

Aus dem Institut für Vegetative Physiologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

# DISSERTATION

Einfluss der  $\alpha_1$ -adrenergen Gefäßansprechbarkeit auf  
sympathisch vermittelte Blutdruckoszillationen

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der  
Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Adrian Gericke

aus Schwedt/ Oder

Gutachter: 1. PD Dr. med. A. Patzak  
2. Prof. Dr. med. B. Hoher  
3. PD Dr. med. R. Schubert

Datum der Promotion: 15.12.2006

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
1.1	Hintergrund der Arbeit	3
1.2	Entstehung von Blutdruckoszillationen und deren Analyse	4
1.3	Baroreflex und Theorien zur Entstehung sympathisch vermittelter Blutdruckoszillationen	7
1.4	Veränderungen der sympathisch vermittelten Blutdruckoszillationen bei Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems	9
1.5	Rolle der $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren bei der Herz-Kreislauf-Regulation und der Mayer-Wellen-Genese	10
1.6	Hypothesen	14
1.7	Experimentelle Überlegungen	15
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>17</b>
2.1	<b>Zellkulturstudien</b>	<b>17</b>
2.1.1	Anlegen von Gefäßmuskelzellkulturen	17
2.1.2	Immunzytochemische Charakterisierung der glatten Gefäßmuskelzellen	18
2.1.3	Transfektionsexperimente an glatten Gefäßmuskelzellen	19
2.1.4	Nachweis der $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Expression mit selektiven Antikörpern	20
2.1.5	Bestimmung der Leuchtdichte mittels der konfokalen Lasermikroskopie	21
2.1.6	Funktionelle Studien an glatten Gefäßmuskelzellen	23
2.2	<b>Systemphysiologische Untersuchungen am wachen Tier</b>	<b>25</b>
2.2.1	Tierstämme	25
2.2.2	Tierhaltung	25
2.2.3	Herstellung geeigneter Gefäßkatheter	26
2.2.4	Implantation der Gefäßkatheter und der Nervenektrode	26
2.2.5	Aufbau des hämodynamischen Messplatzes	28
2.2.6	Analyse der Leistungsspektren	29
2.2.7	Funktionelle Studien am wachen Tier	30
2.3	<b>Studien an isolierten Widerstandsgefäßen</b>	<b>31</b>
2.3.1	Tiere	31
2.3.2	Isolierung der Gefäße und Vorbereitung auf das Experiment	31
2.3.3	Aufbau des Messplatzes	32
2.3.4	Funktionelle Studien	34
2.4	<b>Statistik</b>	<b>35</b>

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
<b>3.1</b>	<b>Zellkulturen</b>	<b>36</b>
3.1.1	Immunzytochemischer Nachweis der $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Expression	36
3.1.2	Funktionelle Studien	39
<b>3.2</b>	<b>Systemphysiologische Studien am wachen Tier</b>	<b>41</b>
3.2.1	Hämodynamische Ausgangswerte und Nervenableitungen	41
3.2.2	Leistungsspektren des Blutdruckes und der sympathischen Nervenaktivität	42
3.2.3	Hämodynamische Antworten auf die Applikation gefäßaktiver Substanzen	44
<b>3.3</b>	<b>Studien an isolierten Widerstandsgefäßen</b>	<b>47</b>
3.3.1	Dosis-Wirkungs-Kurven für die Änderung des Gefäßdurchmessers	47
3.3.2	Dosis-Wirkungs-Kurven für die Kontraktionsgeschwindigkeit	50
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Bedeutung der <math>\alpha_1</math>-Adrenozeptor-Dichte und der Subtypen für die adrenerge Ansprechbarkeit von glatten Gefäßmuskelzellen</b>	<b>53</b>
<b>4.2</b>	<b>Blutdruckrhythmen und adrenerge Blutdruckansprechbarkeit</b>	<b>57</b>
<b>4.3</b>	<b>Studien an mesenterialen Widerstandsgefäßen</b>	<b>60</b>
<b>4.4</b>	<b>Ausblick</b>	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURLISTE</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>83</b>
<b>10</b>	<b>EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>84</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>85</b>

## 5 Zusammenfassung

### Hintergrund und Ziel der Arbeit

Kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz gehen mit Veränderungen der Frequenz und Amplitude sympathisch vermittelter Blutdruckoszillationen einher, deren Analyse zunehmend häufiger zur Diagnostik und Prognoseeinschätzung dieser Erkrankungen eingesetzt wird. Bisher konnten die Ursachen abnormer Blutdruckrhythmik bei Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems jedoch nicht zufriedenstellend geklärt werden. Offensichtlich spielen Veränderungen in der Leitungsgeschwindigkeit sympathischer Nervensignale sowie deren Übertragung auf die Gefäße eine Rolle. Ziel dieser Arbeit war es, die Mechanismen, die zu Veränderungen der sympathischen Gefäßansprechbarkeit führen, aufzudecken. Weiterhin sollte ein Zusammenhang zwischen der Gefäßansprechbarkeit und den Parametern sympathisch vermittelter Blutdruckoszillationen erstellt werden.

### Methoden

In Studien an genetisch transfizierten aortalen Muskelzellen der Ratte wurde die Dichte an membranständigen  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren, die eine wichtige Rolle bei der Vermittlung sympathischer Reize auf das kardiovaskuläre System spielen, erhöht. Dabei wurden die drei verschiedenen Subtypen  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  und  $\alpha_{1D}$  in kultivierten Gefäßmuskelzellen überexprimiert. Anschließend wurden die kontraktile Eigenschaften der Zellen nach Applikation des spezifischen Agonisten Phenylephrin und nach Membrandepolarisation mit KCl analysiert. Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem Einfluss der vaskulären  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Expression auf die Blutdruckansprechbarkeit und auf die Parameter der sympathisch vermittelten Blutdruckoszillationen wurden systemphysiologische Studien an Tiermodellen durchgeführt, für die in der Literatur Unterschiede in der vaskulären  $\alpha_1$ -adrenergen Ansprechbarkeit und Rezeptorexpression beschrieben wurden. Dabei fanden spontan hypertensive Ratten (SHR), 2-kidney-1-clip-Wistar Kyoto-Ratten (2K-1C) und der entsprechende normotensive Kontrollstamm Wistar Kyoto (WKY) experimentellen Einsatz. Zur Untersuchung der Blutdruckoszillationen wurden der mittlere arterielle Blutdruck und die sympathische Nervenaktivität mittels der Leistungsspektralanalyse an wachen Tieren untersucht. Die Testung der Blutdruckansprechbarkeit erfolgte durch intravenöse Applikation vasoaktiver Substanzen. Zur Untersuchung spezifischer Mechanismen der Gefäßkontraktilität wurden funktionelle Experimente an isolierten mesenterialen Widerstandsgefäßen durchgeführt, bei denen neben dem sympathischen Transmitter Noradrenalin sowohl spezifische  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten als auch nichtadrenerge Agonisten eingesetzt wurden.

## **Ergebnisse**

In den Untersuchungen an transfizierten Gefäßmuskelzellen wurde gezeigt, dass eine verstärkte  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Expression sowohl zu einer erhöhten Sensitivität als auch zu einer erhöhten Kontraktionsgeschwindigkeit aortaler Gefäßmuskelzellen gegenüber dem spezifischen Agonisten Phenylephrin führt. Im Gegensatz dazu waren zwischen den drei rezeptortransfizierten Zellgruppen keine Unterschiede gegenüber dieser Substanz zu verzeichnen. Weiterhin wurde mit Hilfe der Leistungsspektralanalyse gezeigt, dass SHR eine gegenüber WKY und 2K-1C erhöhte Amplitude der sympathisch vermittelten Blutdruckoszillationen aufweisen, die mit einer in diesem Frequenzbereich ebenfalls erhöhten sympathischen Nervenaktivität einhergeht. Im Gegensatz dazu war die deutlich verminderte Amplitude der Oszillationen der 2K-1C nicht mit einer erniedrigten neuronalen Aktivität in diesem Frequenzbereich assoziiert. Dagegen zeigte diese Versuchstiergruppe in funktionellen Studien in vivo und an isolierten Widerstandsgefäßen eine deutlich abgeschwächte  $\alpha_1$ -adrenerge Ansprechbarkeit.

## **Schlussfolgerungen und Ausblick**

Die Befunde weisen darauf hin, dass die Modulation der  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Dichte einen Mechanismus für die Regulation der sympathischen Gefäßansprechbarkeit darstellt. Hingegen ergibt sich kein Hinweis für eine Subtypabhängigkeit bei der Regulation der Gefäßkontraktilität. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass sowohl die Gefäßansprechbarkeit gegenüber Katecholaminen als auch die sympathische Nervenaktivität die Amplitude der sympathisch vermittelten Blutdruckoszillationen beeinflusst. Die Frequenz der Oszillationen ist hingegen unabhängig von diesen Faktoren. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse, dass auch rezeptorunspezifische Mechanismen einen bedeutenden Einfluss auf die sympathische Ansprechbarkeit von Blutgefäßen haben. Daher sollten diese bei der Interpretation von Ergebnissen vergleichender gefäßphysiologischer Studien berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe der Spektralanalyse in verschiedenen Hypertonie-modellen deutliche Unterschiede der Amplitude sympathisch vermittelter Blutdruckoszillationen nachgewiesen. Eine Differenzierung zwischen verschiedenen Hypertonieformen anhand von unterschiedlichen Mustern in der Blutdruckvariabilität könnte kostenintensive diagnostische Prozeduren einsparen und eine schnelle Therapieanpassung ermöglichen. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern physiologische Grundlagen für das Verständnis und die Weiterentwicklung dieser nichtinvasiven diagnostischen Methoden.

## 6 Literaturliste

1. Penaz J, Honzikova N, Fiser B. Spectral Analysis of Resting Variability of Some Circulatory Parameters in Man. *Physiologia Bohemoslovaca*. 1978;27:349-357.
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power Spectrum Analysis of Heart-Rate Fluctuation - A Quantitative Probe of Beat-To-Beat Cardiovascular Control. *Science*. 1981;213:220-222.
3. Rompelman O, Snijders BJM, Vanspronsen CJ. The Measurement of Heart-Rate-Variability Spectra with the Help of A Personal-Computer. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*. 1982;29:503-510.
4. Mesangeau D, Laude D, Elghozi JL. Early detection of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic pigs using blood pressure and heart rate variability. *Cardiovascular Research*. 2000;45:889-899.
5. Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL. Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clinical Autonomic Research*. 2001;11:369-376.
6. Gulli G, Fattor B, Marchesi M. Cross-spectral analysis of cardiovascular variables in supine diabetic patients. *Clinical Autonomic Research*. 2005;15:92-98.
7. Wennerblom B, Lurje L, Solem J, Tygesen H, Uden M, Vahisalo R, Hjalmarson A. Reduced heart rate variability in ischemic heart disease is only partially caused by ischemia. An HRV study before and after PTCA. *Cardiology*. 2000;94:146-151.
8. Leder U, Hoyer D, Sommer M, Baier V, Haueisen J, Zwiener U, Figulla HR. Cardiorespiratory desynchronisation after acute myocardial infarction. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2000;89:630-637.
9. Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Boggio V, Cottin Y, Freysz M. Could heart rate variability analysis become an early predictor of imminent brain death? A pilot study. *Anesthesia and Analgesia*. 2000;91:329-336.
10. Dawson SL, Manktelow BN, Robinson TG, Panerai RB, Potter JF. Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? *Stroke*. 2000;31:463-468.
11. Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2002;72:467-472.
12. Patzak A, Mrowka R, Springer S, Eckard T, Ipsiroglu OS, Erler T, Hofmann S. [Heart rate variability--physiology, methods of registration and application in pediatric sleep laboratory]. *Wien Klin Wochenschr*. 2000;112:234-250.

13. Wada T, Ono K, Hadama T, Uchida Y, Shimada T, Arita M. Detection of acute cardiac rejection by analysis of heart rate variability in heterotopically transplanted rats. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1999;18:499-509.
14. Izrailtyan I, Kresh JY, Morris RJ, Brozena SC, Kutalek SP, Wechsler AS. Early detection of acute allograft rejection by linear and nonlinear analysis of heart rate variability. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000;120:737-745.
15. van de Borne P, Neubauer J, Rahnama M, Jansens JL, Montano N, Porta A, Somers VK, Degaute JP. Differential characteristics of neural circulatory control - Early versus late after cardiac transplantation. *Circulation*. 2001;104:1809-1813.
16. Furlan R, Porta A, Costa F, Tank J, Baker L, Schiavi R, Robertson D, Malliani A, Mosqueda-Garcia R. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*. 2000;101:886-892.
17. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997;95:1441-1448.
18. vandeBorne P, Montano N, Zimmerman B, Pagani M, Somers VK. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. *Circulation*. 1997;96:4326-4332.
19. Malpas SC. What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2004;286:R1-R12.
20. Piccirillo G, Magri D, Naso C, di Carlo S, Moise A, De Laurentis T, Torrini A, Matera S, Nocco M. Factors influencing heart rate variability power spectral analysis during controlled breathing in patients with chronic heart failure or hypertension and in healthy normotensive subjects. *Clinical Science*. 2004;107:183-190.
21. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2000;135:145-152.
22. Gulli G, Cooper VL, Claydon V, Hainsworth R. Cross-spectral analysis of cardiovascular parameters whilst supine may identify subjects with poor orthostatic tolerance. *Clinical Science*. 2003;105:119-126.
23. Gulli G, Claydon VE, Cooper VL, Hainsworth R. R-R interval-blood pressure interaction in subjects with different tolerances to orthostatic stress. *Experimental Physiology*. 2005;90:367-375.
24. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283:1967-1975.
25. Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev*. 1996;76:193-244.



26. Schubert E, Unbehaun A, Mrowka R, Patzak A. Developmental aspects of the interaction between the controls of heart rate and respiratory rhythm--linear and nonlinear components of diverse activity states in childhood. *Bratisl Lek Listy*. 1996;97:510-515.
27. Unbehaun A, Mrowka R, Schubert E, Patzak A, Schwarz V. Interaction of heart-rate fluctuations and respiration in 12 to 14-year-old children during sleeping and waking. *J Auton Nerv Syst*. 1996;57:141-143.
28. Mrowka R, Patzak A, Schubert E, Persson PB. Linear and non-linear properties of heart rate in postnatal maturation. *Cardiovasc Res*. 1996;31:447-454.
29. Patzak A, Schluter B, Orlow W, Mrowka R, Gerhardt D, Schubert E, Persson PB, Barschdorff D, Trowitzsch E. Linear and nonlinear properties of heart rate control in infants at risk. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 1997;42:R540-R547.
30. Stauss HM, Godecke A, Mrowka R, Schrader J, Persson PB. Enhanced blood pressure variability in eNOS knockout mice. *Hypertension*. 1999;33:1359-1363.
31. Ponchon P, Elghozi JL. Contribution of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems to short-term variability of blood pressure in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *European Journal of Pharmacology*. 1996;297:61-70.
32. Gouedard O, Blanc J, Gaudet E, Ponchon P, Elghozi JL. Contribution of the renin-angiotensin system to short-term blood pressure variability during blockade of nitric oxide synthesis in the rat. *British Journal of Pharmacology*. 1996;119:1085-1092.
33. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency-Domain. *Circulation*. 1991;84:482-492.
34. Nafz B, Wagner CD, Persson PB. Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 0.6 Hz in the conscious rat. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1997;41:H632-H637.
35. Mayer S. Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. Über spontane Blutdruckschwankungen. *Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften*. 1876;74:281-307.
36. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic Regulation - Investigation by Spectral-Analysis. *American Journal of Physiology*. 1985;249:H867-H875.
37. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power Spectral-Analysis of Heart-Rate and Arterial-Pressure Variabilities As A Marker of Sympathovagal Interaction in Man and Conscious Dog. *Circulation Research*. 1986;59:178-193.
38. Stauss HM, Persson PB, Johnson AK, Kregel KC. Frequency-response characteristics of autonomic nervous system function in conscious rats. *Am J Physiol*. 1997;273:H786-H795.

39. Julien C, Zhang ZQ, Cerutti C, Barres C. Hemodynamic Analysis of Arterial-Pressure Oscillations in Conscious Rats. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1995;50:239-252.
40. Schubert R, Mulvany MJ. The myogenic response: established facts and attractive hypotheses. *Clinical Science*. 1999;96:313-326.
41. Anschutz S, Schubert R. Modulation of the myogenic response by neurogenic influences in rat small arteries. *British Journal of Pharmacology*. 2005;146:226-233.
42. Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2002;283:R815-R826.
43. Guyton AC, Harris JW. Pressoreceptor-Autonomic Oscillation - A Probable Cause of Vasomotor Waves. *American Journal of Physiology*. 1951;165:158-166.
44. deBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic Fluctuations and Baroreflex Sensitivity in Humans - A Beat-To-Beat Model. *American Journal of Physiology*. 1987;253:H680-H689.
45. Madwed JB, Albrecht P, Mark RG, Cohen RJ. Low-Frequency Oscillations in Arterial-Pressure and Heart-Rate - A Simple Computer-Model. *American Journal of Physiology*. 1989;256:H1573-H1579.
46. Burgess DE, Hundley JC, Li SG, Randall DC, Brown DR. First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 1997;42:R1878-R1884.
47. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Omboni S, Ferrari AU, Ramirez AJ, Pedotti A, & Mancia. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and puls-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *American Journal of Physiology*. 1991;261:H1811-1818.
48. Cerutti C, Barres C, Paultre C. Baroreflex Modulation of Blood-Pressure and Heart-Rate Variabilities in Rats - Assessment by Spectral-Analysis. *American Journal of Physiology*. 1994;266:H1993-H2000.
49. Jacob HJ, Ramanathan A, Pan SG, Brody MJ, Myers GA. Spectral analysis of arterial pressure lability in rats with sinoaortic deafferentation. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 1995;38:R1481-R1488.
50. Preiss G, Polosa C. Patterns of Sympathetic Neuron Activity Associated with Mayer Waves. *American Journal of Physiology*. 1974;226:724-730.
51. Grasso R, Rizzi G, Schena F, Cevese A. Arterial Baroreceptors Are Not Essential for Low-Frequency Oscillation of Arterial-Pressure. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1995;50:323-331.
52. Chapuis B, Vidal-Petiot E, Orea V, Barres C, Julien C. Linear modelling analysis of baroreflex control of arterial pressure variability in rats. *Journal of Physiology-London*. 2004;559:639-649.

53. Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P, Laude D, Elghozi JL. Spectral-Analysis of Blood-Pressure and Heart-Rate in Conscious Rats - Effects of Autonomic Blockers. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1990;30:91-100.
54. Julien C, Zhang ZQ, Barres C. How Sympathetic Tone Maintains Or Alters Arterial-Pressure. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 1995;9:343-349.
55. Cerutti C, Gustin MP, Paultre CZ, Lo M, Julien C, Vincent M, Sassard J. Autonomic Nervous-System and Cardiovascular Variability in Rats - A Spectral-Analysis Approach. *American Journal of Physiology*. 1991;261:H1292-H1299.
56. Ducher M, Thivolet C, Cerutti C, Laville M, Gustin MP, Paultre CZ, Abou-Amara S, Fauvel JP. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy - Four reliable methods for diabetes? *Diabetes Care*. 1999;22:388-393.
57. Fazan R, da Silva VJD, Ballejo G, Salgado HC. Power spectra of arterial pressure and heart rate in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Journal of Hypertension*. 1999;17:489-495.
58. vandeBorne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation*. 1997;95:1449-1454.
59. Radaelli A, Perlangeli S, Cerutti MC, Mircoli L, Mori I, Boselli L, Bonaita M, Terzoli L, Candotti G, Signorini G, Ferrari AU. Altered blood pressure variability in patients with congestive heart failure. *Journal of Hypertension*. 1999;17:1905-1910.
60. Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke*. 1997;28:1671-1676.
61. Goldstein B, Toweill D, Lai S, Sonnenthal K, Kimberly B. Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 1998;44:R1287-R1292.
62. Takalo R, Korhonen I, Majahalme S, Tuomisto M, Turjanmaa V. Circadian profile of low-frequency oscillations in blood pressure and heart rate in hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1999;12:874-881.
63. Pagani M, Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical*. 2001;90:76-82.
64. Cevese A, Grasso R, Poltronieri R, Schena F. Vascular-Resistance and Arterial-Pressure Low-Frequency Oscillations in the Anesthetized Dog. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1995;37:H7-H16.
65. Janssen BJA, Malpas SC, Burke SL, Head GA. Frequency-dependent modulation of renal blood flow by renal nerve activity in conscious rabbits. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 1997;42:R597-R608.

66. Brown DR, Brown LV, Patwardhan A, Randall DC. Sympathetic Activity and Blood-Pressure Are Tightly Coupled at 0.4-Hz in Conscious Rats. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 1994;36:R1378-R1384.
67. Ringwood JV, Malpas SC. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2001;280:R1105-R1115.
68. Bernardi L, Rossi M, Leuzzi S, Mevio E, Fornasari G, Calciati A, Orlandi C, Fratino P. Reduction of 0.1 Hz microcirculatory fluctuations as evidence of sympathetic dysfunction in insulin-dependent diabetes. *Cardiovascular Research*. 1997;34:185-191.
69. ROSENBAU.M, Race D. Frequency-Response Characteristics of Vascular Resistance Vessels. *American Journal of Physiology*. 1968;215:1397-&.
70. Stauss HM, Kregel KC, Anderson EA, Haynes W, Persson PB. Frequency response characteristic of sympathetic mediated vasomotor waves in men. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*. 1997;433:O50.
71. Stauss HM, Kregel KC. Frequency response characteristic of sympathetic-mediated vasomotor waves in conscious rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1996;40:H1416-H1422.
72. Stauss HM, Kregel KC, Persson PB. Frequency response characteristic of sympathetic-mediated vasomotor waves in conscious rats. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*. 1997;433:246.
73. Grisk O, Stauss HM. Frequency modulation of mesenteric and renal vascular resistance. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2002;282:R1468-R1476.
74. Dinunno FA, Dietz NM, Joyner MJ. Aging and forearm postjunctional alpha-adrenergic vasoconstriction in healthy men. *Circulation*. 2002;106:1349-1354.
75. Forster C, Armstrong PW. Pacing-Induced Heart-Failure in the Dog - Evaluation of Peripheral Vascular Alpha-Adrenoceptor Subtypes. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1990;16:708-718.
76. Angus JA, Ferrier CP, Sudhir K, Kaye DM, Jennings GL. Impaired Contraction and Relaxation in Skin Resistance Arteries from Patients with Congestive-Heart-Failure. *Cardiovascular Research*. 1993;27:204-210.
77. Feng Q, Sun X, Lu X, Edvinsson L, Hedner T. Decreased responsiveness of vascular postjunctional alpha(1)-, alpha(2)-adrenoceptors and neuropeptide Y1 receptors in rats with heart failure. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1999;166:285-291.
78. Brodde OE. Beta-1-Adrenoceptors and Beta-2-Adrenoceptors in the Human Heart - Properties, Function, and Alterations in Chronic Heart-Failure. *Pharmacological Reviews*. 1991;43:203-242.
79. Kunos G, Ishac E.J.N. Mechanism of Inverse Regulation of Alpha-1-Adrenergic and Beta-Adrenergic Receptors. *Biochemical Pharmacology*. 1987;36:1185-1191.

80. Dibona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiological Reviews*. 1997;77:75-197.
81. Schwinn DA, Price DT, Narayan P. alpha(1)-adrenoceptor subtype selectivity and lower urinary tract symptoms. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004;79:1423-1434.
82. Guthrie RM, Siegel RL. A multicenter, community-based study of doxazosin in the treatment of concomitant hypertension and symptomatic benign prostatic hyperplasia: The Hypertension and BPH Intervention Trial (HABIT). *Clinical Therapeutics*. 1999;21:1732-1748.
83. Wu DQ, Katz A, Lee CH, Simon MI. Activation of Phospholipase-C by Alpha-1-Adrenergic Receptors Is Mediated by the Alpha-Subunits of Gq Family. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267:25798-25802.
84. Ljung B, Kjellstedt A. Functional antagonism of noradrenaline responses by felodipine and other calcium antagonists in vascular smooth muscles. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10 Suppl 1:S82-S88.
85. Schwinn DA, Page SO, Middleton JP, Lorenz W, Liggett SB, Yamamoto K, Lapetina EG, Caron MG, Lefkowitz RJ, Cotecchia S. The Alpha-1C-Adrenergic Receptor - Characterization of Signal Transduction Pathways and Mammalian Tissue Heterogeneity. *Molecular Pharmacology*. 1991;40:619-626.
86. Minneman KP, Esbenshade TA. Alpha 1-adrenergic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1994;34:117-133.
87. Mueed I, Bains P, Zhang LL, MacLeod KM. Differential participation of protein kinase C and Rho kinase in alpha(1)-adrenoceptor mediated contraction in rat arteries. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2004;82:895-902.
88. Schubert R, Kalentchuk VU, Krien U. Rho kinase inhibition partly weakens myogenic reactivity in rat small arteries by changing calcium sensitivity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002;283:H2288-H2295.
89. Cotecchia S, Schwinn DA, Randall RR, Lefkowitz RJ, Caron MG, Kobilka BK. Molecular-Cloning and Expression of the Cdna for the Hamster Alpha-1-Adrenergic Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988;85:7159-7163.
90. Schwinn DA, Lomasney JW, Lorenz W, Szklut PJ, Fremeau RT, Yangfeng TL, Caron MG, Lefkowitz RJ, Cotecchia S. Molecular-Cloning and Expression of the Cdna for A Novel Alpha-1-Adrenergic Receptor Subtype. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265:8183-8189.
91. Lomasney JW, Cotecchia S, Lorenz W, Leung WY, Schwinn DA, Yangfeng TL, Brownstein M, Lefkowitz RJ, Caron MG. Molecular-Cloning and Expression of the Cdna for the Alpha-1A-Adrenergic Receptor - the Gene for Which Is Located on Human Chromosome-5. *Journal of Biological Chemistry*. 1991;266:6365-6369.

92. Perez DM, Piascik MT, Graham RM. Solution-Phase Library Screening for the Identification of Rare Clones - Isolation of An Alpha-1D-Adrenergic Receptor Cdna. *Molecular Pharmacology*. 1991;40:876-883.
93. Ruffolo RR, Jr., Nichols AJ, Stadel JM, Hieble JP. Structure and function of alpha-adrenoceptors. *Pharmacol Rev*. 1991;43:475-505.
94. Cavalli A, Lattion AL, Hummler E, Nenniger M, Pedrazzini T, Aubert JF, Michel MC, Yang M, Lembo G, Vecchione C, Mostardini M, Schmidt A, Beermann F, Cotecchia S. Decreased blood pressure response in mice deficient of the alpha1b-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:11589-11594.
95. Hrometz SL, Edelmann SE, Mccune DF, Olges JR, Hadley RW, Perez DM, Piascik MT. Expression of multiple alpha(1)-adrenoceptors on vascular smooth muscle: Correlation with the regulation of contraction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1999;290:452-463.
96. Rokosh DG, Simpson PC. Knockout of the alpha 1A/C-adrenergic receptor subtype: the alpha 1A/C is expressed in resistance arteries and is required to maintain arterial blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:9474-9479.
97. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, Eikenburg DC, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Ruffolo RR. International Union of Pharmacology .10. Recommendation for Nomenclature of Alpha(1)-Adrenoceptors - Consensus Update. *Pharmacological Reviews*. 1995;47:267-270.
98. Graham RM, Perez DM, Hwa J, Piascik MT. alpha(1)-Adrenergic receptor subtypes - Molecular structure, function, and signaling. *Circulation Research*. 1996;78:737-749.
99. Piascik MT, Perez DM. alpha(1)-adrenergic receptors: New insights and directions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001;298:403-410.
100. Zuscik MJ, Sands S, Ross SA, Waugh DJJ, Gaivin RJ, Morilak D, Perez DM. Overexpression of the alpha(1B)-adrenergic receptor causes apoptotic neurodegeneration: Multiple system atrophy. *Nature Medicine*. 2000;6:1388-1394.
101. Zuscik MJ, Chalothorn D, Hellard D, Deighan C, Mcgee A, Daly CJ, Waugh DJJ, Ross SK, Gaivin RJ, Morehead AJ, Thomas JD, Plow EF, McGrath JC, Piascik MT, Perez DM. Hypotension, autonomic failure, and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing the alpha(1B)-adrenergic receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276:13738-13743.
102. Xiao L, Pimental DR, Amin JK, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS. MEK1/2-ERK1/2 mediates alpha(1)-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001;33:779-787.
103. Lemire I, Ducharme A, Tardif JC, Poulin F, Jones LR, Allen BG, Hebert TE, Rindt H. Overexpression of wild-type alpha(1B)-adrenoceptors predisposes to heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001;33:A66.

104. Wettschureck N, Rutten H, Zywiets A, Gehring D, Wilkie TM, Chen J, Chien KR, Offermanns S. Absence of pressure overload induced myocardial hypertrophy after conditional inactivation of G alpha(q)/G alpha(11) in cardiomyocytes. *Nature Medicine*. 2001;7:1236-1240.
105. Debrus S, Rahbani L, Marttila M, Delorme B, Paradis P, Nemer M. The Zinc Finger-Only Protein Zfp260 Is a Novel Cardiac Regulator and a Nuclear Effector of {alpha}1-Adrenergic Signaling. *Mol Cell Biol*. 2005;25:8669-8682.
106. Tolg R, Kurz T, Ungerer M, Schrieck J, Gorge B, Richardt G. Influence of alpha- and beta-adrenoceptor antagonists on ventricular fibrillation in ischemic rat hearts. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1997;356:62-68.
107. Salvi S. alpha(1)-adrenoreceptors and pulmonary hypertension. *Chest*. 2000;117:1523-1524.
108. Makaritsis KP, Gavras H, Du Y, Chobanian AV, Brecher P. alpha(1)-adrenergic plus angiotensin receptor blockade reduces atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Hypertension*. 1998;32:1044-1048.
109. Wang Y, Hou R, Li P, Li J, Yan J, Yin F, Han C, Zhang Y. Gene expression profiles in response to the activation of adrenoceptors in A7r5 aortic smooth muscle cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31:602-607.
110. Tanoue A, Koba M, Miyawaki S, Koshimizu T, Hosoda C, Oshikawa S, Tsujimoto G. Role of the alpha(1D)-adrenergic receptor in the development of salt-induced hypertension. *Hypertension*. 2002;40:101-106.
111. Vecchione C, Fratta L, Rizzoni D, Notte A, Poulet R, Porteri E, Frati G, Guelfi D, Trimarco V, Mulvany MJ, Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Cotecchia S, Lembo G. Cardiovascular influences of alpha(1b)-adrenergic receptor defect in mice. *Circulation*. 2002;105:1700-1707.
112. Bertram D, Barres C, Cuisinaud G, Julien C. The arterial baroreceptor reflex of the rat exhibits positive feedback properties at the frequency of Mayer waves. *Journal of Physiology-London*. 1998;513:251-261.
113. Vicentic A, Robeva A, Rogge G, Uberti M, Minneman KP. Biochemistry and pharmacology of epitope-tagged alpha(1)-adrenergic receptor subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;302:58-65.
114. Yang M, Ruan J, Voller M, Schalken J, Michel MC. Differential regulation of human alpha(1)-adrenoceptor subtypes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1999;359:439-446.
115. Hilgers RH, Webb RC. Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: focus on Rho. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:829-835.
116. Rudner XL, Berkowitz DE, Funk BL, Kwatra MM, Schwinn DA. Subtype specific regulation of human vascular alpha(1)-adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation*. 1998;98:540.

117. Schiffrin EL. Alpha 1-adrenergic receptors in the mesenteric vascular bed of renal and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl.* 1984;2:S431-S432.
118. Michel MC, Siepmann F, Buscher R, Philipp T, Brodde OE. Ontogeny of Sympathetic Responsiveness in Spontaneously Hypertensive Rats .1. Renal Alpha-1-Adrenergic, Alpha-2-Adrenergic, and Beta-Adrenergic Receptors and Their Signaling. *Hypertension.* 1993;22:169-177.
119. Lais LT, Brody MJ. Vasoconstrictor hyperresponsiveness: an early pathogenic mechanism in the spontaneously hypertensive rat. *Eur J Pharmacol.* 1978;47:177-189.
120. Uchino K, Frohlich ED, Nishikimi T, Isshiki T, Kardon MB. Spontaneously hypertensive rats demonstrate increased renal vascular alpha 1-adrenergic receptor responsiveness. *Am J Physiol.* 1991;260:R889-R893.
121. Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovascular Research.* 2004;61:238-246.
122. Grisk O. Sympatho-renal interactions in the determination of arterial pressure: role in hypertension. *Experimental Physiology.* 2005;90:183-187.
123. Takata Y, Kato H. Adrenoceptors in SHR: alterations in binding characteristics and intracellular signal transduction pathways. *Life Sci.* 1996;58:91-106.
124. Hocher B, George I, Diekmann F, Zart R, Rebstock J, Schwarz A, Thone-Reineke C, Neumayer HH, Bauer C. ETA receptor blockade induces fibrosis of the clipped kidney in two-kidney-one-clip renovascular hypertensive rats. *Journal of Hypertension.* 2000;18:1807-1814.
125. Diekmann F, Zart R, Thone-Reineke C, Bauer C, Neumayer HH, Hocher B. Regulation of the renal endothelin system in the two-kidney, one clip renal hypertensive rat. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2000;36:S191-S194.
126. Dendorfer A, Thornagel A, Raasch W, Grisk O, Tempel K, Dominiak P. Angiotensin II induces catecholamine release by direct ganglionic excitation. *Hypertension.* 2002;40:348-354.
127. Ricci A, Bronzetti E, Conterno A, Greco S, Mulatero P, Schena M, Schiavone D, Tayebati SK, Veglio F, Amenta F. alpha(1)-adrenergic receptor subtypes in human peripheral blood lymphocytes. *Hypertension.* 1999;33:708-712.
128. Luther HP, Podlowski S, Schulze W, Morwinski R, Buchwalow I, Baumann G, Wallukat G. Expression of alpha(1)-adrenergic receptor subtypes in heart cell culture. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2001;224:69-79.
129. Mccune DF, Post GR, Hrometz SL, Edelmann SE, Olges JR, Piascik MT. Subcellular colocalization of alpha(1)-adrenergic receptor (AR) subtypes and G-protein alpha subunits in vascular smooth muscle and cardiac myocytes. *Faseb Journal.* 1999;13:A460.
130. Julien C, Malpas SC, Stauss HM. Sympathetic modulation of blood pressure variability. *Journal of Hypertension.* 2001;19:1707-1712.



131. Chen XL, Rembold CM. Phenylephrine Contracts Rat Tail Artery by One Electromechanical and 3 Pharmacomechanical Mechanisms. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1995;37:H74-H81.
132. Brodde OE. Beta-1-Adrenoceptors and Beta-2-Adrenoceptors in the Human Heart - Properties, Function, and Alterations in Chronic Heart-Failure. *Pharmacological Reviews*. 1991;43:203-242.
133. Kiuchi K, Vatner DE, Uemura N, Bigaud M, Hasebe N, Hempel DM, Graham RM, Vatner SF. Mechanisms of Alpha-1-Adrenergic Vascular Desensitization in Conscious Dogs. *Circulation Research*. 1992;71:1185-1199.
134. Chalothorn D, Mccune DF, Edelmann SE, Garcia-Cazarin ML, Tsujimoto G, Piascik MT. Differences in the cellular localization and agonist-mediated internalization properties of the alpha(1)-adrenoceptor subtypes. *Molecular Pharmacology*. 2002;61:1008-1016.
135. Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, Funk BL, Cozart KL, D'Amico EB, El Moalem H, Page SO, Richardson CD, Winters B, Marucci L, Schwinn DA. Subtype specific regulation of human vascular alpha(1)-adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation*. 1999;100:2336-2343.
136. Gurdal H, Tilakaratne N, Brown RD, Fonseca M, Friedman E, Johnson MD. The expression of alpha(1) adrenoceptor subtypes changes with age in the rat aorta. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995;275:1656-1662.
137. Ibarra M, Terron JA, LopezGuerrero JJ, VillalobosMolina R. Evidence for an age-dependent functional expression of alpha(1D)-adrenoceptors in the rat vasculature. *European Journal of Pharmacology*. 1997;322:221-224.
138. Hu ZW, Shi XY, Hoffman BB. Insulin and insulin-like growth factor I differentially induce alpha(1)-adrenergic receptor subtype expression in rat vascular smooth muscle cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98:1826-1834.
139. Eckhart AD, Zhu ZM, Arendshorst WJ, Faber JE. Oxygen modulates alpha(1B)-adrenergic receptor gene expression by arterial but not venous vascular smooth muscle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1996;40:H1599-H1608.
140. Eckhart AD, Yang NY, Xin XH, Faber JE. Characterization of the alpha(1B)-adrenergic receptor gene promoter region and hypoxia regulatory elements in vascular smooth muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94:9487-9492.
141. Salvi S. alpha(1)-adrenoreceptors and pulmonary hypertension. *Chest*. 2000;117:1523-1524.
142. Schwinn DA, Johnston GI, Page SO, Mosley MJ, Wilson KH, Worman NP, Campbell S, Fidock MD, Furness LM, Parrysmith DJ, Peter B, Bailey DS. Cloning and Pharmacological Characterization of Human Alpha-1-Adrenergic Receptors - Sequence Corrections and Direct Comparison with Other Species Homologs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995;272:134-142.

143. Taguchi K, Yang M, Goepel M, Michel MC. Comparison of human alpha(1)-adrenoceptor subtype coupling to protein kinase C activation and related signalling pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1998;357:100-110.
144. Gisbert R, Madrero Y, Sabino V, Noguera MA, Ivorra MD, D'Ocon P. Functional characterization of alpha 1-adrenoceptor subtypes in vascular tissues using different experimental approaches: a comparative study. *Br J Pharmacol*. 2003;138:359-368.
145. Marti D, Miquel R, Ziani K, Gisbert R, Ivorra MD, Anselmi E, Moreno L, Villagrasa V, Barettino D, D'Ocon P. Correlation between mRNA levels and functional role of {alpha}1-adrenoceptor subtypes in arteries: evidence of {alpha}1L as a functional isoform of the {alpha}1A-adrenoceptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H1923-H1932.
146. Mueed I, Bains P, Zhang L, MacLeod KM. Differential participation of protein kinase C and Rho kinase in alpha 1-adrenoceptor mediated contraction in rat arteries. *Can J Physiol Pharmacol*. 2004;82:895-902.
147. Yeoh M, Brock JA. Rho kinase inhibitors reduce neurally evoked contraction of the rat tail artery in vitro. *Br J Pharmacol*. 2005.
148. Arai K, Tanoue A, Goda N, Takeda M, Takahashi K, Tsujimoto G. Characterization of the mouse alpha 1D-adrenergic receptor gene. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1999;81:271-278.
149. Cavalli A, Lattion AL, Hummler E, Nenniger M, Pedrazzini T, Aubert JF, Michel MC, Yang M, Lembo G, Vecchione C, Mostardini M, Schmidt A, Beermann F, Cotecchia S. Decreased blood pressure response in mice deficient of the alpha(1b)-adrenergic receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94:11589-11594.
150. Hosoda C, Koshimizu T, Tanoue A, Nasa Y, Oikawa R, Tomabechi T, Fukuda S, Shinoura H, Oshikawa S, Takeo S, Kitamura T, Cotecchia S, Tsujimoto G. Two alpha(1)-adrenergic receptor subtypes regulating the vasopressor response have differential roles in blood pressure regulation. *Molecular Pharmacology*. 2005;67:912-922.
151. Villalobos-Molina R, Lopez-Guerrero JJ, Ibarra M. Functional evidence of alpha(1D)-adrenoceptors in the vasculature of young and adult spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology*. 1999;126:1534-1536.
152. Girouard H, de Champlain J. Inhibitory effect of melatonin on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2004;17:339-346.
153. Kuo TB, Yang CC. Altered frequency characteristic of central vasomotor control in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H201-H207.
154. Stauss HM, Mrowka R, Nafz B, Patzak A, Unger T, Persson PB. Does Low-Frequency Power of Arterial Blood-Pressure Reflect Sympathetic Tone. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1995;54:145-154.

155. Lin JC, Tsao WL, Wang Y. Cardiovascular effects of NMDA in the RVLM of spontaneously hypertensive rats. *Brain Res Bull.* 1995;37:289-294.
156. Reja V, Goodchild AK, Phillips JK, Pilowsky PM. Tyrosine hydroxylase gene expression in ventrolateral medulla oblongata of WKY and SHR: a quantitative real-time polymerase chain reaction study. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical.* 2002;98:79-84.
157. Reja V, Goodchild AK, Pilowsky PM. Catecholamine-related gene expression correlates with blood pressures in SHR. *Hypertension.* 2002;40:342-347.
158. Li DP, Pan HL. Plasticity of GABAergic control of hypothalamic presympathetic neurons in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H1110-H1119.
159. Chan JY, Wang LL, Chao YM, Chan SH. Downregulation of basal iNOS at the rostral ventrolateral medulla is innate in SHR. *Hypertension.* 2003;41:563-570.
160. Mizutani K, Sugimoto K, Okuda T, Katsuya T, Miyata T, Tanabe T, Higaki J, Ogihara T, Yamori Y, Tsujita Y, Tago N, Iwai N. Kynureninase is a novel candidate gene for hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Research.* 2002;25:135-140.
161. Seyedabadi M, Goodchild AK, Pilowsky PM. Differential role of kinases in brain stem of hypertensive and normotensive rats. *Hypertension.* 2001;38:1087-1092.
162. Tai MH, Wang LL, Wu KL, Chan JY. Increased superoxide anion in rostral ventrolateral medulla contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats via interactions with nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2005;38:450-462.
163. Uchino K, Frohlich ED, Nishikimi T, Isshiki T, Kardon MB. Spontaneously hypertensive rats demonstrate increased renal vascular alpha 1-adrenergic receptor responsiveness. *Am J Physiol.* 1991;260:R889-R893.
164. Fuchs LC, Nuno D, Lamping KG, Johnson AK. Characterization of endothelium-dependent vasodilation and vasoconstriction in coronary arteries from spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 1996;9:475-483.
165. Reja V, Goodchild AK, Pilowsky PM. Catecholamine related gene expression correlates with blood pressures in SHR. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2003;30:A35.
166. Luff SE, Young SB, McLachlan EM. Hyperinnervation of mesenteric arteries in spontaneously hypertensive rats by sympathetic but not primary afferent axons - An ultrastructural analysis. *Journal of Vascular Research.* 2005;42:348-358.
167. Ekas RD, Jr., Lokhandwala MF. Sympathetic nerve function and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1981;241:R379-R384.
168. Zugck C, Lossnitzer D, Backs J, Kristen A, Kinscherf R, Haass M. Increased cardiac norepinephrine release in spontaneously hypertensive rats: role of presynaptic alpha-2A adrenoceptors. *J Hypertens.* 2003;21:1363-1369.

169. Girouard H, de Champlain J. Inhibitory effect of melatonin on alpha(1)-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*. 2004;17:339-346.
170. Packer CS. Arterial muscle myosin heavy chains and light chains in spontaneous hypertension. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 1997;117:19-28.
171. de Champlain J, Wu R, Girouard H, Karas M, El Midaoui A, Laplante MA, Wu LY. Oxidative stress in hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2004;26:593-601.
172. Wu LY, Girouard H, de Champlain J. Involvement of the cyclic GMP pathway in the superoxide-induced IP3 formation in vascular smooth muscle cells. *Journal of Hypertension*. 2000;18:1057-1064.
173. Huang A, Sun D, Kaley G, Koller A. Superoxide released to high intra-arteriolar pressure reduces nitric oxide-mediated shear stress- and agonist-induced dilations. *Circulation Research*. 1998;83:960-965.
174. Girouard H, de Champlain J. Acute and chronic effects of free radicals on alpha(1)-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*. 2005;23:807-814.
175. Chu Y, Iida S, Lund DD, Weiss RM, Dibona GF, Watanabe Y, Faraci FM, Heistad DD. Gene transfer of extracellular superoxide dismutase reduces arterial pressure in spontaneously hypertensive rats - Role of heparin-binding domain. *Circulation Research*. 2003;92:461-468.
176. Lee RM, Owens GK, Scott-Burden T, Head RJ, Mulvany MJ, Schiffrin EL. Pathophysiology of smooth muscle in hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 1995;73:574-584.
177. Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, Heagerty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL, Heistad DD. Vascular remodeling. *Hypertension*. 1996;28:505-506.
178. Perez DM, Karnik SS. Multiple signaling states of G-protein-coupled receptors. *Pharmacological Reviews*. 2005;57:147-161.
179. Erami C, Zhang H, Tanoue A, Tsujimoto G, Thomas SA, Faber JE. Adrenergic catecholamine trophic activity contributes to flow-mediated arterial remodeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289:H744-H753.
180. Kintscher U, Lyon CJ, Law RE. Angiotensin II, PPAR-gamma and atherosclerosis. *Front Biosci*. 2004;9:359-369.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA:	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
APS:	American Physiological Society
AT1:	Angiotensin-Rezeptor, Typ 1
AVP:	Arginin-Vasopressin
BSA:	bovines Serumalbumin
Ca <sup>2+</sup> :	Kalziumionen
CaCl <sub>2</sub> :	Kalziumchlorid
cDNA:	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
CO <sub>2</sub> :	Kohlenstoffdioxid
COS-7:	Ovarialzellen des Hamsters
DAG:	Diacylglycerol
DAPI:	4,6-Diamidino-2-phenylindoldihydrochlorid
DMEM:	Dulbecco's modified Eagle's medium
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
EGTA:	Ethylen-glykol-Tetraessigsäure
ER:	endoplasmatisches Retikulum
HEK293:	embryonale Nierenzellen des Menschen
HIF-1:	Hypoxie-induzierbarer Faktor
IACUC:	Iowa Animal Care and Use Committee
IML:	intermediolateraler Nucleus
IP <sub>3</sub> :	Inositoltriphosphat
K <sup>+</sup> :	Kaliumionen
KCl:	Kaliumchlorid
KG:	Kontrollgruppe
KGW:	Körpergewicht
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> :	Kaliumhydrogenphosphat
Mg <sup>2+</sup> :	Magnesiumionen
MgSO <sub>4</sub> :	Magnesiumsulfat
N <sub>2</sub> :	Stickstoff
Na <sup>+</sup> :	Natriumionen
NaCl:	Natriumchlorid

NaHCO <sub>3</sub> :	Natriumhydrogenkarbonat
NaNp:	Natriumnitroprussid
NMDA:	N-methyl-D-aspartat-Rezeptoren
NO:	Stickstoffmonoxid
NPY:	Neuropeptid Y
NTS:	Nucleus tractus solitarius
O <sub>2</sub> :	Sauerstoff
PBS:	phosphatgepufferte Lösung
PHE:	Phenylephrin
PIP <sub>2</sub> :	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKC:	Proteinkinase C
PLC:	Phospholipase C
RR:	Blutdruck
RVLM:	rostroventrolaterale Medulla oblongata
SHR:	spontan hypertensive Ratten
SpNa:	sympathische Nervenaktivität
WKY:	Wistar Kyoto-Ratten
2K-1C:	renalhypertensive Ratten (engl. 2-kidney,1-clip-rats)

## 8 Veröffentlichungsverzeichnis

- 1. Lai E.Y., Martinka P., Föhling M., Mrowka R., Steege A., Gericke A., Sendeski A., Persson A.E.G., Patzak A.**  
“Adenosine Restores Angiotensin II-induced Contractions by Receptor-Independent Enhancement of Calcium Sensitivity in Renal Arterioles”  
Circulation Research, 2006;99:1117-1124.
- 2. Gericke A., Stauss H.M.**  
“Vascular Sympathetic Responsiveness and its Impact on Low Frequency Blood Pressure Variability in Hypertensive Rats”  
European Society of Cardiology, Abstract Book, 09/2005,  
<http://www.escardio.org/knowledge/congresses/>
- 3. Gericke A., Stefani A.J., Stauss H.M.**  
“Vascular Sympathetic Responsiveness Modulates Low Frequency Blood Pressure Variability (Mayer Waves)”  
Annual Meeting of the IPS, 19/34, 2005
- 4. Gericke A., Stefani A.J., Stauss H.M.**  
“Low frequency blood pressure variability (Mayer waves) depends on vascular sympathetic responsiveness”  
FASEB Journal 19(4): A602-A603, 2005
- 5. Gericke A., Martinka P., Meyer H., Stauss H.M.**  
“Impact of  $\alpha_1$ -Adrenoceptor Expression on Contractile Properties of Gene-Transfected Vascular Smooth Muscle Cells”  
European Student’s Conference, 15:504, 2004
- 6. Gericke A., Stauss H.M.**  
“Contribution of sympathetic nerve activity and vascular adrenergic responsiveness to sympathetic-mediated blood pressure Mayer waves”  
Annual Meeting of the IPS, 3/9, 2004

**7. Gericke A., Stefani A.J., Stauss H.M.**

“Contribution of sympathetic nerve activity and vascular adrenergic responsiveness to sympathetic-mediated blood pressure Mayer waves”

FASEB Journal 18(4): A674-674, 2004

**8. Gericke A., Persson P.B., Stauss H.M.**

“Impact of  $\alpha_1$ -Adrenoceptor Expression on Sympathetic-Mediated Blood Pressure Oscillations in Hypertension”

European Student’s Conference, 14:534, 2003

**9. Gericke A., Persson P.B., Stauss H.M.**

“Impact of  $\alpha_1$ -Adrenoceptor Density on Vascular Responsiveness to Catecholamines”

German Journal of Cardiology, vol. 92 suppl. 2, 2/82, 2003

**10. Stauss H.M., Lamping K.G., Nuno D.W., Mueller M., Faraci F.M., Gericke A.**

“Mechanisms and Functional Implications of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -Adrenoceptors for Sympathetic Modulation of Vascular Tone”

FASEB Journal 17(4): A400-400, 2003

**11. Gericke A., Persson P.B., Stauss H.M.**

“Role of  $\alpha_1$ -Adrenoceptor Density and Subtypes for Sympathetic Modulation of Vascular Tone”

FASEB Journal 17(4): A400-400, 2003

**12. Gericke A., Persson P.B., Wagner K.D., Stauss H.M.**

“Sympathetic Modulation of Vascular Tone Depends on  $\alpha_1$ -Adrenergic Receptor Gene Expression”

European Journal of Physiology 443:199-200, 2002

**13. Gericke A. and Stauss H.M.**

“The Frequency of Mayer Waves Depends on Vascular  $\alpha_1$ -Adrenergic Receptor Gene Expression”

European Student’s Conference, 12:16, 2001



## **9 Lebenslauf**

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

## **10 Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst sowie die benutzte Literatur und die verwendeten Hilfsmittel vollständig erwähnt zu haben.

Die vorliegende Studie ist bisher von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden und stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Sofern fremde Abbildungen zur Illustration verwendet wurden, ist dies als Quelle und im Literaturverzeichnis angegeben.

Adrian Gericke

## 11 Danksagung

Ich danke Prof. Dr. P.B. Persson und meinem früheren Betreuer PD Dr. H.M. Stauss. Sie ermöglichten mir die Durchführung eines großen Spektrums an Methoden, die Zusammenarbeit mit anderen Instituten sowie den Aufenthalt an der University of Iowa, USA.

PD Dr. A. Patzak danke ich für die exzellente Betreuung und Begleitung meiner Promotionsarbeit. Die zahlreichen Diskussionen, seine konstruktiven Ratschläge sowie seine ständige Ansprechbarkeit bei Problemen und Fragen habe ich sehr schätzen gelernt.

Ein großes Dankeschön geht an Dr. P. Martinka, der mir mit seinem umfangreichen naturwissenschaftlichen Wissen und seinen praktischen Fertigkeiten zur Lösung vieler Problemstellungen verhalf.

Weiterhin danke ich Dr. K.D. Wagner, Prof. Dr. H. Scholz, Frau Richter, Frau Grätsch, Frau Amonet sowie Dr. I. Nazarenko, Dr. H. Meyer und Dr. K. Wilfert, die mir bei Fragen und Problemen fachlicher und technischer Natur immer eine große Hilfe waren.

Prof. F.M. Faraci, Frau Prof. K.G. Lamping und D.W. Nuno gilt mein Dank für die technische und logistische Unterstützung bei dem Erlernen der Experimente an isolierten Widerstandsgefäßen während meines Aufenthaltes an der University of Iowa. Gleichzeitig möchte mich für die finanzielle Unterstützung durch die studentische Forschungsförderung der Charité und den DAAD bedanken.

Bert Große und Sascha Bock möchte ich für die Durchsicht des Manuskriptes und die konstruktiven Kommentare danken.

Meiner Freundin Myriam danke ich von ganzem Herzen für die Unterstützung, Geduld und Liebe während meiner Arbeit an dieser Dissertation.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, die mich stets unter eigenen Entbehrungen unterstützt und gefördert haben. Ohne deren Hilfe wäre die Durchführung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.