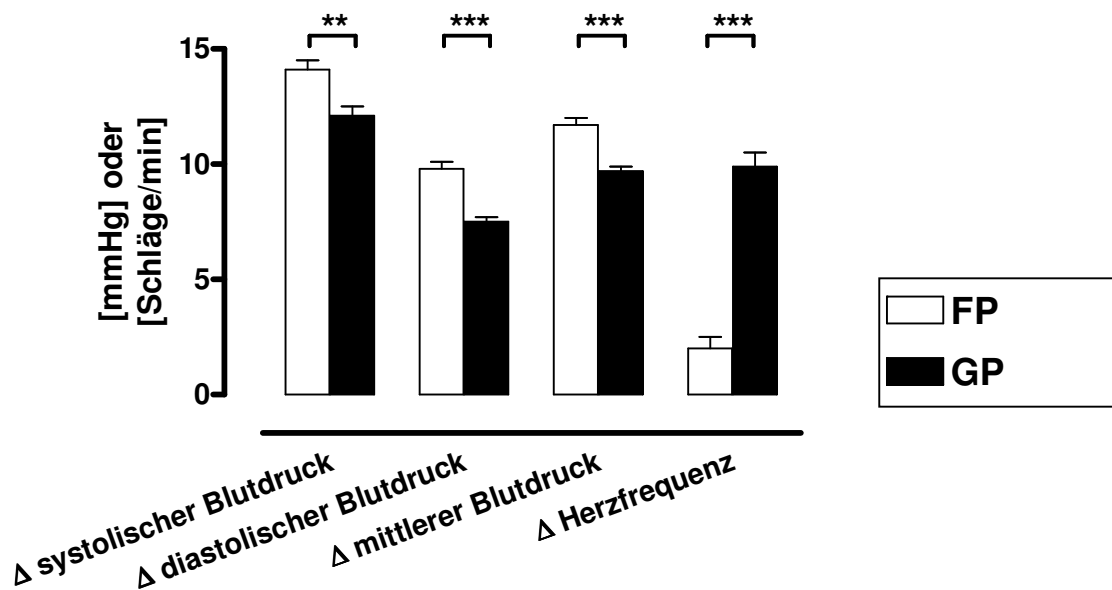


Abbildung 7: Änderungen des systolischen, diastolischen, mittleren Blutdrucks und der Herzfrequenz im Liegen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verglichen mit Placebo in der Follikelphase (FP, weiße Balken) und in der Gelbkörperphase (GP, schwarze Balken). ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (gepaarter t-Test oder Wilcoxon-Test)

4.3 Kipptischuntersuchung

In 12 Fällen musste die Kipptischuntersuchung aufgrund orthostatischer Beschwerden abgebrochen werden. Tabelle 3 zeigt die Kipptischuntersuchungsdauer und die Klassifikation der zum Abbruch führenden Kreislaufdysregulation der betreffenden Probandinnen. Insgesamt haben unter Placebo 15 Probandinnen (94%) in der Follikelphase und 13 Probandinnen (81%) in der Gelbkörperphase die einzelne komplette Kipptischuntersuchung abgeschlossen. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung waren es jeweils 12 Probandinnen (75%) in jeder der beiden Zyklusphasen. Neun Probandinnen (56.2%) haben die Kipptischuntersuchung an allen vier Versuchstagen komplett abgeschlossen, d.h. 3 Minuten bei 75° Kipptischwinkel absolviert. Bei den Probandinnen, bei denen die Kipptischuntersuchung vorzeitig abgebrochen werden musste, verteilten sich die höchsten erreichten Kipptischstufen folgendermaßen: 30° bei 2 Probandinnen (12.5%), 45° bei 3 Probandinnen (18.8%) und 60° bei 2 Probandinnen (12.5%).

Bei jeder Probandin wurde die höchste Kipptischstufe, die an allen vier Versuchstagen individuell erreicht worden war, aufgesucht und die erhobenen Daten wurden analysiert.

Tabelle 3: Individuelle Daten der vorzeitig abgebrochenen Kipptischuntersuchungen zu Dauer der Kipptischuntersuchung, hämodynamischer Reaktion vor dem Abbruch und Klassifikation der Kreislaufreaktion (VASIS)⁴⁴ unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung während der Follikelphase (FP) und der Gelbkörperphase (GP). (minSBD = minimaler systolischer Blutdruck, Δ SBD = Änderung des systolischen Blutdruckes, minHF = minimale Herzfrequenz, Δ HF = Änderung der Herzfrequenz, Nr. = Probandennummer, SEM = Standardfehler des Mittelwertes, n.d = nicht durchführbar).

Phase	Abbruch [min]	min SBD [mmHg]	Δ SBD [mmHg]	min HF [1/min]	Δ HR [1/min]	Klassifikation	Nr.
Placebo							
FP	14	74	-27	128	-1	vasodepressor	1
Mittelwert \pm SEM	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d		
GP							
GP	14	89	-34	126	7	vasodepressor	5
	14	60	-51	127	2	vasodepressor	11
	15	50	-44	51	-71	kombiniert	15
Mittelwert \pm SEM	14.2 \pm 0.4	66 \pm 12	-43 \pm 5	101 \pm 25	-21 \pm 25		
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung							
FP	7	59	-14	130	5	vasodepressor	2
	8	52	-29	112	-4	vasodepressor	3
	11	51	-29	160	7	vasodepressor	11
	14	67	-24	137	7	vasodepressor	15
Mittelwert \pm SEM	10 \pm 1	57 \pm 4	-24 \pm 4	135 \pm 10	4 \pm 3		
GP							
GP	11	85	-25	155	10	vasodepressor	5
	14	50	-36	150	3	vasodepressor	6
	12	51	-39	140	-5	vasodepressor	11
	11	52	-44	108	-22	kombiniert	15
Mittelwert \pm SEM	12 \pm 1	60 \pm 9	-36 \pm 4	138 \pm 10	-4 \pm 7		
Gesamt							
Anzahl	12	12	12	12	12		
Mittelwert\pmSEM	12 \pm 1	62 \pm 4	-33 \pm 3	127 \pm 8	-5 \pm 6		

4.3.1 Blutdruck und Herzfrequenz

Bei den Probandinnen, die die Kipptischuntersuchung unter Placebo protokollgemäß absolviert haben, blieben systolischer und diastolischer Blutdruck bis zu dem Ende des Tests unabhängig von der Zyklusphase stabil (Abbildung 8). Die Zunahme der Herzfrequenz während der Kipptischuntersuchung betrug unter Placebo 30 ± 3 Schläge/min während der Follikelphase und 30 ± 2 Schläge/min während der Gelbkörperphase (ns, Abbildung 9).

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verminderte sich der Blutdruck während der Kipptischuntersuchung in beiden Zyklusphasen (Abbildung 8). Dabei war die systolische Blutdruckreduktion während der Follikelphase signifikant stärker ausgeprägt als während der Gelbkörperphase. Für den diastolischen Blutdruck ergab sich lediglich eine entsprechende Tendenz (Follikelphase: $-27\pm 4/-11\pm 4$ mmHg vs. Gelbkörperphase: $-18\pm 5/-4\pm 3$ mmHg, $p<0.05$ für systolischen Blutdruck, $p=0.1$ für diastolischen Blutdruck).

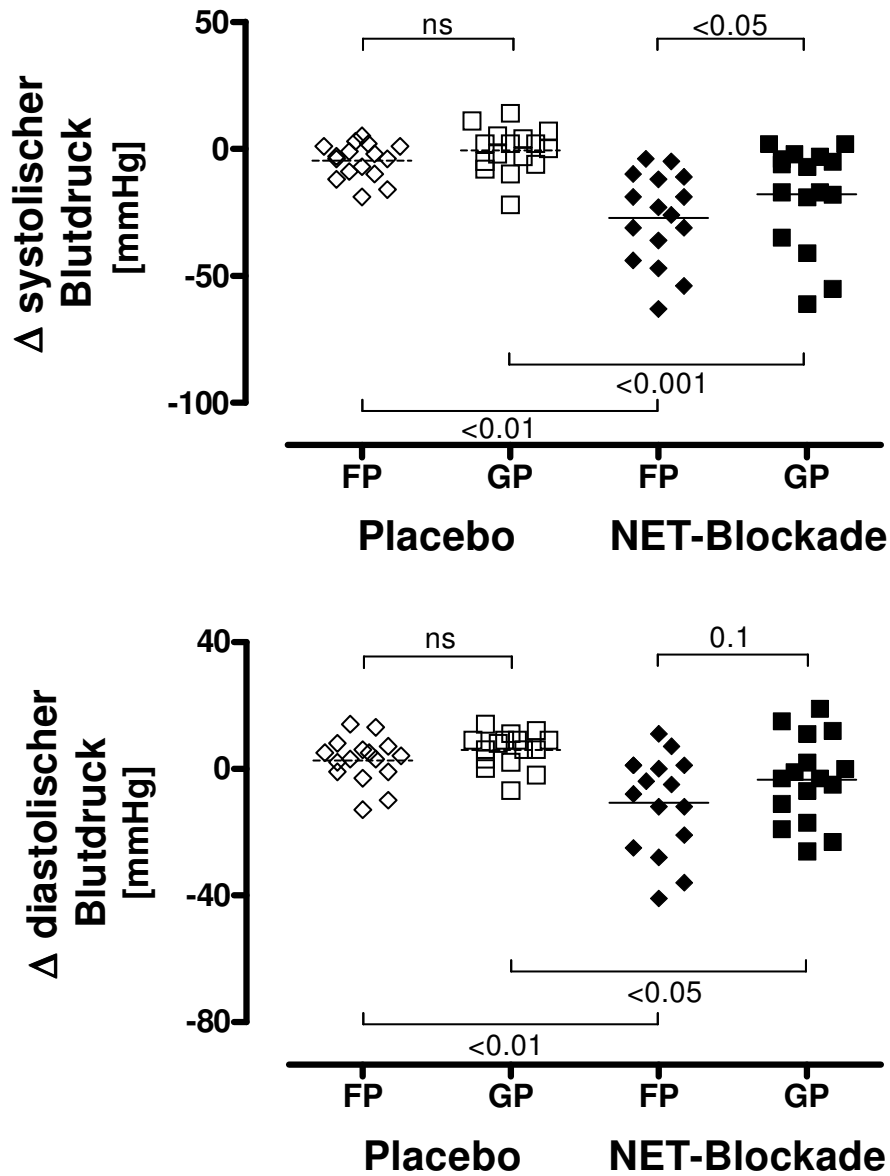


Abbildung 8: Individuelle Daten der Änderung von systolischem Blutdruck (oben) und diastolischem Blutdruck (unten) am Ende der Kipptischuntersuchung im Vergleich zum Liegen unter Placebo sowie unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NET-Blockade) in der Follikelphase (FP) und in der Gelbkörperphase (GP).

Der Herzfrequenzanstieg während der Kipptischuntersuchung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war während der Follikelphase tendenziell höher (65 ± 3 Schläge/min) als während der Gelbkörperphase (59 ± 4 Schläge/min, $p=0.09$) und damit in beiden Zyklusphasen deutlich höher als unter Placebo ($p<0.001$, Abbildung 9).

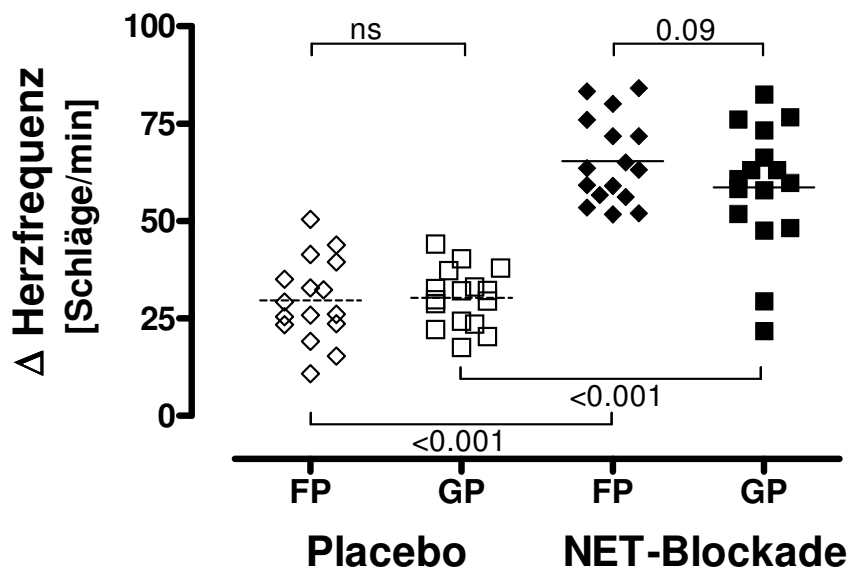


Abbildung 9: Herzfrequenzanstieg während der Kipptischuntersuchung im Vergleich zum Liegen unter Placebo sowie unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NET-Blockade) in der Follikelphase (FP) und in der Gelbkörperphase (GP).

4.3.2 Thorakale Impedanz

Der thorakale Grundwiderstand im Liegen betrug unter Placebo in der Follikelphase 23 ± 1 Ohm und in der Gelbkörperphase 22 ± 1 Ohm (ns). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung betrug der thorakale Grundwiderstand sowohl in der Follikelphase, als auch in der Gelbkörperphase jeweils 23 ± 1 Ohm (ns). Auch der Anstieg des Grundwiderstandes während der Kipptischuntersuchung war in beiden Zyklusphasen sowohl unter Placebo, als auch unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung identisch (Abbildung 10).

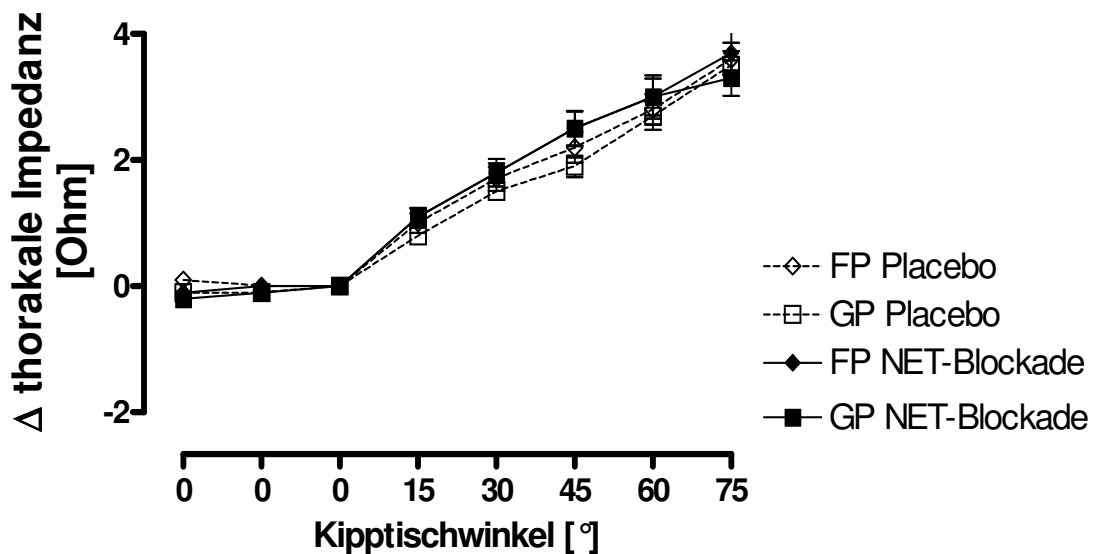


Abbildung 10: Änderung des thorakalen Grundwiderstandes während der Kipptischuntersuchung unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NET-Blockade) in der Follikelphase (FP) und in der Gelbkörperphase (GP).

4.3.3 Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, totaler peripherer Widerstand

Das mittels Impedanzkardiographie bestimmte kardiale Schlagvolumen im Liegen betrug unter Placebo 112 ± 7 ml während der Follikelphase und 110 ± 7 ml während der Gelbkörperphase (ns). Während der Kipptischuntersuchung nahm das Schlagvolumen unter Placebo gleichermaßen in beiden Zyklusphasen ab (Follikelphase: -38 ± 2 %; Gelbkörperphase: -41 ± 3 %, ns, Abbildung 12 oben). Unter Placebo war das Herzzeitvolumen im Liegen während Follikelphase und Gelbkörperphase gleich (6.7 ± 0.4 L/min vs. 6.8 ± 0.4 L/min, ns). Während der Kipptischuntersuchung unter Placebo verringerte sich das Herzzeitvolumen gleichermaßen in beiden Phasen (Follikelphase: -9 ± 4 %; Gelbkörperphase: -14 ± 4 %, ns, Abbildung 12 Mitte). Der totale periphere Widerstand im Liegen war unter Placebo in beiden Phasen gleich (Follikelphase: 11.8 ± 1 [a.u.], Gelbkörperphase 11.5 ± 1 [a.u.], ns) und stieg während der Kipptischuntersuchung um 27 ± 6 % (Follikelphase) bzw. um 31 ± 5 % (Gelbkörperphase, ns, Abbildung 12 unten).

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung betrug das kardiale Schlagvolumen im Liegen 123 ± 8 ml in der Follikelphase und 118 ± 6 ml in der Gelbkörperphase (ns). Damit bestand ein signifikanter Anstieg des Schlagvolumens unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung

gegenüber Placebo nur in der Follikelphase (Abbildung 11 links). Im Laufe der Kipptischuntersuchung fiel das Schlagvolumen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in beiden Zyklusphasen stärker ab als unter Placebo ($p < 0.001$ für beide Zyklusphasen, Abbildung 12 oben). Der Abfall des Schlagvolumens war in der Follikelphase tendenziell stärker ($-58 \pm 2 \%$) als in der Gelbkörperphase ($-53 \pm 2 \%$, $p = 0.09$). Das Herzzeitvolumen im Liegen war unabhängig von der Zyklusphase unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung höher als unter Placebo (Follikelphase: 7.9 ± 0.5 L/min, $p < 0.01$ vs. Placebo, Gelbkörperphase: 8.4 ± 0.5 L/min, $p < 0.001$ vs. Placebo). Dabei war der Anstieg des Herzzeitvolumens unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in der Gelbkörperphase deutlich stärker als in der Follikelphase (Abbildung 11 Mitte). Während der Kipptischuntersuchung verringerte sich dieser Unterschied, so dass nur eine Tendenz zur geringerem Herzzeitvolumen in der Follikelphase bestand ($p = 0.08$, Abbildung 12 Mitte). Der totale periphere Widerstand im Liegen betrug unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in der Follikelphase 11.6 ± 1 [a.u.] und in der Gelbkörperphase 10.5 ± 1 [a.u.] (ns). Gegenüber den Werten unter Placebo bewirkte die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung eine Abnahme des peripheren Widerstandes in der Gelbkörperphase (Abbildung 11 rechts). Während der Kipptischuntersuchung unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung nahm der totale periphere Widerstand in der Follikelphase tendenziell weniger stark zu als unter Placebo ($p = 0.09$, Abbildung 12 unten).

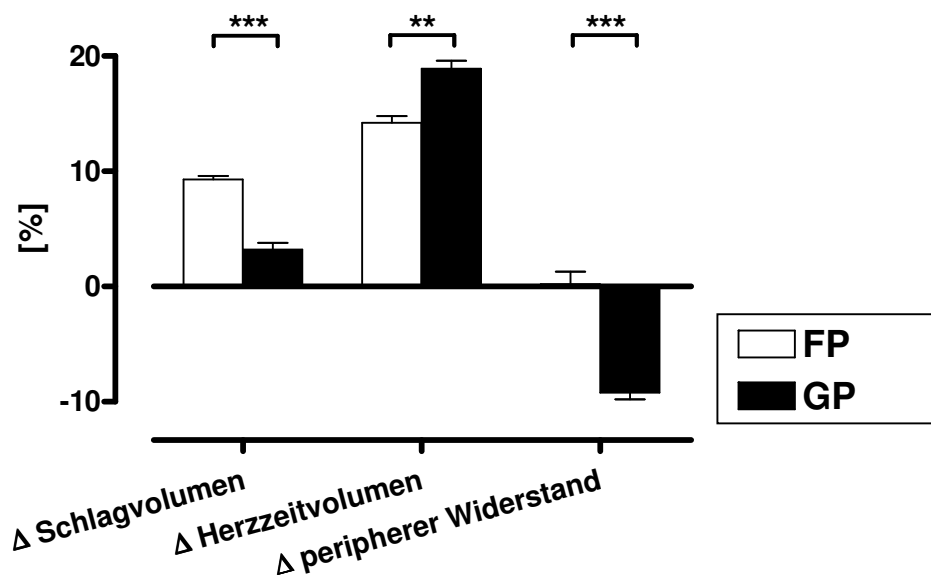


Abbildung 11: Änderungen von Schlagvolumen, Herzzeitvolumen und totalem peripheren Widerstand im Liegen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verglichen mit Placebo während der Follikelphase (FP, weiße Balken) und während der Gelbkörperphase (GP, schwarze Balken). ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

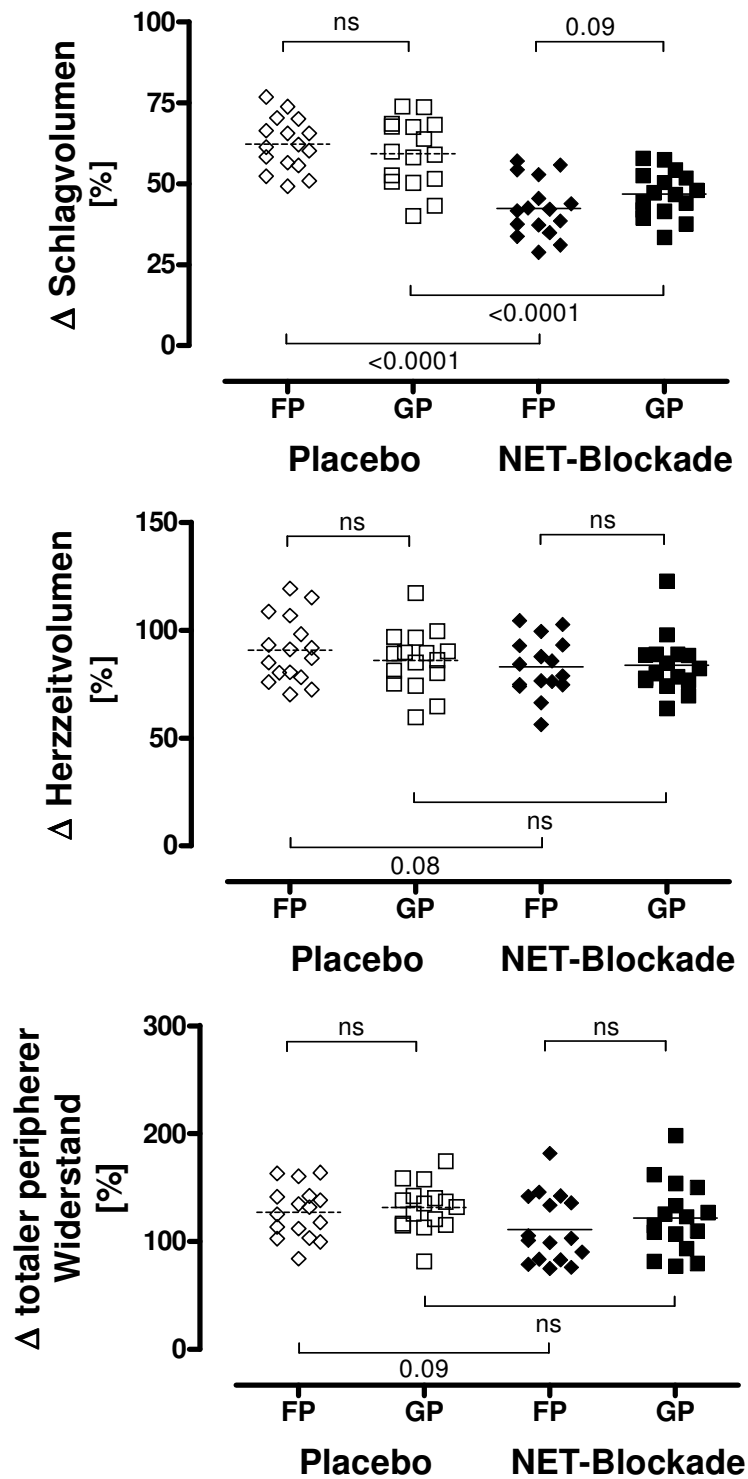


Abbildung 12: Änderung von Schlagvolumen (oben), Herzzeitvolumen (Mitte) und totalem peripherem Widerstand (unten) am Ende der Kipptischuntersuchung im Vergleich zum Liegen unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NET-Blockade) in der Follikelphase (FP) und in der Gelbkörperphase (GP).

4.4 Autonome Funktionstests

4.4.1 Valsalva-Manöver

Unter Placebo ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden Phasen des Menstrualzyklus, bis auf den stärkeren Anstieg des diastolischen Blutdruck in Phase IIb des Valsalva-Manövers in der Gelbkörperphase (Δ dia: 23 ± 3 mmHg $p < 0.05$ im Vergleich zu 18 ± 3 mmHg in der Follikelphase). Die Änderung der Herzfrequenz im Verlauf des Valsalva-Manövers sowie die Valsalva-Ratio unter Placebo waren dagegen in beiden Zyklusphasen gleich (Tabelle 4).

Im Vergleich zu Placebo kam es unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in beiden Zyklusphasen zu einem deutlich stärkerem Abfall des Blutdruckes in den Phasen IIa und IIb, als auch zu einem niedrigerem Anstieg des Blutdrucks in Phase IV. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung war der Abfall des systolischen Blutdruckes während Phase IIa und IIb des Valsalva-Manövers in der Gelbkörperphase stärker als in der Follikelphase ($p < 0.05$). Dagegen hatte die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung keinen Einfluss auf die Valsalva-Ratio, weder im Vergleich zur Untersuchung unter Placebo, noch zwischen den beiden Zyklusphasen (Tabelle 4).

4.4.2 Hand-Grip Test und Cold-Pressor Test

Unter Placebo stieg der systolische Blutdruck während des Hand-Grip Tests in der Follikelphase stärker an als in der Gelbkörperphase ($p < 0.05$). Der Anstieg des diastolischen Blutdruckes sowie der Herzfrequenz war dagegen in beiden Zyklusphasen gleich. Die Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz während des Cold-Pressor Tests unter Placebo waren in Follikelphase und Gelbkörperphase identisch (Tabelle 4).

Im Vergleich zu Placebo war der Blutdruckanstieg sowohl während des Hand-Grip Tests, als auch in Verlauf des Cold-Pressor Tests unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung deutlich reduziert. Ein Unterschied bezüglich der Zyklusphase konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Änderung des systolischen Blutdruckes (Δ SBD) und der Herzfrequenz (Δ HF) während Hand-Grip Tests, Cold-Pressor Test und Valsalva-Manöver unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NET-Blockade) während der Follikelphase (FP) und während der Gelbkörperphase (GP), *= $p < 0.05$. †= $p < 0.01$, ‡= $p < 0.001$, ns = nicht signifikant.

			Placebo			NET-Blockade		
Test	Parameter	Einheit	FP		GP	FP		GP
			Γ	P	Υ	Γ	P	Υ
Hand-Grip	Δ SBD	[mmHg]	29 \pm 3	0.04*	25 \pm 3	13 \pm 2 [‡]	ns	14 \pm 3 [†]
	Δ HF	[1/min]	23 \pm 2	0.07	20 \pm 2	27 \pm 3	ns	25 \pm 3
Cold-Pressor	Δ SBD	[mmHg]	15 \pm 3	ns	14 \pm 2	5 \pm 1 [†]	ns	5 \pm 2*
	Δ HF	[1/min]	4 \pm 2	ns	4 \pm 2	6 \pm 1	0.009 [†]	10 \pm 1 [†]
Valsalva-Manöver	Δ SBD IIa	[mmHg]	-9 \pm 5	ns	-12 \pm 5	-41 \pm 7 [‡]	0.04*	-53 \pm 7 [‡]
	Δ SBD IIb	[mmHg]	0 \pm 5	ns	5 \pm 5	-41 \pm 7 [‡]	0.04*	-54 \pm 7 [‡]
	Δ SBD IV	[mmHg]	19 \pm 3	ns	25 \pm 4	1 \pm 5 [†]	0.05	10 \pm 4*
	Valsalva Ratio			2.1 \pm 0.1	ns	2.1 \pm 0.1	2.1 \pm 0.1	0.08

4.5 Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität

Im Liegen bestanden in den bestimmten Parametern der Herzfrequenzvariabilität unter Placebo keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zyklusphasen. Während der Kipptischuntersuchung war in der Follikelphase der lf/hf_RRi- Quotient höher als in der Gelbkörperphase ($p < 0.05$). Ansonsten bestanden unter Placebo keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Phasen. Unabhängig von der Zyklusphase war die Herzfrequenzvariabilität in liegender Position unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung niedriger als unter Placebo, und zwar sowohl im hochfrequenten Bereich (hf_RRi), als auch im niedrigfrequenten Bereich (lf_RRi). Während der Kipptischuntersuchung verringerte die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung die Herzfrequenzvariabilität gegenüber Placebo gleichermaßen in beiden Zyklusphasen (Tabelle 5).

Im Liegen bestand unter Placebo kein Unterschied in der Blutdruckvariabilität zwischen den beiden Zyklusphasen. Während der Kipptischuntersuchung war die systolische Blutdruckvariabilität unter Placebo im niedrigfrequenten Bereich (lf_SBD) in der Follikelphase niedriger als in der Gelbkörperphase ($p < 0.05$). Die systolische Blutdruckvariabilität im niedrigfrequenten Bereich (lf_SBD) war unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Liegen in der Follikelphase signifikant niedriger als unter Placebo, in der Gelbkörperphase ergab sich dagegen kein Unterschied. Während der Kipptischuntersuchung waren die niedrigfrequenten systolischen Blutdruckoszillationen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung unabhängig von der Zyklusphase deutlich niedriger als unter Placebo (Tabelle 5).

Die Baroreflexsensitivität im Liegen war unter Placebo in beiden Zyklusphasen gleich. Während der Kipptischuntersuchung nahm die Baroreflexsensitivität unter Placebo in beiden Zyklusphasen gleichermaßen ab (Tabelle 5). Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung hatte keinen Einfluss auf die Baroreflexsensitivität im Liegen. Während der Kipptischuntersuchung war die Abnahme der Baroreflexsensitivität unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung deutlich stärker als unter Placebo (Tabelle 5). Ein Unterschied zwischen den beiden Zyklusphasen bestand jedoch nicht.

Tabelle 5: Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität im Liegen und während der Kipptischuntersuchung (stehend) unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NET-Blockade) während der Follikelphase (FP) und während der Gelbkörperphase (GP). (rmssd= Quadratwurzel der Mittelwerte der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (RRi), pnn50= Anzahl der RRi, die mehr als 50 ms auseinander liegen, geteilt durch die Anzahl der RRi, hf_RRi= Spektrale Power der RRi im hochfrequenten Bereich (0.15–0.4 Hz), lf_RRi= Spektrale Power der RRi im niedrigfrequenten Bereich (0.04–0.15 Hz), lf/hf_RRi= Quotient aus lf_RRi und hf_RRi, lf_SBD= Spektrale Power des systolischen Blutdruckes (SBD) im niedrigfrequenten Bereich, BRS+= Baroreflexsensitivität für ansteigende Blutdrucksequenzen. *=p<0.05, †=p<0.01, ‡=p<0.001 Placebo vs. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung; §=p<0.05, ¶=p<0.01, ¶¶=p<0.001 Liegen vs. Kipptischuntersuchung; ns= nicht signifikant.

		Placebo			NET-Blockade		
Parameter	Einheit	FP		GP	FP		GP
		Γ	P	γ	Γ	P	γ
Liegend							
Rmssd	[msec]	86±17	ns	75±11	51±5*	ns	54±9 [†]
pnn50	[%]	35±6	ns	35±6	27±5*	ns	22±4 [†]
lf_RRi	[msec ²]	2780±1000	0.08	1990±600	790±160 [†]	ns	1060±250*
hf_RRi	[msec ²]	2360±790	ns	1580±520	640±140 [†]	ns	990±330*
lf/hf_RRi		1.7±0.3	ns	1.9±0.4	1.8±0.3	ns	1.4±0.2
lf_SBD	[mmHg ²]	8.5±1.4	ns	7.1±1.6	3.3±0.7 [†]	ns	12.1±8.2
BRS+	[msec/mmHg]	32±6	ns	29±4	29±2	ns	27±3

	Stehend						
rmssd	[msec]	16±3 [¶]	0.08	21±4 [¶]	5±2 ^{†¶}	ns	9±3 [¶]
pnn50	[%]	2±1 [¶]	ns	2±0 [¶]	0±0 ^{†¶}	ns	1±0 ^{†¶}
lf_RRi	[msec ²]	820±230 [¶]	ns	960±170 [§]	40±10 ^{‡¶}	ns	250±180 ^{†§}
hf_RRi	[msec ²]	150±80 [¶]	ns	240±100 [¶]	20±10 ^{†¶}	ns	70±50 ^{*¶}
lf/hf_RRi		11.6±1.6 [¶]	0.03*	9.1±1.7 [¶]	13.7±3.6 [¶]	ns	8.9±1.7 [§]
lf_SBD	[mmHg ²]	31.9±4.0	0.04*	41.7±6.4	13.8±3.0 [†]	0.08	20.5±3.7*
BRS+	[msec/mmHg]	5.1±0.6 [¶]	ns	5.3±0.9 [¶]	0.9±0.2 ^{‡¶}	ns	1.8±0.8 ^{†¶}

4.6 Phenylephrin-Sensitivität

Unter Placebo wurden in der Follikelphase 46±9 µg Phenylephrin und in der Gelbkörperphase 49±12 µg Phenylephrin benötigt, um einen akuten Anstieg des systolischen Blutdruckes von 15 mmHg zu erreichen (ns, Abbildung 13). Um einen kumulativen systolischen Blutdruckanstieg (Fläche unter der Kurve) von 1000 mmHg innerhalb von 120 Sekunden zu erreichen, wurden unter Placebo 97±14µg (Follikelphase) bzw. 96±16µg Phenylephrin (Gelbkörperphase) benötigt (ns).

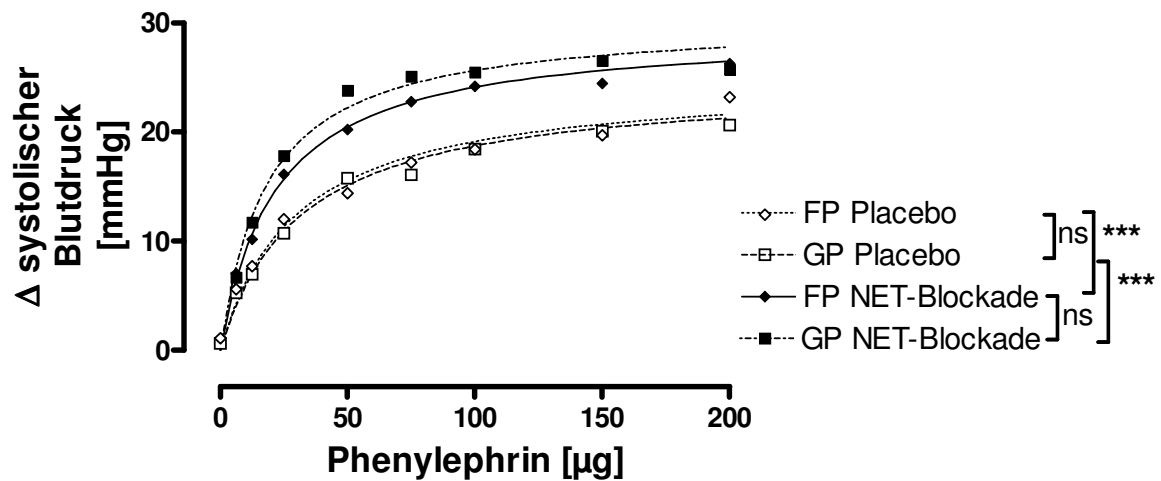


Abbildung 13: Dosis-Wirkungskurven des akuten Anstiegs des systolischen Blutdrucks nach i.v. Bolusgabe von Phenylephrin unter Placebo (weiße Symbole) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NET-Blockade, schwarze Symbole) während der Follikelphase (FP, Rhomben) und während der Gelbkörperphase (GP, Quadrate).

Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung führte unabhängig von der Zyklusphase zur Erhöhung der Sensitivität gegenüber der blutdrucksteigernden Wirkung von Phenylephrin. Abbildung 14 zeigt ein individuelles Beispiel.

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung wurde der gleiche akute Blutdruckanstieg von 15 mmHg in der Follikelphase mit $23 \pm 5 \mu\text{g}$ und in der Gelbkörperphase mit $18 \pm 4 \mu\text{g}$ Phenylephrin erreicht ($p < 0.01$ vs. Placebo für beide Zyklusphasen, Abbildung 13). Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung reichten bereits $21 \pm 5 \mu\text{g}$ in der Follikelphase bzw. $19 \pm 3 \mu\text{g}$ in der Gelbkörperphase aus, um einen identischen kumulativen systolischen Blutdruckanstieg (Fläche unter der Kurve) von 1000 mmHg innerhalb von 120 Sekunden zu erreichen ($p < 0.001$ vs. Placebo für beide Zyklusphasen).

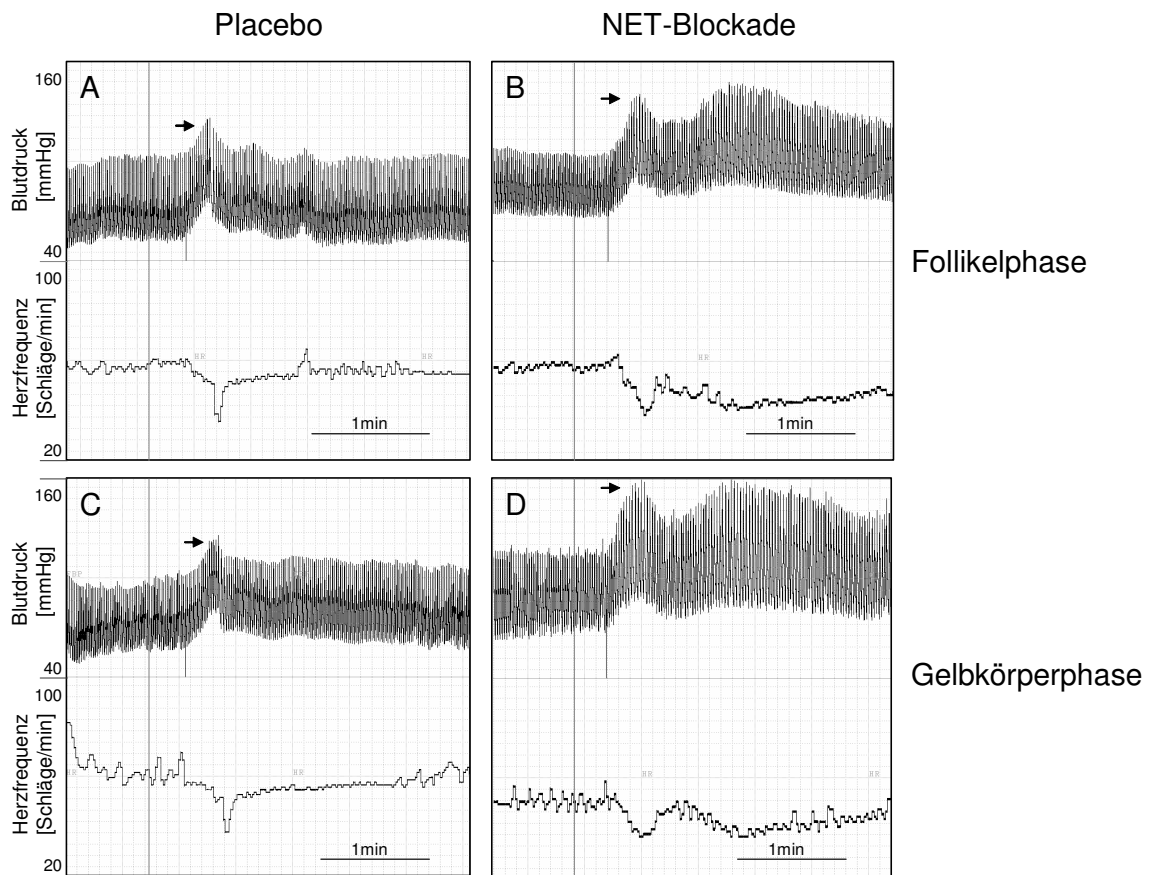


Abbildung 14: Repräsentatives Beispiel der Änderungen des Blutdrucks (obere Kurven) und der Herzfrequenz (untere Kurven) nach Bolusgabe von 75 µg Phenylephrin (durchgehende senkrechte Markierung) unter Placebo (Felder A und C) und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (B und D) während der Follikelphase (A und B) und während der Gelbkörperphase (C und D) bei einer Probandin (Nr. 9). Der Blutdruckanstieg beginnt ca. 20 Sekunden (senkrechte Markierung) und erreicht seinen Gipfel 30-35 Sekunden (Pfeil) nach Bolusgabe von Phenylephrin.

4.7 Plasmakatecholamine

Tabelle 6: Venöse Katecholamin-Plasmakonzentrationen im Liegen und am Ende der Kipptischuntersuchung (stehend) unter Placebo und unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NET-Blockade) während der Follikelphase (FP) und während der Gelbkörperphase (GP). DHPG = Dihydroxyphenylglykol, DOPA = Dihydroxyphenylalanin, DOPAC = Dihydroxyphenylazetat, NA = Noradrenalin. *= $p < 0.05$, †= $p < 0.01$, ‡= $p < 0.001$ Placebo vs. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung; §= $p < 0.05$, ‖= $p < 0.01$, ¶= $p < 0.001$ Liegen vs. Kipptischuntersuchung; ns= nicht signifikant.

Parameter	Einheit	Placebo				NET-Blockade		
		FP		GP		FP		GP
		Γ	P	γ		Γ	P	γ
liegend								
Adrenalin	[pmol/ml]	0.09±0.03	ns	0.08±0.02		0.08±0.01	ns	0.06±0.01
Noradrenalin	[pmol/ml]	1.0±0.1	ns	1.1±0.1		1.0±0.1	ns	1.0±0.1
DHPG	[pmol/ml]	5.2±0.2	ns	5.8±0.5		3.8±0.3‡	ns	3.8±0.2‡
DHPG/NA		5.9±0.5	ns	5.7±0.5		4.2±0.3*	ns	4.0±0.3†
DOPA	[pmol/ml]	8.8±0.5	ns	8.5±0.4		8.5±0.6	ns	7.8±0.5*
Dopamin	[pmol/ml]	0.22±0.16	ns	0.08±0.03		0.12±0.03	0.08	0.04±0.01
DOPAC	[pmol/ml]	9.5±1.3	ns	8.8±0.6		11.1±1.5	0.03*	8.2±1.3*
stehend								
Adrenalin	[pmol/ml]	0.25±0.04¶	ns	0.30±0.06¶		0.16±0.03‖	0.03*	0.23±0.05¶
Noradrenalin	[pmol/ml]	1.8±0.1¶	ns	1.9±0.1¶		1.9±0.2‖	0.003†	2.7±0.3*¶
DHPG	[pmol/ml]	6.4±0.4¶	0.07	6.9±0.4‖		4.0±0.2‡	ns	4.0±0.2‡§
DHPG/NA		3.9±0.4¶	ns	4.1±0.5§		2.3±0.2†¶	0.005†	1.6±0.2‡¶
DOPA	[pmol/ml]	8.1±0.5§	0.03*	7.4±0.3¶		8.4±0.5	ns	7.8±0.6
Dopamin	[pmol/ml]	0.09±0.05	ns	0.10±0.04		0.12±0.04	ns	0.10±0.02‖
DOPAC	[pmol/ml]	8.7±1.0§	ns	8.0±0.6‖		9.8±1.4	ns	8.0±1.6

Unter Placebo waren die venösen Plasmakonzentrationen der Katecholamine im Liegen in beiden Zyklusphasen gleich. Infolge der Kipptischuntersuchung stiegen die Konzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin und Dihydroxyphenylglykol (DHPG) an, während die Konzentration von Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und Dihydroxyphenylazetat (DOPAC), sowie das DHPG/Noradrenalin-Ratio (DHGP/NA) abnahmen (Tabelle 6). Die Konzentration von DHPG im Stehen war während der Gelbkörperphase tendenziell höher als während der Follikelphase ($p=0.07$). Die DHPG/NA-Ratio war unter Placebo in beiden Zyklusphasen gleich, sowohl im Liegen, als auch am Ende der Kipptischuntersuchung. Die Konzentration von DOPA nahm in der Gelbkörperphase im Stehen stärker ab als in der Follikelphase ($p<0.05$).

Die pharmakologische Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme führte im Liegen unabhängig von der Zyklusphase zur Verringerung der Plasmakonzentration von DHPG und somit auch zur Verminderung der DHPG/NA-Ratio. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung in liegender Position veränderte sich phasenspezifisch die Konzentration von DOPAC, die in der Gelbkörperphase signifikant niedriger war als in Follikelphase ($p<0.05$, Tabelle 6). Am Ende der Kipptischuntersuchung waren die DHPG-Konzentrationen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung unabhängig von der Zyklusphase niedriger als unter Placebo. Dagegen war die Noradrenalin-Konzentration im Stehen in der Gelbkörperphase signifikant höher als in der Follikelphase ($p<0.01$) und höher im Vergleich zu Placebo ($p<0.05$). Somit war die DHPG/NA-Ratio im Stehen unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung niedriger als unter Placebo und in der Gelbkörperphase niedriger als in der Follikelphase ($p<0.01$). Ferner verringerte die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung den Anstieg der Adrenalin-Konzentration im Stehen in der Follikelphase stärker als in der Gelbkörperphase ($p<0.05$).

5 Diskussion

In dieser Studie sollte mittels einer Kombination pharmakologischer und physiologischer Methoden untersucht werden, wie weibliche Geschlechtshormone die Funktion des Noradrenalin-Transporters regulieren. Dafür führten wir eine randomisierte, placebo-kontrollierte und doppelt-blinde Cross-Over Studie an gesunden Probandinnen mit regelmäßigem Menstrualzyklus durch. Es erfolgte keine Gabe exogener Hormone⁴⁵, sondern wir untersuchten die Probandinnen zu bestimmten Zeitpunkten während des Menstrualzyklus, nämlich der frühen Follikelphase und der mittleren Gelbkörperphase. Dabei machten wir uns die physiologischen Konzentrationsänderungen der weiblichen Sexualhormone während des Menstrualzyklus zunutze, aufgrund derer die Konzentrationen von Estradiol und Progesteron in der frühen Follikelphase niedrig, in der mittleren Gelbkörperphase dagegen hoch sind.

5.1 Zyklusphasen und Hämodynamik unter Placebo

Eine Vielzahl von Studien weist darauf hin, dass Sexualhormone an der kardiovaskulären Regulation sowohl unter physiologischen, als auch unter pathophysiologischen Bedingungen beteiligt sind. Wir kombinierten physiologische, pharmakologische und biochemische Verfahren, um den Einfluss der Zyklusphasen auf die kardiovaskuläre Regulation zu erfassen. Dabei stellte sich zunächst die Frage ob bereits unter Placebo Änderungen des Kreislaufregulation während des Menstrualzyklus auftreten.

Blutdruck und Herzfrequenz im Liegen. Unter Placebo waren sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz im Liegen während beider Zyklusphasen identisch. Ältere Untersuchungen lieferten diesbezüglich widersprüchliche Daten. Während bei einigen Studien während der Follikelphase in Ruhe ein höherer Blutdruck^{54, 55} sowie eine niedrigere Herzfrequenz⁵⁵ als in der Gelbkörperphase beobachtet wurde, konnte dieser Befund in anderen Studien nicht nachgewiesen werden^{45, 56-59}.

Kipptischuntersuchung. Prämenopausale Frauen haben eine niedrigere orthostatische Toleranz als Männer oder ältere Frauen, d.h. es kommt bei prämenopausalen Frauen während der Kipptischuntersuchung häufiger und früher zu einer Kreislaufdysregulation im Sinne einer neurokardiogenen (Prä-)Synkope⁶⁰. Frauen, die an dem Posturalen Orthostatischen Syndrom(POTS) leiden oder Frauen mit rezidivierenden neurokardiogenen Synkopen berichten über ein stärkeres Auftreten der Symptome während bestimmter Zyklusphasen. Bislang wurden nur zwei Studien durchgeführt, in denen die Kipptischuntersuchung bei jungen gesunden Frauen in Abhängigkeit von der Zyklusphase untersucht wurde^{56, 58}. In beiden Studien wurden keine Unterschiede in Blutdruck- und Herzfrequenzänderung zwischen den Zyklusphasen festgestellt. Damit übereinstimmend, fanden wir keine zyklusphasenabhängigen

Unterschiede hinsichtlich des Blutdrucks und der Herzfrequenz während der Kipptischuntersuchung unter Placebo.

Autonome Funktionstests. Cold-Pressor Test und Hand-Grip Test bewirken einen Blutdruckanstieg. Diese Reaktion beruht auf einer zentral-sympathisch vermittelte Erhöhung der Vasokonstriktion peripherer Widerstandsgefäße. Während des Cold-Pressor Tests unter Placebo stiegen Blutdruck und Herzfrequenz wie erwartet an. Dabei bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Zyklusphasen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen einer älteren Studie, bei der der diastolische Blutdruck während des Cold-Pressor Tests in der Follikelphase geringer anstieg als in der Gelbkörperphase⁶¹. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten darauf beruhen, dass die phasenspezifischen Tage- die Follikelphase betreffend- unterschiedlich zu unserer Studie festgelegt wurden. Andererseits hatte die ältere Studie eine höhere Probandinnenanzahl.

Bei dem Hand-Grip Test fanden wir einen stärkeren Anstieg nur des systolischen Blutdruckes in der Follikelphase im Vergleich zu der Gelbkörperphase. Nach unseren Erkenntnissen wurde bislang nur eine Studie, in der der Hand-Grip Test bei Frauen in der Follikelphase und der Gelbkörperphase untersucht wurde, absolviert⁵⁷. Minson et al. führten einen rhythmischen ischämischen Hand-Grip Test bei neun Probandinnen durch und fanden dabei keine Unterschiede hinsichtlich der Kreislaufregulation während beider Zyklusphasen. Bei dem rhythmischen ischämischen Hand-Grip Test wurde der Einfluss von pressorischen Stimuli auf die Hämodynamik anders, als bei dem von uns durchgeführten isometrischen Hand-Grip Test ermittelt. Genau genommen, mussten die Probandinnen einen Gummiball, der mit einem Manometer verbunden ist, mit 30 Kontraktionen pro Minute bis zu Erschöpfung zusammendrücken. Danach folgte eine Minute Ischämie und erst dann wurde die Messung der Kreislaufparameter ermittelt. Die diskrepanten Ergebnisse könnte man einerseits durch Unterschiede beim Ablauf des Tests, andererseits mit der geringen Fallzahl der früheren Studie erklären.

Die raschen Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz während des Valsalva-Manövers liefern bei insgesamt geringerer benötigter Untersuchungszeit wertvolle Hinweise auf die Integrität des sympathischen und parasympathischen Nervensystems⁶². Dabei werden afferente autonome Rezeptoren, zentrale autonome Interaktionen sowie efferente sympathische und parasympathische Regulationsmechanismen hinzugezogen⁶³. Der Test erlaubt eine Aussage über die Anpassungsfähigkeit des Kreislaufsystems auf akute Blutdruckschwankungen. Unter Placebo bestanden keine Unterschiede zwischen beiden Zyklusphasen hinsichtlich der Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz während des Valsalva-Manövers.

Pharmakologischer Test. In einer früheren Studie wurde gezeigt, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine reduzierte periphere Vasokonstriktion auf systemische Gabe von α_1 -Agonisten (Phenylephrin, überwiegend periphere Wirkung) und α_2 -Agonisten (Clonidin, überwiegend zentrale Wirkung) aufweisen⁶⁴. In einer weiteren Studie untersuchten Freedman et al., ob die periphere Vasokonstriktion sich bei intraarterieller Gabe von Phenylephrininfusionen in Abhängigkeit von der Zyklusphase bei jungen Frauen ändert⁶⁵. Dabei fanden die Forscher heraus, dass die α_1 -adrenerge Vasokonstriktion in der Gelbkörperphase stärker ausgeprägt war, als in der Follikelphase. In unserer Studie verwendeten wir auch Phenylephrin um die Sensitivität der α_1 -Rezeptoren zu testen. Dies geschah durch Gabe ansteigender Phenylephrin-Boli und Messung des resultierenden Blutdruckanstieges. Wir konnten keine Unterschiede im sofortigen Anstieg des systolischen Blutdruckes (erste systolische Blutdruckgipfel ca. 20 sec nach Bolusgabe), sowie im protrahierten systolischen Blutdruckanstieg (über ein zeitliches Intervall von zwei Minuten) zwischen beiden Zyklusphasen feststellen. Die diskrepanten Ergebnisse könnten u.a. durch die unterschiedliche Art der Applikation des Phenylephrins erklärbar sein.

Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität. In unserer Studie bestimmten wir Baroreflexsensitivität, Blutdruckvariabilität und Herzfrequenzvariabilität im Liegen und während der Kipptischuntersuchung. Unter Placebo fanden wir keine Unterschiede zwischen beiden Zyklusphasen betreffend die Änderungen der Baroreflexsensitivität, Blutdruckvariabilität und Herzfrequenzvariabilität im Liegen. Ebenso bestanden keine Unterschiede in der Baroreflexsensitivität während der Kipptischuntersuchung zwischen der Follikelphase und der Gelbkörperphase. Ältere Daten anderer Studien sind hierzu nicht einheitlich. In mehreren Studien konnten keine Unterschiede in der kardiovagalen Baroreflexsensitivität festgestellt werden^{56, 57, 66, 67}. Im Gegensatz dazu steht eine Studie, bei der eine höhere Baroreflexsensitivität in der Follikelphase als in der Gelbkörperphase zumindest unter Nitroprussid-Natrium festgestellt wurde⁵⁹. Andererseits bestanden bei dieser Studie keine Unterschiede zwischen beiden Zyklusphasen weder bei der spontanen Baroreflexsensitivität, noch unter Phenylephrin-Gabe. Auch Minson et al. führten Untersuchungen mit der Frage nach zyklusabhängiger sympathischer und kardiovagaler Baroreflexsensitivität durch. Dazu maßen sie die sympathische Baroreflexsensitivität nach intravenöser Gabe von Nitroprussid bzw. Phenylephrin, indem sie das Gefälle zwischen der mikroneurographisch gemessenen sympathischen Nervenaktivität der Gefäßmuskulatur (muscle sympathetic nerve activity, MSNA) und des diastolischen Blutdruckes bestimmten. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis einer erhöhten sympathischen Baroreflexsensitivität in der Gelbkörperphase, fanden aber außerdem heraus, dass die kardiovagale Baroreflexsensitivität

nicht durch den Menstruationszyklus beeinflusst wird. Als ursächlich für die Unterschiede in der sympathischen und kardiovagalen Baroreflexsensitivität wurde diskutiert, dass die kardiovagale Baroreflexsensitivität sowohl sympathisch, als auch parasympathisch beeinflusst wird, wohingegen die MSNA lediglich den sympathischen Vasokonstriktorentonus widerspiegelt.

Hinsichtlich der Blutdruckvariabilität fanden wir unter Placebo lediglich im Stehen einen höheren Anteil der niedrigfrequenten Oszillationen (lf_SBD) in der Gelbkörperphase als in der Follikelphase. Blutdruckwellen im niedrigfrequenten Bereich, sogenannte „Mayer Wellen“ gelten als indirektes Maß für den sympathischen Vasokonstriktorentonus^{68, 69}. Dies kann auf einen erhöhten sympathischen Gefäßtonus in der Gelbkörperphase hinweisen.

Bei der Herzfrequenzvariabilität fanden wir unter Placebo nur während des Stehens einen höheren lf/hf_RRi-Quotient in der Follikelphase als in der Gelbkörperphase. Der lf/hf_RRi-Quotient kann mit Einschränkungen⁷⁰ als Maß für das Gleichgewicht zwischen sympathischen und parasympathischen Einflüssen auf das Herz angesehen werden⁴⁸. Die Ergebnisse anderer Studien betreffend das Verhalten von der Herzfrequenzvariabilität während des Menstrualzyklus der Frau sind bislang sehr widersprüchlich^{67, 71-74}. Dies kann daran liegen, dass sowohl unterschiedliche Methoden zur Messung der Herzfrequenzvariabilität angewandt wurden, als auch die Zyklusphasen und die Probandinnenzahl nicht einheitlich festgelegt wurden.

Plasmakatecholamine. Während des Kipptischversuches kam es unter Placebo erwartungsgemäß zu einem Anstieg der Noradrenalin-Plasmakonzentration und einem Abfall der Dihydroxyphenylglykol/Noradrenalin-Ratio (DHPG/NA-Ratio). Dabei konnten wir in Übereinstimmung mit einer früheren Studie⁴⁵ keine Unterschiede zwischen den Zyklusphasen feststellen. Wir fanden auch im Liegen keine Unterschiede zwischen den beiden Zyklusphasen. Die Ergebnisse früherer Studien sind hierzu unterschiedlich. So weisen manche Studien auf eine höhere Noradrenalin-Konzentration in Ruhe während der Gelbkörperphase hin^{56, 57}, andere dagegen konnten keine Unterschiede zwischen den Phasen feststellen^{54, 65}. Die Diskrepanzen können sowohl durch unterschiedlich festgelegte Zyklusphasen, möglicherweise nicht ausreichend lange Ruhephasen vor den Blutabnahmen oder auch durch Unterschiede bei den Messmethoden erklärt werden.

Zusammenfassend kann bei sehr inhomogener Datenlage geschlossen werden, dass die zyklusbedingten Hormonschwankungen eine eher geringe und inkonsistente Wirkung auf die Hämodynamik haben.

5.2 Zyklusphasen und Hämodynamik unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung

Wir manipulierten die Funktion des Noradrenalin-Transporters akut durch selektive pharmakologische Blockierung mit Reboxetin. Reboxetin ist - im Gegensatz zu älteren Substanzen (wie z.B. Desipramin, ein trizyklisches Antidepressivum) - ein hochselektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und bindet nicht an muskarinerge, cholinerge Rezeptoren oder Adrenorezeptoren³². Dank dieser Eigenschaften ist Reboxetin ein nützliches pharmakologisches Werkzeug, um die Regulation des Noradrenalin-Transporters zu studieren.

Die Konzentrationen von Reboxetin im Plasma waren identisch während der Follikel- und der Gelbkörperphase. Umgekehrt waren auch die Konzentrationen der weiblichen Geschlechtshormone unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung nicht von denen unter Placebo unterschiedlich. Das legt den Schluss nahe, dass Unterschiede hinsichtlich der Reaktion auf Reboxetin zwischen den Zyklusphasen nicht durch hormonelle Einflüsse auf ein Wirkstoffniveau oder umgekehrt erklärt werden können. Die deutliche Reduktion der DHPG/NA-Ratio in beiden Zyklusphase legt nahe, dass eine suffiziente Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung erreicht wurde^{75,76}.

In einer früheren Studie zeigten Männer einen stärkeren Blutdruckanstieg unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung als Frauen³⁰. Der Blutdruckanstieg wurde dabei durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen bedingt. Es wurde kein entscheidender, geschlechtlich bedingter Unterschied hinsichtlich der Wirkung von Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung auf die Regulierung des systemischen vaskulären Widerstandes beobachtet. Wären all diese Unterschiede durch weibliche Geschlechtshormone erklärbar, sollten sie sich während des Menstrualzyklus widerspiegeln. Während der frühen Follikelphase, wenn das Geschlechtshormon-Niveau niedrig ist, sollte die Empfindlichkeit des Noradrenalin-Transporters für eine Blockade mit Reboxetin abgeschwächt sein. Während der Gelbkörperphase hingegen sollte die typisch "weibliche" Reaktion auf die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verstärkt sein. Die nur geringen Veränderungen der Kreislaufregulation während des Menstrualzyklus unter Placebo vereinfacht die Interpretation der Befunde unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung.

Blutdruck und Herzfrequenz im Liegen. Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bewirkte bei unseren Probandinnen einen Anstieg des Blutdrucks, der in der Follikelphase signifikant stärker ausgeprägt war als in der Gelbkörperphase. Die Zunahme des Herzzeitvolumens in der Gelbkörperphase durch eine besonders ausgeprägte Zunahme der Ruheherzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung wurde dabei durch eine Reduktion des systemischen vaskulären Widerstands kompensiert. Die ausgeprägte Zunahme der Herzfrequenz und des

Herzminutenvolumens in der Gelbkörperphase könnte durch eine verstärkte periphere Wirkung der Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung erklärt werden. Die gleichzeitige Reduktion des vaskulären Widerstandes könnte auf einer zentralern sympatholytischen Wirkung der Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung oder einer baroreflexvermittelten Reduktion des Gefäßtonus beruhen⁷⁷.

Kipptischuntersuchung. Nur wenige Studien - und davon nur eine, bei der Frauen untersucht wurden³⁰ - haben sich mit den hämodynamischen Parametern unter Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung während der Kipptischuntersuchung beschäftigt⁷⁸⁻⁸⁰. Die vorliegende Arbeit ist die Erste, die die Hämodynamik während der Kipptischuntersuchung in Abhängigkeit von der Zyklusphase unter Reboxetin prüft. In allen vorherigen Studien führte die Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung zu stärkeren hämodynamischen Änderungen während der Kipptischuntersuchung als im Liegen. Auch in unserer Studie führte die Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung zu einem deutlich stärkeren Abfall des Blutdrucks, der in der Gelbkörperphase weniger ausgeprägt war. Außerdem stieg die Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung deutlich an, tendenziell weniger stark in der Gelbkörperphase. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die Beobachtungen früherer Arbeiten^{30, 79, 81, 82}: Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen kardialen und vaskulären Anpassungen während der Kipptischuntersuchung. Wenn man annehmen würde, dass die Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung ausschließlich peripherer Natur wäre, so würde man einen Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz sowohl im Liegen, als auch in zunehmendem Maß während der Kipptischuntersuchung erwarten. Dies wäre durch eine höhere sympathische Aktivität, einer dadurch resultierenden konsekutiven Erhöhung der Noradrenalin-Freisetzung und einem vermehrten Übertritt von Noradrenalin aus der Synapse in das venöse Abflusssystem (Spillover) verbunden. Im Gegensatz dazu kommt es aber während der Kipptischuntersuchung zu einem Blutdruckabfall, der nicht durch einen alleinigen peripheren Mechanismus der Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung erklärt werden kann. Diese Beobachtung wird noch deutlicher, wenn man bedenkt, dass die kurzzeitige Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung die Aktivität peripherer sympathischer Nerven sogar vermindert^{77, 83-85}. Eine mögliche Ursache hierfür ist wahrscheinlich ein zentraler Mechanismus⁸⁵, bei dem die Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung durch die Aktivierung zentraler postsynaptischer α_2 -Adrenorezeptoren (Clonidin-ähnlicher Effekt) im Gehirn geschieht^{77, 83, 86}. Einen direkten Hinweis auf die zentral sympatholytische Wirkung einer akuten Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmung liefern die Ergebnisse früherer Studien, bei denen die sympathische Nervenaktivität (MSNA) mittels Mikroneurographie direkt gemessen wurde. Dabei führte die

Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu einer deutlichen Reduktion der MSNA^{77, 83}. Anscheinend überwiegt unter Kipptischbedingungen - im Gegensatz zu Ruhebedingungen - der zentrale sympatholytische Mechanismus gegenüber den peripheren lokalen Mechanismen und verursacht eine erniedrigte systemische Gefäßkonstriktion. Dafür spricht auch, dass die übrigen hämodynamischen Parameter – also Herzzeitvolumen und Schlagvolumen – während der Kipptischuntersuchung zwischen den beiden Zyklusphasen nicht unterschiedlich waren.

Autonome Funktionstests. Beim Menschen ist die Inhibition des Noradrenalin-Transporters assoziiert mit reduzierter Nervenaktivität des Sympathikus^{77, 83} sowie mit einer erniedrigten Blutdruckreaktion auf Cold-Pressor Test und Hand-Grip Test⁷⁹. Im Verlauf des Cold-Pressor Tests und des Hand-Grip Tests in unserer Studie fiel der Blutdruckanstieg unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung, wie erwartet, deutlich niedriger aus, als unter Placebo. Dies könnte mit einem reduzierten Sympathikotonus oder dessen verminderten oder verzögerten Aktivierung zusammenhängen. Wir konnten jedoch keinen Unterschied zwischen beiden Phasen des Menstrualzyklus nachweisen. Diese Beobachtung spricht gegen eine größere Veränderung der zentralen Sympathikusregulation durch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung während des Menstrualzyklus.

Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung kam es während des Valsalva-Manövers zu einem signifikant deutlichen Abfall des Blutdrucks in Phase IIa und fehlendem Anstieg des Blutdruckes in Phase IIb im Vergleich zu Placebo. Diese Effekte der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung waren in der Gelbkörperphase stärker ausgeprägt als in der Follikelphase. Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse die Theorie, dass die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu einer verminderten Vasokonstriktion aufgrund einer geringeren zentralen Aktivierung des Sympathikus führen kann, wobei es gleichzeitig zu einer erhöhten sympathischen Erregung des Herzens kommt^{77, 85}. Anscheinend greifen diese Mechanismen stärker in der Gelbkörperphase an, die durch hohe Estradiol- und Progesteron- Spiegel gekennzeichnet ist. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung stieg der Blutdruck in Phase IV zwar über Ausgangswerte an, war aber in beiden Zyklusphasen signifikant niedriger als unter Placebo. Der verminderte Blutdruckanstieg in Phase IV bei deutlich ausgeprägterem Blutdruckabfall in Phase II liefert einen weiteren Hinweis auf einen verminderten sympathischen Gefäßtonus unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung hatte dagegen keinen Einfluss auf die Valsalva-Ratio, weder im Vergleich zur Untersuchung unter Placebo, noch zwischen den beiden Zyklusphasen.

Pharmakologischer Test. Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verstärkte die Sensitivität gegenüber der blutdrucksteigernden Wirkung von Phenylephrin verglichen mit Placebo. In Übereinstimmung mit früheren Studie konnten wir zeigen, dass die Reduktion der

Baroreflex- Blutdruckpufferung durch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu einer Überempfindlichkeit gegenüber der blutdrucksteigernden Wirkung von Phenylephrin beiträgt⁷⁷,⁷⁹. Dabei fanden wir jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Zyklusphasen.

Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität. Weder im Liegen noch während der Kipptischuntersuchung fanden wir Unterschiede zwischen beiden Zyklusphasen betreffend der Änderungen der spontanen Baroreflexsensitivität, Blutdruckvariabilität und Herzfrequenzvariabilität. Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung hatte keinen Einfluss auf die spontane Baroreflexsensitivität im Liegen. Während der Kipptischuntersuchung war die Abnahme der Baroreflexsensitivität unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung deutlich stärker als unter Placebo. Dies war auch in einer früheren Studie beobachtet worden⁷⁹. Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung führte zu einer deutlichen Reduktion der lf_RRi und hf_RRi sowohl in Liegen, als auch noch deutlicher während der Kipptischbedingungen. Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung reduzierte die niedrigfrequenten spontanen Blutdruckschwankungen (lf_SBD), die durch rhythmische Kontraktionen der peripheren Gefäßmuskulatur entstehen. Dies kann als weiterer Hinweis gewertet werden, dass die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung die zentrale sympathische Nervenaktivität zu den Blutgefäßen reduziert.

Plasmakatecholamine. Unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung waren die Noradrenalin-Plasmakonzentrationen in Ruhe in beiden Zyklusphasen gleich, allerdings kam es zu einem deutlichen Abfall der DHPG/NA-Ratio, als Bestätigung der stattgefundenen Inhibition des Noradrenalin-Transporters. Während der Kipptischuntersuchung kam es zu einem signifikant höheren Anstieg der Noradrenalin-Konzentration sowie einem daraus resultierendem deutlicheren Abfall der DHPG/NA-Ratio in der Gelbkörperphase. Vielleicht zeigt sich damit die Wirkung der Sexualhormone- die in der Gelbkörperphase hoch sind- während der Kipptischuntersuchung auf Noradrenalin-Transporter. Immerhin waren der Blutdruckabfall und der Herzfrequenzanstieg in der Gelbkörperphase unter Kipptischbedingungen weniger ausgeprägt als in der Follikel-Phase.

5.3 Diskussion der Methoden

In der vorliegenden Studie wurden nur die akuten hämodynamischen Effekte der pharmakologischen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung untersucht. Eine stabile Plasmakonzentration von dem in der Studie verwendeten Medikament (Reboxetin) würde erst bei einer kontinuierlichen Applikation zweimal am Tag über mindestens fünf Halbwertzeiten, entsprechend nach circa drei Tagen, eintreten. Die antidepressive Wirksamkeit von Reboxetin

entfaltet sich sogar erst nach einer längerfristigen kontinuierlichen Applikation von über 14 Tagen⁸⁷. Dennoch reichte die in unserer Studie verwendete Anwendungsdauer und Dosierung, um teilweise erhebliche hämodynamische Effekte zu erzielen. Aussagen über hämodynamische Effekte einer länger dauernden Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung können aus der vorliegenden Arbeit nicht getroffen werden. Adaptive Prozesse, wie z.B. die Änderung der Rezeptorempfindlichkeit und/oder der Rezeptorzahl, oder kompensatorische Mechanismen, wie z.B. die Reduktion des Plasmavolumens, könnten bei der länger dauernden Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zu andersartigen hämodynamischen Effekten führen.

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen haben wir in dieser Studie auf die Gabe von exogenen Geschlechtshormonen verzichtet. Dagegen wurden Frauen mit regelmäßigem Menstrualzyklus zu spezifischen Zeitpunkten (frühe Follikelphase, Tag 3-6 und mittlere Gelbkörperphase, Tag 21-23) untersucht. Die Phasen wurden anamnestisch erhoben, so dass wir hier ungenaue oder gar falsche Angaben nicht sicher ausschließen können. Die Konzentrationen von Estradiol und Progesteron wurden jedoch laborchemisch bestimmt und entsprachen den physiologischen Änderungen während der beiden Zyklusphasen. Aus praktischen Gründen war es unmöglich, Frauen mehr als viermal zu untersuchen. Wir können nicht ausschließen, dass einige der Veränderungen in keinerlei Bezug zu Estradiol oder Progesteron stehen. Außerdem können wir nicht zwischen Reaktionen auf Estradiol und Reaktionen auf Progesteron unterscheiden, da sich beide Hormone während der beiden untersuchten Zyklusphasen gleichsinnig verändern.

Der Blutdruckwerte am Oberarm wurden mittels eines automatischen oszillometrischen Monitors gemessen. Vorteil dieser Methode liegt im Ausschluss der untersucherabhängigen Differenzen durch automatische Blutdruckmessung. Um geringe Blutdruckunterschiede zwischen dem rechten und dem linken Arm zu umgehen, wurden die Blutdruckmessungen immer am selben Arm und mit derselben Manschette durchgeführt. Diese Methode ist gegenüber der genaueren, aber invasiven intra-arteriellen Blutdruckmessung evaluiert⁸⁸.

Die nicht-invasive, photoplethysmographische Fingerblutdruckmessung (Finapres) diene der Messung von schnellen Veränderungen des Blutdrucks. Mit dieser Methode kann der Blutdruck kontinuierlich, d.h. für jeden Herzschlag erfasst werden^{89, 90}. Der Nachteil dieser Methode liegt darin, dass die Absolutwerte von der Lage der Fingermessmanschette zur Herzhöhe sowie vom Tonus der Gefäße in Bereich des Sensors beeinflusst werden können⁹¹. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit die Absolutwerte des Fingerblutdrucks nur für Manöver verwendet, bei denen die relativ langsame, konventionelle Blutdruckmessung am

Oberarm versagt (z.B. während des Valsalva-Manövers, akute Blutdruckänderungen während der Kipptischuntersuchung). An allen Versuchstagen wurde darauf geachtet, dass die jeweils selbe Fingermessmanschette am selben Finger einer Probandin angelegt wurde. Ferner wurde die korrekte Lage des Messensors auf Herzhöhe während der gesamten Versuchsdauer sichergestellt.

Die Vorteile einer passiven Kipptisch-Untersuchung im Vergleich zur aktiven Orthostase (d.h. Stehen) sind geringere Bewegungsartefakte, bessere Standardisierung, sowie die Möglichkeit des schnellen Zurückklippens beim Auftreten von orthostatischen Symptomen und somit eine geringere Verletzungsgefahr. Der Nachteil einer Kipptischuntersuchung bei mehrfacher Anwendung besteht im so genannten „Kipptischtraining“, bei dem durch Wiederholung des Kipptischversuches das Risiko für das Auftreten von Synkopen vermindert werden kann⁹². Wir führten unsere Studie in einem randomisierten, placebo-kontrollierten, gekreuzten Design durch und konnten somit den Einfluss eines „Kipptischtrainings“ auf die Versuchsergebnisse so gering wie möglich halten.

Die Impedanzkardiographie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Messung hämodynamischer Parameter. Dabei werden Widerstandsänderungen innerhalb des Thorax während einer Herzperiode gemessen und daraus das kardiale Schlagvolumen berechnet. Derzeit stellt immer noch die Thermodilutionsmethode mittels eines pulmonalarteriellen Katheters das Goldstandardverfahren zur Bestimmung des Schlagvolumens dar. Aufgrund der Invasivität ist dieses Verfahren jedoch zunehmend kritisch diskutiert worden⁹³. Eine weitere nicht-invasive Methode wäre die echokardiografische Bestimmung des Schlagvolumens gewesen. Die Schwierigkeit bei dieser Methode liegt daran, dass die Sonde in einer konstanten Position gehalten werden muss. Dies wäre speziell während der Kipptischuntersuchung problematisch gewesen. Als alternative, ebenfalls nicht-invasive Methode hat die Impedanzkardiographie viele Vorteile. Sie ist technisch einfach durchführbar, kostengünstig und bietet vor allem eine kontinuierliche Schlag-zu-Schlag-Messung der hämodynamischen Parameter auch während des Kipptischversuches. Der Nachteil der Impedanzkardiographie liegt daran, dass die Absolutwerte der Schlagvolumina weit weniger verlässlich sind, als die Änderungen der Schlagvolumina während einer Untersuchung^{35, 36, 94, 95}. Durch besondere Sorgfalt bei der Anbringung der Messelektroden wurde auf deren identische Lage an allen Untersuchungstagen geachtet.

Für die Bestimmung der venösen Katecholamin-Konzentrationen fanden zwei Blutentnahmen während jedes Untersuchungstages statt. Der Übertritt von Noradrenalin ins Plasma erfolgt aus sympathischen Synapsen, verschiedene Körperregionen tragen dabei unterschiedlich stark

zur venösen Katecholamin-Konzentration bei ²¹. Die Bestimmung der Katecholamin-Konzentration im venösen Blut ermöglicht daher keine organspezifische Betrachtung und erlaubt nur Aussagen über den Gesamteffekt. Eine schmerzvermittelte Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration durch die Venenpunktion selbst konnte in unserer Studie durch das vorherige Anlegen eines venösen Verweilkatheters ausgeschlossen werden. Alle Blutproben wurden ohne venöse Stauung entnommen. Darüber hinaus wurde bei dieser Studie darauf geachtet, dass die Probandinnen zwei Tage vor jedem Versuchstag keine Substanzen zu sich nahmen, die bekanntermaßen einen Einfluss auf den Katecholamin-Metabolismus haben (Kaffee, schwarzer Tee, Schokolade, Alkohol und Nikotin) ⁹⁶.

5.4 Interpretation der Ergebnisse

Ältere Daten aus einer Vielzahl von Studien zum Einfluss weiblicher Geschlechtshormone auf die Blutdruckregulation sind zum Teil widersprüchlich. Die Kolo-kalisation von Noradrenalin-Transporter und Geschlechtshormon-Rezeptoren in kreislaufrelevanten Kernarealen im Gehirn von verschiedenen Spezies lässt auf eine mögliche Interaktion zwischen Geschlechtshormonen und dem Noradrenalin-Transporter schließen^{97, 98}. Bei Menschen ist die Dichte des Noradrenalin-Transporters im Locus coeruleus ⁹⁸ am größten, einem Kerngebiet mit hauptsächlich noradrenergen Synapsen im Gehirn, der an der kardiovaskulären Kontrolle beteiligt ist. Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung reduziert die Frequenz der Aktionspotentiale im Locus coeruleus bei Tieren⁹⁹. Noradrenerge Neurone im menschlichen Locus coeruleus exprimieren Estradiolrezeptor mRNA ¹⁰⁰. Außerdem wurde bereits nachgewiesen, dass Estradiol und Progesteron die Expression und Funktion von NET in verschiedenen Gehirnbereichen bei Tieren modulieren ²⁹.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass weibliche Geschlechtshormone die Funktion des Noradrenalin-Transporters beeinflussen, und zwar sowohl zentral als auch peripher. Die DHPG/Noradrenalin-Ratio veränderte sich nicht während des Menstrualzyklus und nahm in ähnlicher Weise bei der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im Liegen ab. Während der Kipptischuntersuchung jedoch zeigte sich in der Gelbkörperphase eine stärkere Abnahme der DHPG/Noradrenalin-Ratio, verursacht durch einen Anstieg der Noradrenalin-Konzentration. Dies wäre ein Hinweis dafür, dass die weiblichen Sexualhormone keinen eigenen starken Einfluss auf die Gesamtfunktion des Noradrenalin-Transporters haben¹⁰¹. Allerdings tragen unterschiedliche Körperregionen verschieden stark zum venösen Spillover bei, so dass die Noradrenalin-Konzentration lokal unterschiedlich sein kann. Die Funktion des Noradrenalin-Transporters könnte in verschiedenen Geweben unterschiedlich verändert werden. Verglichen mit anderen peripheren Geweben, ist das Herz besonders abhängig von der Funktion des Noradrenalin-Transporters bezüglich des Entfernens des Noradrenalins aus dem synaptischen

Spalt^{75, 102}. Daher erwarteten wir, dass sich hormonelle Einflüsse auf die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung insbesondere bei der Herzfrequenz zeigen würden. In der Tat konnten wir zeigen, dass sich die Veränderungen der Herzfrequenz unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung während der Zyklusphasen unterschieden, sowohl in Ruhe wie auch bei der Kipptischuntersuchung. Die Herzfrequenzvariabilität und die Herzzeitvolumen-Reaktion während der Kipptischuntersuchung unterschieden sich jedoch nicht zwischen den Zyklusphasen unter der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Darüber hinaus war der geringere Blutdruckanstieg unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung während der Gelbkörperphase eher durch eine kompensierende Reduktion des vaskulären Widerstandes erklärbar, als durch einen Unterschied der Herzzeitvolumen-Reaktion.

Möglicherweise können die Unterschiede auf die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zwischen den beiden Zyklusphasen eher durch eine veränderte gegenregulatorische Reaktion auf die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung als durch größere Veränderungen der Noradrenalin-Wiederaufnahme selbst erklärt werden. So trägt die Reduktion der Baroreflex-Blutdruckpufferung durch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung⁷⁷ zu einer Überempfindlichkeit gegenüber der blutdrucksteigernden Wirkung von Phenylephrin bei^{77, 79}. Während der Gelbkörperphase verursachte die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung größere gegenregulatorische Reaktionen auf hämodynamische Provokationsmanöver. So nahmen während der Kipptischuntersuchung in der Gelbkörperphase Adrenalin, Noradrenalin und der systemische vaskuläre Widerstand mehr zu als in der Follikelphase. Darüber hinaus konnten die niedrigfrequenten Blutdruckoszillationen besser stabil gehalten werden, als NET in der Gelbkörperphase gehemmt wurde. Wir nehmen an, dass weibliche Geschlechtshormone der Verminderung der vaskulären Baroreflexkontrolle unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung durch einen bislang unbekanntem Mechanismus entgegenwirken.

Zusammenfassend spricht unsere Studie dafür, dass weibliche Sexualhormone die hämodynamische Reaktion auf die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verändern. Dieser Befund könnte für eine Wirkung weiblicher Sexualhormone auf die Funktion des Noradrenalin-Transporters, die Funktion kompensatorischer Kreislaufreflex, oder einer Kombination beider Mechanismen sprechen. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Noradrenalin-Transporter-Funktion könnten durch weibliche Sexualhormone vermittelt werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995 March;25(3):305-13.
- 2 Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978 October 6;240(15):1607-10.
- 3 Barnett SR, Morin RJ, Kiely DK et al. Effects of age and gender on autonomic control of blood pressure dynamics. *Hypertension* 1999 May;33(5):1195-200.
- 4 Christou DD, Jones PP, Jordan J, Diedrich A, Robertson D, Seals DR. Women have lower tonic autonomic support of arterial blood pressure and less effective baroreflex buffering than men. *Circulation* 2005 February 1;111(4):494-8.
- 5 Shoemaker JK, Hogeman CS, Khan M, Kimmerly DS, Sinoway LI. Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001 November;281(5):H2028-H2035.
- 6 Ng AV, Callister R, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993 April 1;21(4):498-503.
- 7 Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, Somers VK. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2005 April;45(4):522-5.
- 8 Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. Baroreflex regulation of heart rate and sympathetic vasomotor tone in women and men. *Hypertension* 2005 June;45(6):1159-64.
- 9 Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002 February 15;53(3):688-708.
- 10 Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR. Clinical review 91: Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 December;82(12):3913-8.

- 11 Kiechle M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2007.
- 12 Austin CE. Chronic and acute effects of oestrogens on vascular contractility. *J Hypertens* 2000 October;18(10):1365-78.
- 13 Freedman RR, Girgis R. Effects of Menstrual Cycle and Race on Peripheral Vascular {alpha}-Adrenergic Responsiveness. *Hypertension* 2000 March 1;35(3):795-9.
- 14 Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. Transdermal Estrogen Replacement Therapy Decreases Sympathetic Activity in Postmenopausal Women. *Circulation* 2001 June 19;103(24):2903-8.
- 15 Del Rio G, Velardo A, Menozzi R et al. Acute estradiol and progesterone administration reduced cardiovascular and catecholamine responses to mental stress in menopausal women. *Neuroendocrinology* 1998 April;67(4):269-74.
- 16 Sudhir K, Esler MD, Jennings GL, Komesaroff PA. Estrogen Supplementation Decreases Norepinephrine-Induced Vasoconstriction and Total Body Norepinephrine Spillover in Perimenopausal Women. *Hypertension* 1997 December 1;30(6):1538-43.
- 17 Kuroski-de-Bold ML. Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res* 1999 March;41(3):524-31.
- 18 Schnaper HW, McGuire J, Runyan C, Hubchak SC. Sex steroids and the endothelium. *Curr Med Chem* 2000 May;7(5):519-31.
- 19 Hunt BE, Taylor JA, Hamner JW, Gagnon M, Lipsitz LA. Estrogen Replacement Therapy Improves Baroreflex Regulation of Vascular Sympathetic Outflow in Postmenopausal Women. *Circulation* 2001 June 19;103(24):2909-14.
- 20 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 March;48(1):113-78.
- 21 Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev* 1990 October;70(4):963-85.
- 22 Wilson VG, Dunn WR. Noradrenergic Neurotransmission in Blood Vessels. In: Bennett T, Gardiner SM, editors. *Nervous Control of Blood Vessels*. 1 ed. Amsterdam: Overseas Publishers Association; 1996. p. 1-58.

23 Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature* 1991 March 28;350(6316):350-4.

24 Blakely RD, De-Felice LJ, Hartzell HC. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol* 1994 November;196:263-81:-81.

25 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.

26 Shannon JR, Flattem NL, Jordan J et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* 2000 February 24;342(8):541-9.

27 Heritage AS, Stumpf WE, Sar M, Grant LD. Brainstem catecholamine neurons are target sites for sex steroid hormones. *Science* 1980 March 21;207(4437):1377-9.

28 Shang Y, Dluzen DE. Castration increases nisoxetine-evoked norepinephrine levels in vivo within the olfactory bulb of male rats. *Neurosci Lett* 2002 August 9;328(2):81-4.

29 Yang SP, Pau KY, Spies HG. Gonadectomy alters tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA levels in the locus coeruleus in rabbits. *J Neuroendocrinol* 1997 October;9(10):763-8.

30 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 May;286(5):R851-R856.

31 Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976 September 9;295(11):573-7.

32 Wong EH, Sonders MS, Amara SG et al. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry* 2000 May 1;47(9):818-29.

33 Fleishaker JC. Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin Pharmacokinet* 2000 December;39(6):413-27.

34 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;170:724-32.

35 Ebert TJ, Eckberg DL, Vetovec GM, Cowley MJ. Impedance cardiograms reliably estimate beat-by-beat changes of left ventricular stroke volume in humans. *Cardiovasc Res* 1984 June;18(6):354-60.

36 Sherwood A, Allen MT, Fahrenberg J, Kelsey RM, Lovallo WR, van Doornen LJ. Methodological Guidelines for Impedance Cardiography. *Psychophysiology* 2002;27(1):1-23.

37 Sramek BB. Cardiac output by electrical impedance. *Med Electron* 1982 April;13(2):93-7.

38 Mosqueda-Garcia R. Evaluation of Autonomic Failure. In: Robertson D, Biaggioni I, editors. *Disorders of the Autonomic Nervous System*. 1 ed. Luxembourg: Harwood Academic Publishers GmbH; 1995. p. 25-59.

39 Lind AR, Taylor SH, Humphreys PW, Kennelly BM, Donald KW. The circulatory effects of sustained voluntary muscle contraction. *Clin Sci* 1964 October;27:229-44.:229-44.

40 Freyschuss U. Cardiovascular adjustment to somatomotor activation. The elicitation of increments in heart rate, aortic pressure and venomotor tone with the initiation of muscle contraction. *Acta Physiol Scand Suppl* 1970;342:1-63.:1-63.

41 Sullebarger JT, Liang CS, Woolf PD, Willick AE, Richeson JF. Comparison of phenylephrine bolus and infusion methods in baroreflex measurements. *J Appl Physiol* 1990 September;69(3):962-7.

42 Shannon JR, Jordan J, Black BK, Costa F, Robertson D. Uncoupling of the baroreflex by N(N)-cholinergic blockade in dissecting the components of cardiovascular regulation. *Hypertension* 1998 July;32(1):101-7.

43 Nowak L, Nowak FG, Janko S, Dorwarth U, Hoffmann E, Botzenhardt F. Investigation of various types of neurocardiogenic response to head-up tilting by extended hemodynamic and neurohumoral monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007 May;30(5):623-30.

44 Brignole M, Menozzi C, Del RA et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study. Europace* 2000 January;2(1):66-76.

45 Hirshoren N, Tzoran I, Makrienko I et al. Menstrual cycle effects on the neurohumoral and autonomic nervous systems regulating the cardiovascular system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 April;87(4):1569-75.

46 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(11):2030-3.

47 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 March 31;740(1):135-40.

48 Anonymous. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996 March 1;93(5):1043-65.

49 Omboni S, Parati G, Di RM, Wieling W, Mancia G. Blood pressure and heart rate variability in autonomic disorders: a critical review. *Clin Auton Res* 1996 June;6(3):171-82.

50 Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981 July 10;213(4504):220-2.

51 Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000 January;18(1):7-19.

52 Tank J, Baevski RM, Fender A et al. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2000 March;13(3):268-75.

53 Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl* 1985 December;3 Suppl 3:S79-S81.

54 Chapman AB, Zamudio S, Woodmansee W et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol Renal Physiol* 1997 November 1;273(5):F777-F782.

55 Lynn BM, McCord JL, Halliwill JR. Effects of the menstrual cycle and sex on postexercise hemodynamics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 March 1;292(3):R1260-R1270.

56 Meendering JR, Torgrimson BN, Houghton BL, Halliwill JR, Minson CT. Menstrual cycle and sex affect hemodynamic responses to combined orthostatic and heat stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 August 1;289(2):H631-H642.

57 Minson CT, Halliwill JR, Young TM, Joyner MJ. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation* 2000 February 29;101(8):862-8.

58 Claydon VE, Younis NR, Hainsworth R. Phase of the menstrual cycle does not affect orthostatic tolerance in healthy women. *Clin Auton Res* 2006 April;16(2):98-104.

59 Tanaka M, Sato M, Umehara S, Nishikawa T. Influence of menstrual cycle on baroreflex control of heart rate: comparison with male volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 November;285(5):R1091-R1097.

60 el-Bedawi KM, Hainsworth R. Combined head-up tilt and lower body suction: a test of orthostatic tolerance. *Clin Auton Res* 1994 April;4(1-2):41-7.

61 Sita A, Miller SB. Estradiol, progesterone and cardiovascular response to stress. *Psychoneuroendocrinology* 1996 April;21(3):339-46.

62 Baldwa 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 June 1;39(6):641-4.

63 Ziemssen T SMRH. Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems-eine interdisziplinäre Herausforderung. *Sächsisches Ärzteblatt* 2001;363-79.

64 Freedman RR, Sabharwal SC, Desai N. Sex differences in peripheral vascular adrenergic receptors. *Circ Res* 1987 October;61(4):581-5.

65 Freedman RR, Girgis R. Effects of menstrual cycle and race on peripheral vascular alpha-adrenergic responsiveness. *Hypertension* 2000 March;35(3):795-9.

- 66 Hayashi K, Miyachi M, Seno N et al. Fluctuations in carotid arterial distensibility during the menstrual cycle do not influence cardiovagal baroreflex sensitivity. *Acta Physiologica* 2006 February 3;186(2):103-10.
- 67 Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol* 2003 May;88(3):441-6.
- 68 Furlan R, Porta A, Costa F et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000 February 29;101(8):886-92.
- 69 Preiss G, Polosa C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am J Physiol* 1974 March;226(3):724-30.
- 70 Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997 November 4;96(9):3224-32.
- 71 Saeki Y, Atogami F, Takahashi K, Yoshizawa T. Reflex control of autonomic function induced by posture change during the menstrual cycle. *J Auton Nerv Syst* 1997 September 10;66(1-2):69-74.
- 72 Sato N, Miyake S, Akatsu J, Kumashiro M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med* 1995 July;57(4):331-5.
- 73 Yildirim A, Kabakci G, Akgul E, Tokgozoglul L, Oto A. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002 January;7(1):60-3.
- 74 Guasti L, Grimoldi P, Mainardi LT et al. Autonomic function and baroreflex sensitivity during a normal ovulatory cycle in humans. *Acta Cardiol* 1999 August;54(4):209-13.
- 75 Goldstein DS, Brush JE, Eisenhofer G, Stull R, Esler M. In vivo measurement of neuronal uptake of norepinephrine in the human heart. *Circulation* 1988 July;78(1):41-8.
- 76 Goldstein DS, Eisenhofer G, Stull R, Folio CJ, Keiser HR, Kopin IJ. Plasma dihydroxyphenylglycol and the intraneuronal disposition of norepinephrine in humans. *J Clin Invest* 1988 January;81(1):213-20.

77 Tank J, Schroeder C, Diedrich A et al. Selective impairment in sympathetic vasomotor control with norepinephrine transporter inhibition. *Circulation* 2003 June 17;107(23):2949-54.

78 Schroeder C, Birkenfeld AL, Mayer AF et al. Norepinephrine Transporter Inhibition Prevents Tilt-Induced Pre-Syncope. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):516-22.

79 Schroeder C, Tank J, Boschmann M et al. Selective norepinephrine reuptake inhibition as a human model of orthostatic intolerance. *Circulation* 2002 January 22;105(3):347-53.

80 Szabadi E, Bradshaw CM, Boston PF, Langley RW. The Human Pharmacology of Reboxetine. *Human Psychopharmacology* 1998;13:S3-S12.

81 Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M et al. Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation* 2002 November 5;106(19):2459-65.

82 Stempel S, Schroeder C, Hemmersbach R et al. Norepinephrine transporter inhibition alters the hemodynamic response to hypergravitation. *J Appl Physiol* 2008 March 1;104(3):756-60.

83 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 April;260(4 Pt 2):R817-R823.

84 Cohen MD, Finberg J, Dibner-Dunlap M, Yuih SN, Thames MD. Effects of desipramine hydrochloride on peripheral sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1990 April;258(4 Pt 2):R876-R882.

85 Szabo ST, Blier P. Effect of the selective NRI reboxetine on the firing activity of noradrenaline and serotonin neurons. *European Journal of Neuroscience* 2001;13:2077-87.

86 Eisenhofer G, Saigusa T, Esler MD, Cox HS, Angus JA, Dorward PK. Central sympathoinhibition and peripheral neuronal uptake blockade after desipramine in rabbits. *Am J Physiol* 1991 April;260(4 Pt 2):R824-R832.

87 Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, rnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999 June;60(6):400-6.

- 88 Manolio TA, Fishel SC, Beattie C et al. Evaluation of the Dinamap continuous blood pressure monitor. *Am J Hypertens* 1988 July;1(3 Pt 3):161S-7S.
- 89 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 November;16(11):1641-54.
- 90 Jellema WT, Imholz BP, van GJ, Wesseling KH, van Lieshout JJ. Finger arterial versus intrabrachial pressure and continuous cardiac output during head-up tilt testing in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1996 August;91(2):193-200.
- 91 Jagomagi K, Raamat R, Talts J. Effect of altering vasoactivity on the measurement of finger blood pressure. *Blood Press Monit* 2001 February;6(1):33-40.
- 92 Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation* 1999 October 26;100(17):1798-801.
- 93 van GA, Ditchey RV, Groves BM, Wagner WW, Jr., Reeves JT. Thermodilution method overestimates low cardiac output in humans. *Am J Physiol* 1983 October;245(4):H690-H692.
- 94 Pickett BR, Buell JC. Validity of Cardiac Output Measurement by Computer-Averaged Impedance Cardiography, and Comparison with Simultaneous Thermodilution Determinations. *Am J Cardiol* 1992;69:1354-8.
- 95 Penney BC. Theory and Cardiac Applications of Electrical Impedance Measurements. *Crit Rev Biomed Eng* 1990;13(3):227-81.
- 96 Dimsdale JE, Ziegler MG. What do plasma and urinary measures of catecholamines tell us about human response to stressors? *Circulation* 1991 April;83(4 Suppl):II36-II42.
- 97 Mitra SW, Hoskin E, Yudkovitz J et al. Immunolocalization of Estrogen Receptor {beta} in the Mouse Brain: Comparison with Estrogen Receptor {alpha}. *Endocrinology* 2003 May 1;144(5):2055-67.
- 98 Schlenker EH, Hansen SN. Sex-specific densities of estrogen receptors alpha and beta in the subnuclei of the nucleus tractus solitarius, hypoglossal nucleus and dorsal vagal motor nucleus weanling rats. *Brain Research* 2006 December 6;1123(1):89-100.

99 Grandoso L, Pineda J, Ugedo L. Comparative study of the effects of desipramine and reboxetine on locus coeruleus neurons in rat brain slices. *Neuropharmacology* 2004 May;46(6):815-23.

100 Ostlund H, Keller E, Hurd Y. Estrogen Receptor Gene Expression in Relation to Neuropsychiatric Disorders. *Ann NY Acad Sci* 2003 December 1;1007(1):54-63.

101 Vincent S, Bieck PR, Garland EM et al. Clinical assessment of norepinephrine transporter blockade through biochemical and pharmacological profiles. *Circulation* 2004 June 29;109(25):3202-7.

102 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 April;260(4 Pt 2):R817-R823.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- (1) Schroeder C, Moldovanova I, Heusser K, Tank J, Luft FC, Jacob G, and Jordan J: Norepinephrine Transporter and Female Sex Hormone Interactions on Blood Pressure in Healthy Women. (Abstract) 17th European Meeting on Hypertension, Mailand, 2007
- (2) Schroeder C, Moldovanova I, Jacob G, Hiemke C, Luft FC, and Jordan J: Cardiovascular Effects of Norepinephrine Transporter Inhibition Depend on Menstrual Cycle Phase in Women. (Abstract) 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT), Mainz, 2008
- (3) Moldovanova I, Schroeder C, Jacob G, Hiemke C, Diedrich A, Luft FC, and Jordan J: Hormonal Influences on Cardiovascular Norepinephrine Transporter Function in Healthy Women. Hypertension. 2008;51:1203-09

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jens Jordan für die Überlassung des Themas, die Schaffung sehr guter Forschungsbedingungen, sowie seine fachliche Begleitung und Unterstützung bedanken.

Mein tiefster und aufrichtiger Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Christoph Schröder. Ich danke ihm für die viele Zeit, für seine ausdauernde, kompetente und stets geduldige Unterstützung.

Bei Herrn PD Dr. med. Karsten Heusser bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei technischen Problemen und für anregende inhaltliche Diskussionen.

Danken möchte ich Nadine Krüger, Elke Szczech und Gabi Franke, mit deren freundlicher Hilfe ich die Untersuchungen durchgeführt habe.

Ich möchte meinen Probanden für die geduldige Kooperation danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir - nicht nur bei der Promotion – stets organisatorisch, emotional und auch finanziell zur Seite standen.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Iryna Moldovanova, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss weiblicher Sexualhormone auf die Kreislaufregulation unter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung 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 31.08.09

Unterschrift Iryna Moldovanova