

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie
mit Klinischer Neurophysiologie
des Alfried Krupp von Bohlen und Halbach Krankenhauses Essen

Simulation des posturalen Tachykardiesyndroms
mittels Kipptisch und Lower-body-negative-pressure

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Miroslaw Marian Wiaderek, geb. Mis
aus Tarnowskie Gory, Polen

2004

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K-H. Jöckel

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat R.R. Diehl

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. J. Fandrey

Tag der mündlichen Prüfung: 17. August 2005

Bereits veröffentlichte Ergebnisse dieser Arbeit

Kis, B., Wiaderek, M., Diehl, R.R. (2003)

The physiologic syncope: cardio- and cerebrovascular response to excessive orthostatic stress.

Neurology 60 (Suppl. 1), A45

Kis, B., Wiaderek, M., Berlit, P., Diehl, R.R. (2002)

Die physiologische Synkope. Autonome Funktionsstörung durch den Lower-body-negative-pressure-Test.

Klinische Neurophysiologie 33 (Suppl. 3), A12

Kis, B., Wiaderek, M., Berlit, P., Diehl, R.R. (2002)

Der „Lower-body-negative-pressure-(LBNP)“-Test: Ein neues Modell des Posturalen Tachykardie-Syndroms (POTS) beim Gesunden.

Aktuelle Neurologie 29 (Suppl. 2), 70-71

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Überblick	4
1.2 Die Synkope.....	5
1.3 Das autonome Nervensystem	5
1.4 Störungen der Orthostase.....	7
1.5 Das posturale Tachykardiesyndrom (POTS).....	10
1.5.1 Geschichtliche Aspekte des POTS	10
1.5.2 Definition des POTS.....	11
1.5.3 Ätiologie des POTS.....	13
1.5.3.1 Periphere sympathische Dysregulation	15
1.5.3.2 Hypovolämie	16
1.5.3.3 Venöses pooling und gesteigerte kapilläre Filtration.....	17
1.5.3.4 Hirnblutflussgeschwindigkeit (CBFV)	17
1.5.4 Zusammenfassung	19
1.6 Das Lower-body-negative-pressure-(LBNP)-System	20
1.6.1 Übersicht.....	20
1.6.2 Phase I beim LBNP-Test (Kompensation).....	21
1.6.3 Phase II beim LBNP-Test (Tachykardie).....	21
1.6.4 Phase III beim LBNP-Test (Instabilität)	22
1.6.5 Phase IV beim LBNP-Test (Dekompensation)	22
1.7 Die Regulation der Hirndurchblutung	23
1.8 Fragestellungen dieser Arbeit	24
2. Materialien und Methoden	25
2.1 Probanden	25
2.2 TCD-Messungen.....	26
2.2.1 Apparatur für die Gefäßsonografie.....	26

2.2.2 TCD-Sonografie der Arteriae cerebri mediae	26
2.2.3 Fixierung der Schallköpfe	27
2.3 Messung der Herzfrequenz und des Blutdruckes mittels Finapres.....	29
2.3.1 Gerätschaft und Prinzip der Messung	29
2.3.2 Positionierung der Blutdruckmanschette.....	31
2.3.3 Validität der Messungen.....	32
2.4 Bestimmung des endexpiratorischen CO ₂	33
2.4.1 Prozedur und Utensilien	33
2.5 Heart-rate-deep-breathing-(HRDB)-Test	34
2.5.1 Durchführung	34
2.5.2 Auswertung des HRDB	35
2.6 Der Head-upright-tilt-table-(HUT)-Test und das Lower-body-negative- pressure-(LBNP)-System.....	36
2.6.1 Der Kipptisch mit der LBNP-Kammer	36
2.6.2 Procedere des HUT.....	37
2.7 Messparameter.....	38
2.8 Statistische Auswertungen.....	38
3. Ergebnisse.....	39
3.1 Übersicht.....	39
3.2 Häufigkeit präsynkopaler Beschwerden in Abhängigkeit vom Alter.....	40
3.3 Probanden ohne präsynkopale Beschwerden (Gruppe 1).....	41
3.3.1 Zeitlicher Vergleich der untersuchten Parameter	41
3.3.2 Darstellung einzelner Werte zum Endpunkt der Messung.....	43
3.3.3 Vergleich der Parameter bezüglich der Geschlechtsspezifität	44
3.4 Probanden mit präsynkopalen Beschwerden (Gruppe 2,3)	45
3.4.1 Übersicht.....	45
3.4.2 Zeitlicher Vergleich der untersuchten Parameter bei Probanden mit Präsynkope bei -40 mmHg (Gruppe 2)	45
3.4.3 Darstellung einzelner Werte zum Endpunkt der Messung.....	47

3.4.4 Vergleich der Parameter bezüglich der Geschlechtsspezifität	48
3.4.5 Zeitlicher Vergleich der untersuchten Parameter bei Probanden mit Präsynkope bei -20 mmHg (Gruppe 3)	49
3.4.6 Darstellung einzelner Werte zum Endpunkt der Messung.....	50
3.5 Kollation der Differenzen in allen drei Gruppen.....	51
4. Diskussion.....	53
4.1 Versuchsaufbau.....	53
4.2 Die Diagnostik des POTS	55
4.3 Der LBNP-Test bei gesunden Probanden.....	56
4.4 Kreislaufregulatorische Reaktionen auf die Orthostase	57
4.4.1 Probanden ohne präsynkopale Beschwerden (Gruppe 1).....	57
4.4.2 Probanden mit Präsynkope bei -40 mmHg und -20 mmHg.....	58
(Gruppe 2,3).....	58
4.5 Einzelne Parameter im Vergleich	58
4.6 Synthese	60
5. Zusammenfassung	64
6. Literaturverzeichnis	65
7. Abkürzungsverzeichnis.....	73
8. Danksagungen.....	74
9. Lebenslauf	75

1. Einleitung

1.1 Überblick

Diese Arbeit befasst sich mit den Auswirkungen orthostatischer Veränderungen und Unterdruck der unteren Extremitäten auf den menschlichen Körper. Dabei wird das geschlossene Kreislaufsystem von der horizontalen Position, in der annähernd gleiche Druckgefälle und Volumina bestehen, in eine vertikale manövriert. Dadurch kommt es zu unterschiedlichen Adaptationsmechanismen, durch welche der Organismus versucht, das starke Druckgefälle und die unterschiedlichen Verteilungsmuster der Volumina zwischen den unteren und oberen Körperpartien zu kompensieren.

Eine zusätzliche Option bei dieser Art von Untersuchungen bietet neben dem Kipptisch das Lower-body-negative-pressure-Verfahren (LBNP). Hierbei wird an den unteren Extremitäten des Probanden ein Unterdruck erzeugt, der mit dem Einstrom zusätzlichen Volumens in diese Körperpartien einhergeht. Durch Erfassung kreislaufphysiologischer Parameter wie Hirndurchblutung, Blutdruck, Herzfrequenz oder endexpiratorisches CO₂ und Atemfrequenz wird versucht, die Anpassungsfähigkeit des Organismus auf diesen Stimulus zu eruieren und damit möglichen Ursachen orthostatischer Erkrankungen auf den Grund zu gehen. Dabei fokussiert diese Arbeit insbesondere das posturale Tachykardiesyndrom (POTS), das eine Unterform der autonomen Dysfunktion mit orthostatischer Intoleranz darstellt (Grubb et al. 2001).

1.2 Die Synkope

Als vorübergehender Verlust von Bewusstsein und Muskeltonus definiert, stellt die Synkope eines der ältesten dokumentierten medizinischen Symptome dar, das Hippokrates selbst als erster beschrieb (gr.: syncopein = zusammenfallen) (Grubb, Klingenheben 1999). Charakteristischerweise zeichnet sich die Synkope sowohl als Symptom als auch Syndrom durch eine Vielzahl von Ursachen aus, die in den letzten Jahren auch durch den Einsatz der Kipptischuntersuchung für den Medizineralltag zunehmend an Bedeutung gewonnen haben. Die Komplexität dieser Erkrankung zusammen mit den neuesten Untersuchungen hat dazu geführt, die Einteilung der autonomen Dysfunktionen zu überdenken und eine neue Klassifikation analog dem jetzigen Wissensstand und dem Verständnis dieser Störungen zu konzipieren.

1.3 Das autonome Nervensystem

Das periphere und das zentrale Nervensystem bilden zusammen das menschliche Nervensystem. Trotz dieser anatomischen Differenzierung bestehen zwischen beiden Anteilen funktionelle Assoziationen (Bennarroch 1993). Das periphere Nervensystem gliedert sich weiterhin in einen somatischen und einen autonomen (ANS) Anteil, der sympathisch und parasympathisch die inneren Organe, die glatte Muskulatur (hier besonders die Gefäßmuskulatur) und die exokrinen Drüsen innerviert. Hierbei sind die Organe des Gastrointestinal-, Urogenitaltraktes und des kardiopulmonalen Systems, die vom ANS kontrolliert werden, von der Willkür unabhängig. Dabei spielt der Sympathikus in Stresssituationen eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Körperreaktionen, während der Parasympathikus das Pendant in Ruhesituationen darstellt (Grubb, Klingenheben 1999).

Einen entscheidenden Schritt in der Entwicklung des Menschen stellte die Annahme der aufrechten Körperposition dar, bei welcher das System der Blutdruckregulation eine Umstellung von einer horizontalen in eine vertikale Körperhaltung kompensieren musste.

Etwa 25 % des menschlichen, zirkulierenden Blutvolumens befinden sich im Thorax. Unmittelbar nach der Einnahme einer aufrechten Körperhaltung versacken ca. 500 ml Blut in die unteren Körperpartien (Abdomen, untere Extremitäten), wobei die Hälfte durch kompensatorische Maßnahmen wieder rückverteilt wird. Das daraus resultierende Blutvolumendefizit hat eine Abnahme des venösen Blutangebots zum Herzen und damit auch der kardialen Füllungsdrücke zufolge, was wiederum zu einer Abnahme des Auswurfvolumens um bis zu 40% führt (Grubb, Klinghenben 1999). Als Indifferenzpunkt zur Bestimmung dieser Veränderungen dient der venöse hydrostatische Druck, der von der Körperlage unabhängig ist. Dieser Punkt befindet sich beim Menschen unterhalb des Diaphragmas und ist nur geringen Diskrepanzen durch die venöse Compliance unterworfen (Wieling, Lieshout 1993). Nach dem Übergang in die aufrechte Position wird beim Gesunden der Blutdruck in der Regel innerhalb einer Minute stabilisiert. Hierbei sei darauf hingewiesen, dass es sich im Gegenteil hierzu bei der Kipptischuntersuchung um eine passive Änderung der Position handelt, bei der unter anderem die Muskelpumpe der unteren Extremitäten ausgeschaltet wird. Unmittelbar nach der Aufrichtung kommt es aufgrund der o. g. Defizite zu einer Abnahme des kardialen Füllungsvolumens und des arteriellen Blutdruckes (Grubb, Klinghenben 1999). Eine direkte Folge dieser Veränderungen ist die Deaktivierung der Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus sowie Herz und Lunge. Die über vagale Fasern verlaufenden Afferenzen der kardialen Mechanorezeptoren inhibieren über den Tractus solitarius die kardiovaskulären Gebiete der Medulla oblongata im Nucleus solitarius (Benarroch 1993). Aufgrund des niedrigeren Volumens bei der aufrechten Position resultiert daraus eine verminderte Aktivität der vagalen Afferenzen zum Hirnstamm mit der Folge einer systemischen Vasokonstriktion durch den

erhöhten Sympathikotonus. Gleichzeitig deaktiviert der abfallende Blutdruck die Barorezeptoren, wodurch ein Anstieg der Herzfrequenz ausgelöst wird. Nach Abschluss dieser Kompensationsvorgänge resultieren eine Abnahme des Auswurfvolumens um ca. 30 % und ein Frequenzanstieg von etwa 10 – 15 bpm (Wieling, Lieshout 1993). Bei Insuffizienz von mindestens einem dieser Mechanismen folgt eine inadäquate Antwort auf den Stimulus, welche die Kaskade Hypotension → zerebrale Minderperfusion → Hypoxie → Bewusstseinsverlust zuzufolge hat (Grubb, Klingenheben 1999).

1.4 Störungen der Orthostase

Zwischenzeitlich konnte eine Vielzahl von Dysfunktionen der orthostatischen Regulation identifiziert werden, die trotz gewisser Gemeinsamkeiten in vieler Hinsicht doch einzigartige Entitäten aufweisen. Eine Klassifikation dieser Störungen ist daher willkürlich und zur Diskussion offen. Die Abbildung 1.1 stellt, angelehnt an die American Autonomic Society von 1996, eine vereinfachte Einteilung autonomer Funktionsstörungen mit orthostatischer Intoleranz dar. Diese Störungen werden von einigen Autoren in primäre und sekundäre Formen unterteilt, wobei Erstere in der Regel idiopathisch sind und einen akuten oder chronischen Verlauf annehmen können, während den Letzteren entweder eine spezifische Grunderkrankung oder ein biochemischer Defekt zugrunde liegt (Abb. 1.2).

Klinisch stellt die orthostatische Dysregulation einen der häufigsten Vorstellungsgründe beim Hausarzt dar. Hierbei können üblicherweise drei große Orthostasesyndrome unterschieden werden.

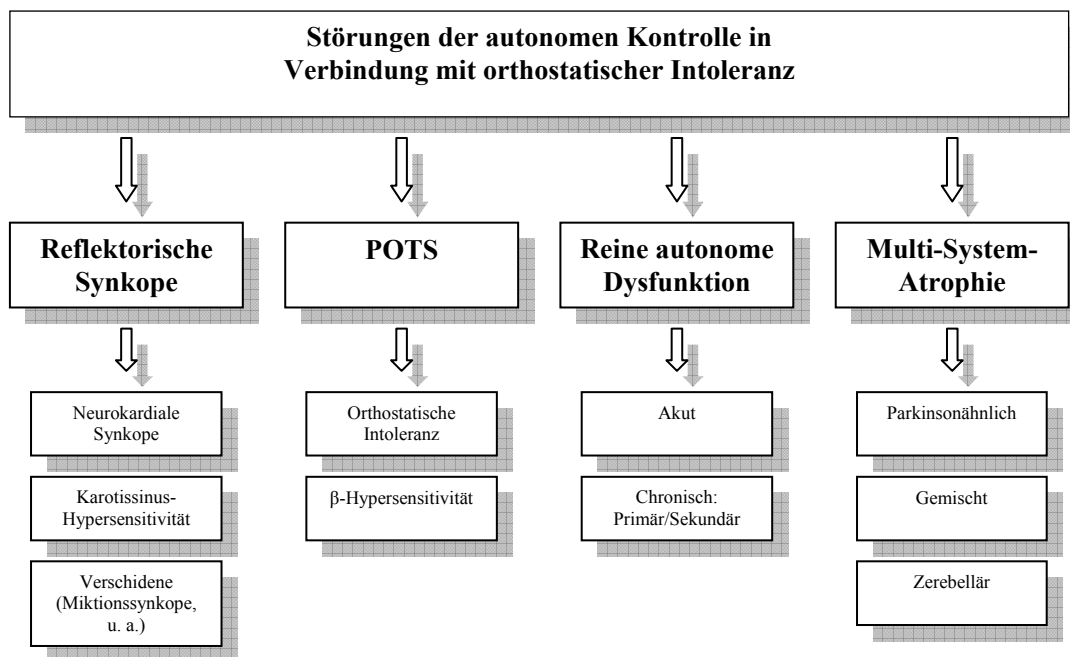


Abb. 1.1: Gegenüberstellung der Hauptgruppen autonomer Funktionsstörungen mit orthostatischer Intoleranz (Grubb, Klingenheben 1999).

Die hypoadrenerge orthostatische Hypotension (HOH) zeichnet sich durch einen kontinuierlichen Blutdruckabfall systolisch um ≥ 20 mmHg bzw. ≥ 10 mmHg diastolisch innerhalb der ersten drei Minuten nach dem aktiven Hinstellen oder dem passiven Aufrichten auf dem Kipptisch mit einem Winkel von mindestens 60° aus. In der Regel ist der Pulsanstieg bei dieser Form der orthostatischen Intoleranz reduziert (Diehl, Linden 1999).

Kann postural ein Herzfrequenzanstieg von mindestens 30 Schlägen über der Ausgangsfrequenz in den ersten zehn Minuten nach dem Aufrichten und kaum eine signifikante Veränderung des Blutdrucks eruiert werden, so spricht man von dem posturalen Tachykardiesyndrom (POTS) (Diehl, Linden 1999). Dabei ist in den TCD-Kurven auch eine sukzessive Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit im Rahmen einer zerebrovaskulären Widerstandserhöhung zu verzeichnen (Diehl et al. 1996, Novak et al. 1998). Eine Analogie dieses Phänomens kann man auch in den Extremitäten beobachten (Low et al. 1994, Sandroni et al. 1996).

Eine rasch einsetzende Hypotension und fehlender kompensatorischer Herzfrequenzanstieg, meist sogar eine begleitende Bradykardie nach einer längeren Phase des Stehens, zeichnen die Neurokardiogene Synkope (NKS) aus.

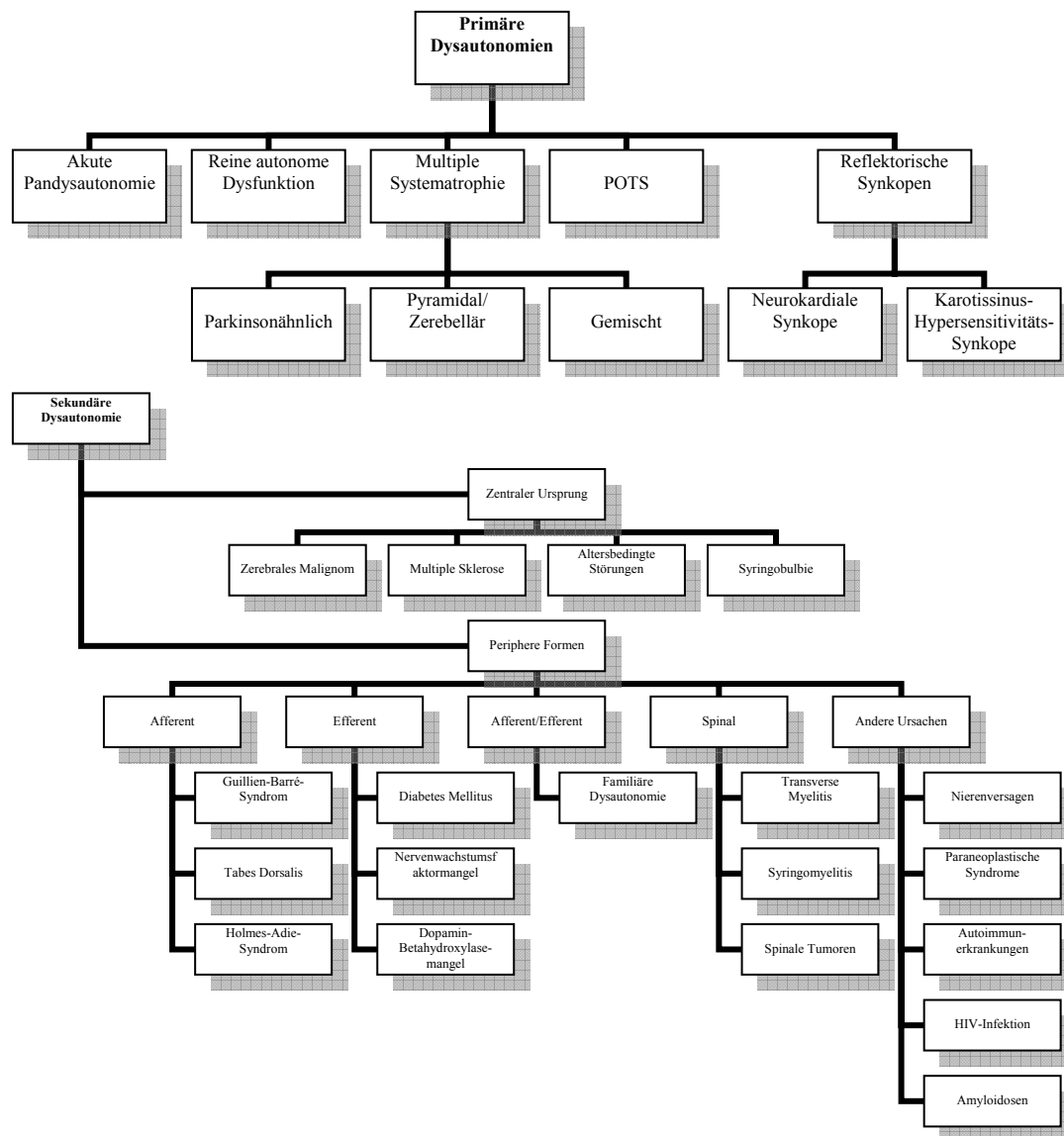


Abb. 1.2: Synopsis autonomer Dysfunktionen mit orthostatischer Intoleranz (Grubb, Klingenheben 1999).

1.5 Das posturale Tachykardiesyndrom (POTS)

1.5.1 Geschichtliche Aspekte des POTS

Bereits früh zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde von Patienten mit Erschöpfungserscheinungen und einer geringen Belastungstoleranz ohne jegliche identifizierbare Ursache berichtet. Als einer der Ersten beschrieb DaCosta während des amerikanischen Bürgerkrieges diesen Zustand mit den Termini „irritable heart syndrome“ und „soldier’s heart“ (DaCosta 1871). Zur Zeit des ersten Weltkrieges folgten dann Reporte mit Bezeichnungen wie „neurocirculatory asthenia“ oder „vasoregulatory asthenia“, basierend auf dem Gedanken, diesem Zustand liege ein funktionales, kardiales Phänomen zugrunde, mit der Folge einer insuffizienten, neuralen Regulation des peripheren Blutflusses (Holmgren et al. 1957). 1944 machten MacLean et al. auf eine Gruppe von Patienten mit orthostatischer Tachykardie und einem nur gering ausgeprägten Abfall des Blutdruckes sowie Anzeichen von Herzklopfen, Vertigo, Schwächeanfällen und Belastungsintoleranz aufmerksam (MacLean et al. 1944). Sie vermuteten die Ursache in einer Störung im Bereich des venösen Kapillarnetzes mit der Folge eines reduzierten venösen Blutflusses zum Herzen. In den 60er Jahren entwickelten zwei Patienten von Frohlich beim Stehen eine posturale Tachykardie ohne Hypotension und zeigten klinisch ein extremes, posturales Angstgefühl, ein präsynkopales Beschwerdebild sowie Vertigosymptomatik. Beide Patienten zeigten gleichzeitig einen exorbitant hohen Herzratenanstieg nach i. v. Gabe von Isoproterenol und eine Korrektur der Symptomatik nach Gabe eines β -Blockers (Frohlich et al. 1966). 1982 gebrauchten Rosen und Cryer den Begriff des posturalen Tachykardiesyndroms bei einem Patienten mit einem Herzfrequenzanstieg von >44 bpm im Stehen ohne orthostatische Hypotension, verbunden mit Herzrasen, Belastungsintoleranz und Erschöpfung (Rosen, Cryer 1982). Vier Jahre später fassten Foud et al.

Patienten mit orthostatischer Intoleranz in Form von posturaler Tachykardie mit geringem Blutdruckabfall mit den Begriff der „idiopathic hypovolemia“ zusammen (Foud et al. 1986). Bei einem ähnlichen Patientenkollektiv zeigten Streeten et al. ebenfalls eine orthostatische Tachykardie ohne Hypotension und bewiesen einen Zusammenhang zwischen der Symptomatik und dem lageabhängigen venösen pooling der unteren Extremitäten (Streeten et al. 1988). Zwei Jahre später berichtete er über vier Patienten, die eine Hypersensitivität gegenüber Noradrenalininfusionen zeigten (Streeten 1990). Hoeldtke et al. demonstrierten bei 13 Patienten mit posturaler Tachykardie eine therapeutisch effektivere Wirkung von Octreotid, einem Vasokonstriktor im Splanchnikusgebiet, gegenüber Dihydroergotamin und verwiesen damit auf eine mögliche Rolle der Splanchnikusgefäße beim venösen pooling (Hoeldtke et al. 1989, Hoeldtke, Davis 1991). Low et al. und Schondorf untersuchten Patienten mit chronischen Angstzuständen und Panikattacken, die ebenfalls die o. g. Symptomatik mit orthostatischer Tachykardie ohne Hypotension aufwiesen (Schondorf, Low 1993, Low et al. 1995).

1.5.2 Definition des POTS

Das posturale Tachykardiesyndrom ist eine leichte Unterform der autonomen Dysfunktion mit orthostatischer Intoleranz. Bei dieser Gruppe von Erkrankungen handelt es sich um Störungen des autonomen Nervensystems, die durch Entgleisungen der Kreislaufregulation bei Lageänderung zu orthostatischer Intoleranz mit Symptomen wie Benommenheitsgefühl, Leeregefühl im Kopf, Standunsicherheit, Palpitationen, Nausea, Schwäche, Zittern, Ängstlichkeit, Müdigkeit, Belastungsintoleranz, Vertigo, Sehstörungen, Tunnelvisionen, Tremor, Hyperventilation, Schwäche der unteren Extremitäten sowie zu rezidivierenden (Prä)Synkopen führen. Weniger häufige Beschwerden umfassen

thorakale Schmerzen, kognitive Störungen, gastrale Motilitätsstörungen und schwere Cephalgien. Häufig geht dieser Erkrankung die Diagnose einer Panikstörung oder eines chronischen Angstsyndroms voraus. Da jedoch die autonome Funktion nicht übermäßig außer Kraft gesetzt wird, bleibt die allgemeine klinische Untersuchung oftmals unauffällig.

Das Autonomic Dysfunction Center in Nashville schätzt die Prävalenz auf ca. 0,2 % ein, wobei die Mehrzahl der POTS-Patienten zwischen 15 und 50 Jahren alt ist. Die mittlere Symptomendauer vor Präsentation beträgt ein Jahr. Frauen sind mit einem Verhältnis von 5:1 etwas häufiger betroffen als Männer (wobei eine Selektionsverzerrung dahingehend diskutiert wird, dass Frauen mit derartigen Beschwerden häufiger einen Arzt konsultieren als Männer). Etwa die Hälfte der Patienten berichtet über eine stattgehabte, vermutlich viral bedingte, Infektion vor dem ersten Auftreten der Symptome, was die Vermutung über eine immunvermittelte Pathogenese unterstützt. Teilweise wird diese Annahme durch die Tatsache alimentiert, dass die Inzidenz verschiedener Autoimmunerkrankungen bei Frauen höher ist. Andere Betroffene beschreiben das Auftreten der ersten Beschwerden nach einer Anzahl stressender Ereignisse wie operativen Eingriffen, Traumata oder Schwangerschaft. Des Weiteren wird eine Symptomverschlechterung bei Frauen kurz vor Einsetzen der Menstruation beschrieben (Grubb et al. 2001).

Um das POTS bei der Kipptischuntersuchung zu eruieren, wird ein Pulsanstieg von mindestens 30 bpm in den ersten zehn Minuten nach dem Kippvorgang oder eine Herzrate von mindestens 120 bpm absolut postuliert. Dabei sollte der Blutdruck um nicht mehr als 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch deszendieren. Als weiteres Diagnosekriterium gelten zunehmende Symptome orthostatischer Intoleranz, wie weiter oben aufgeführt (Grubb, Klingenberg 2000).

1.5.3 Ätiologie des POTS

Die Ätiologie dieser Erkrankung ist noch weitgehend unbekannt. Diskutiert werden eine periphere sympathische Dysregulation, Hypovolämie, venöses pooling und gesteigerte kapilläre Filtration sowie eine temporäre zerebrale Hypoperfusion. Will man die in den letzten Jahren proklamierten Erklärungsversuche zur Pathophysiologie des POTS besser verstehen, so empfiehlt es sich einige physiologische Kreislaufregulationsmechanismen näher zu betrachten. Wie weiter oben erwähnt, findet beim Aufrichten des Körpers eine Umverteilung des Blutvolumens in die unteren Körperregionen statt. Dabei werden ca. 500 ml Blut dem hydrostatischen Druck folgend in die unteren Körperpartien (Abdomen, untere Extremitäten) verschoben. Dieses auch als venöses pooling bekannte Phänomen würde ohne Gegenregulation zu einem erheblichen Blutdruckabfall um etwa 50 mmHg systolisch führen. Verhindert wird diese Dekreszenz in erster Linie durch eine direkte oder indirekte, sympathisch vermittelte arterioläre Vasokonstriktion, die vorwiegend in den Extremitäten und im Splanchnikusgebiet stattfindet. Bei dem hierfür verantwortlichen Mechanismus handelt es sich um den so genannten Baroreflex: Dabei werden durch Orthostase bedingte Blutdruckabfälle in besonderen Gefäßabschnitten des Karotissinus oder Aortenbogens, aber auch im Niederdrucksystem des rechten Herzens und der Lunge gemessen und über den N. glossopharyngeus und N. vagus zum Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata gemeldet. Hier kommt es durch Sympathikusaktivierung in erster Linie zur Vasokonstriktion, aber auch zum positiv chronotropen, inotropen und dromotropen Effekt am Herzen. Des Weiteren trägt eine additional Hemmung des Herzvagus zur Tachykardie bei. Im weiteren Verlauf des Stehens kommt es aufgrund der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zusätzlich zu einer Blutdruckstabilisierung durch die vasokonstriktorische Angiotensin-II-Wirkung. In der Regel ist innerhalb einer Minute nach der Lageänderung die autonom vermittelte Orthostasereaktion absolviert.

Die o. g. Mechanismen führen zu einem Inkrement des peripheren Widerstandes um ca. 25 % und einem um ca. 35 % reduzierten Schlagvolumen. Da hierbei die Herzrate um ca. 10-20 bpm zunimmt, fällt die Abnahme des Herzminutenvolumens mit ca. 20 % etwas geringer aus. Aus dem Kreislaufgesetz (Blutdruck = peripherer Widerstand x Herzminutenvolumen) lässt sich leicht ableiten, dass der Blutdruck nur marginalen Veränderungen unterliegt.

Der POTS-Patient weist aufgrund des venösen poolings einen enormen Verlust des Schlagvolumens um ca. 40 % und eine manifeste Zunahme der Herzfrequenz um >30 bpm auf. Dies ist auch der Grund für eine weniger ausgeprägte Abnahme des Herzminutenvolumens von ca. 10 %. Da bei diesen Patienten der periphere Widerstand geringer ansteigt als bei Normalprobanden, wird auch hier mithilfe des Kreislaufgesetzes ersichtlich, dass der Blutdruck in etwa konstant gehalten werden kann. Tabelle 1.1 liefert einen Überblick über die o. g. Veränderungen. Der enorme Herzfrequenzanstieg geht einher mit einer Tachypnoe und Hyperventilation. Parallel hierzu kommt es aufgrund von niedrigerem Herzminutenvolumen, vor allem aber endexpiratorischen CO₂, zu einer Abnahme der zerebralen Perfusion (Diehl 2003).

Der Blutdruckabfall wird also bei POTS-Patienten in erster Linie kardial kompensiert, weniger durch eine Vasokonstriktion.

Als Grund für dieses Phänomen ist entweder die insuffiziente periphere Vasokonstriktion oder der von vorn herein stärker auf die kardiale Kompensation als auf die Vasokonstriktion angelegte Baroreflex denkbar (Diehl 2003).

Tab. 1.1: Übersicht der orthostatisch veränderten Kreislaufparameter bei Normalprobanden und POTS-Patienten (Diehl 2003)

Kreislaufparameter	Normale Reaktion	POTS
systolischer Blutdruck	↓ 0-10 mmHg	↓ 0-20 mmHg
diastolischer Blutdruck	↑ 5-10 mmHg	↑ 5-20 mmHg
Herzfrequenz	↑ 10-20 bpm	↑ > 30 bpm
Schlagvolumen	↓ 35 %	↓ 40 %
Herzminutenvolumen	↓ 20 %	↓ 10 %
peripherer Widerstand	↑ 25 %	↑ 10 %

1.5.3.1 Periphere sympathische Dysregulation

Die erste Hypothese wird durch die Tatsache untermauert, dass bei manchen Patienten tatsächlich eine Störung der sowohl sympathisch vermittelten Vasokonstriktion vorwiegend der unteren Extremitäten als auch der sudomotorischen Fasern zu den Füßen vorliegt (Schondorf, Low 1993). Einen weiteren Hinweis dafür liefern die bei sympathischer Stimulation nachgewiesene reduzierte Noradrenalinausschüttung in den Arteriolen der unteren Extremitäten, sowie die herabgesetzte Noradrenalinwiederaufnahme in den terminalen Fasern der Beine (Jacob et al. 2000). Auf molekularer Ebene fand man eine Mutation im Gen für den Noradrenalin-Transporter auf Chromosom 16q (Shannon et al. 2000). Dieses Membranprotein steuert die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Präsynapse, wo es entweder in den Vesikeln gespeichert oder durch eine Monoaminoxidase metabolisiert wird. Die mutante Variante dieses Noradrenalin-Transporters ist nahezu komplett funktionsunfähig, sodass es durch die blockierte Wiederaufnahme und die damit assoziierte vermehrte Freisetzung des Noradrenalins in die Blutbahn zu einer Emission der präsynaptischen Noradrenalinspeicher kommt, wodurch letztendlich das vasokonstriktorische

Potential der Synapse reduziert wird. Die Relevanz der gestörten Noradrenalinwiederaufnahme für die orthostatische Intoleranz konnte inzwischen auch bei Normalprobanden gezeigt werden. Hier führte die Gabe von Reboxetin, einem selektiven Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, bei gesunden Testpersonen zur Entwicklung von POTS-typischen Kreislaufveränderungen (Schroeder et al. 2002).

1.5.3.2 Hypovolämie

Bei etwa 50 % der POTS-Patienten findet man durch Blutvolumenbestimmungen eine leicht ausgeprägte Hypovolämie von ca. 77 % bis 89 % des normalen Blutvolumens (Jacob et al. 1997). Parallel dazu fand man einen Zusammenhang zwischen dem relativen Blutvolumen und der Plasma-Renin-Aktivität bzw. der Aldosteronkonzentration, der wegweisend für die Hypothese der Hypovolämie durch mangelnde Natrium- bzw. Wasserretention sein könnte (Jacob et al. 1997). Ein weiterer Aspekt ist die bei manchen Patienten gestörte Erythropoetinantwort auf subnormale Hämatokritwerte (Hoeldtke, Streeten 1993). Ursächlich hierfür nimmt man eine sympathische Dysregulation der Nieren an. Durch den so entstandenen zentralen Flüssigkeitsverlust erreicht das zentrale Blutvolumen einen kritisch niedrigen Wert, der eine entsprechende Baroreflexantwort mit exorbitanter Tachykardie zur Folge hat.

1.5.3.3 Venöses pooling und gesteigerte kapilläre Filtration

Die Tatsache, dass die Herzfrequenz bei POTS-Patienten im Vergleich zu Normalprobanden, bei denen die Tachykardie bereits nach etwa 2-3 Minuten ihren Höhepunkt mit einem Inkrement von ca. 10-20 bpm erreicht hat, kontinuierlich ansteigt und nach etwa 10 Minuten mehr als 30 bpm über dem Ausgangsniveau liegt, lässt die Vermutung einer mit der Standdauer zunehmenden Hypovolämie zu. Für die Erklärung dieses Phänomens kommen am ehesten der höhere Venendruck der unteren Extremitäten und die bei längerem Stehen signifikant höhere Zunahme der Beinvolumina mancher POTS-Patienten in Frage (Stewart, Weldon 2000). Ursächlich hierfür konnte sowohl das erhöhte venöse pooling als auch die stärkere kapilläre Flüssigkeitsfiltration bei POTS-Patienten eruiert werden. Diese Flüssigkeitsfiltration und die damit verbundene Ödembildung nehmen, nach der relativ rasch abgeschlossenen Füllung der venösen Speicher in den Beinen, kontinuierlich mit der Dauer des Stehens zu. Der damit verbundene Volumenverlust kann bei POTS-Patienten bis auf das zweifache der Normalprobanden ansteigen (Stewart, Weldon 2000). Die progressive Tachykardie im Stehen ist also am ehesten als Baroreflexantwort auf die hypovolämisch bedingte kontinuierliche Reduktion des zentralen Venendruckes beziehungsweise des Schlagvolumens zu verstehen.

1.5.3.4 Hirnblutflussgeschwindigkeit (CBFV)

Obwohl trotz ausgeprägter Hypovolämie der Blutdruck bei POTS-Patienten durch eine massive Steigerung der Herzfrequenz relativ lange konstant gehalten werden kann, setzen bei vielen Patienten bereits frühzeitig Symptome orthostatischer Intoleranz ein. Aufschluss hierfür geben Untersuchungen mit der transkraniellen Dopplersonografie, mit welcher man aufgrund von Messungen

der Blutflussgeschwindigkeiten Rückschlüsse auf die Hirnperfusion ziehen kann. POTS-Patienten zeigen bereits kurz nach dem Hinstellen um ca. 20 % reduzierte Blutflussgeschwindigkeiten im Vergleich zu etwa 10 % bei Normalprobanden (Novak et al. 1998). Gleichzeitige CO₂-Messungen zeigen eine Korrelation zwischen dem CBFV-Abfall und Hypokapnie. Durch Hyperventilation fiel der endexpiratorische CO₂-Wert nach zehn Minuten im Stehen um 10 mmHg ab, bei Gesunden nur um 4 mmHg (Novak et al. 1998). Eine Besserung der Symptomatik konnte durch kontrollierte Rückatmung und die damit verbundene Anhebung des CO₂-wertes erreicht werden (Novak et al. 1998). Da einige Patienten trotz massiv ausgeprägter POTS-typischer Kreislaufveränderungen bei regelrechten CBFV- und CO₂-Werten keine orthostatische Intoleranz aufweisen, könnte man die Eigenwahrnehmung der Tachykardie als Ursache für eine panikartige Reaktion mit Zittern, Ängstlichkeit und weiterer Zunahme der Herzfrequenz und Hyperventilation annehmen (Diehl 2003). Diese Patienten präsentieren dann das durch Hypokapnie bedingte Bild der orthostatische Intoleranz.

Die Abbildung 1.3 liefert eine Übersicht über die o. g. Pathomechanismen des POTS.

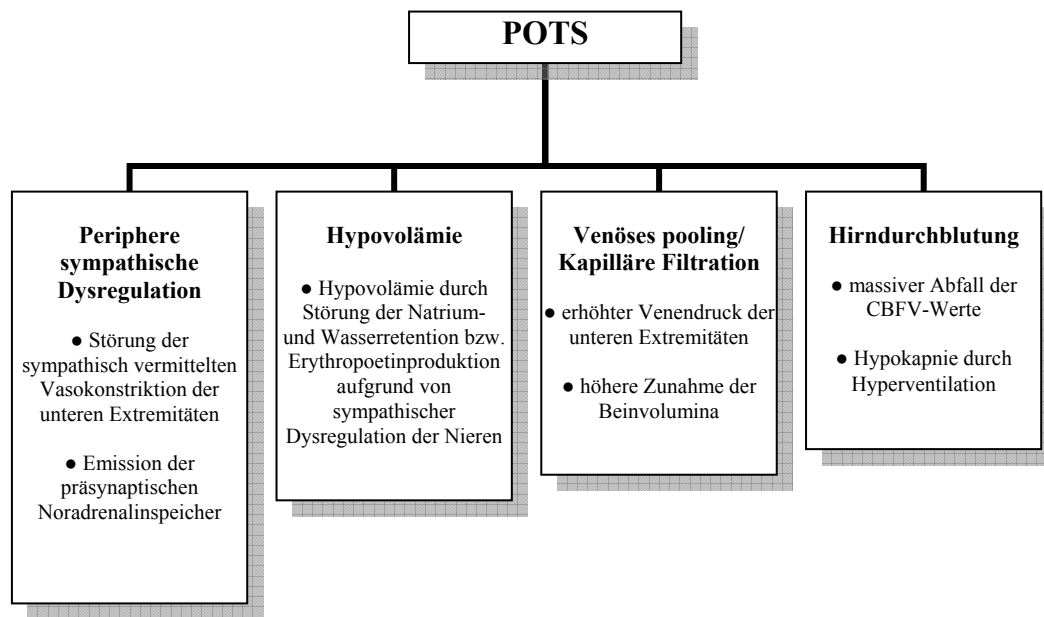


Abb. 1.3: Übersicht der Erklärungsversuche zur Pathophysiologie des POTS.

1.5.4 Zusammenfassung

Als Hauptpathomechanismus des POTS scheint sich die sympathische Dysregulation, die in den unteren Extremitäten eine insuffiziente Vasokonstriktion und eine verminderte Reninausschüttung in der Niere zur Folge hat, herauszukristallisieren. Die reduzierte Vasokonstriktion führt infolgedessen zum vermehrten venösen pooling und zu einer höheren kapillären Filtration. Beide Mechanismen sowie die verminderte Reninausschüttung ziehen eine Dekreszenz des zentralen Blutvolumens nach sich. Da hiermit unmittelbar die Abnahme des Blutdrucks einhergeht, wird über die Deaktivierung der Barorezeptoren eine positive Chronotropie, Dromotropie sowie Inotropie am Herzen erreicht, was über zentrale Mechanismen zum erhöhten Atemantrieb sowie einem reduzierten endexpiratorischen CO_2 führt. Weiterhin führt ein erniedrigter endexpiratorischer CO_2 zu einer Drosselung der Hirnperfusion, die mit der Präsenz orthostatischer Intoleranz einhergeht.

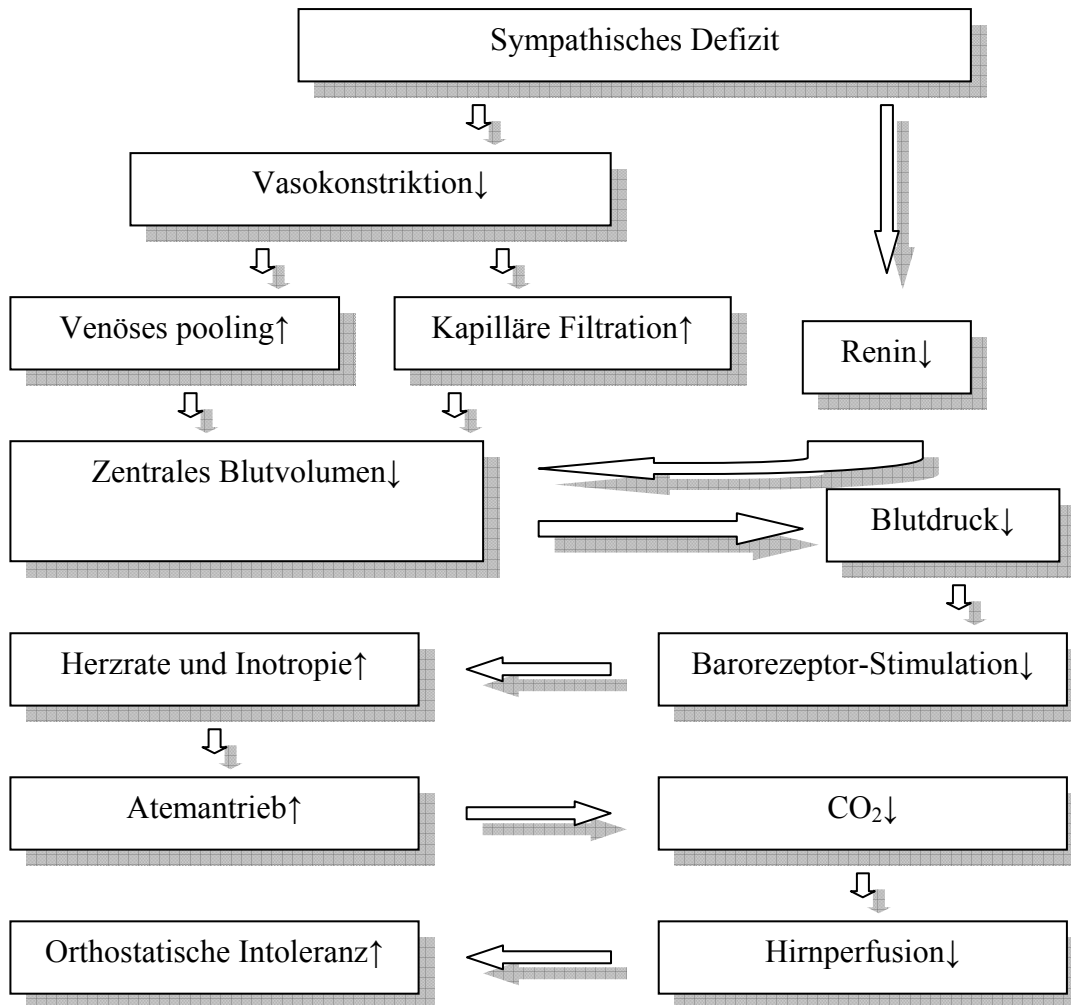


Abb. 1.4: Entstehungsmodell der orthostatischen Intoleranz beim POTS (Diehl 2003).

1.6 Das Lower-body-negative-pressure-(LBNP)-System

1.6.1 Übersicht

Der von uns durchgeführte LBNP-Test setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Zunächst werden die Probanden auf einem Kipptisch um 80° von der waagerechten in die senkrechte Position manövriert. Anschließend erzeugt im zweiten Schritt ein an den unteren Extremitäten angebrachtes Kammer-System

stufenlos einen Unterdruck von -20 mmHg und -40 mmHg. Die Positionierung des Körpers in die aufrechte Lage sowie der Unterdruck führen zusammen bei gesunden Probanden ohne Synkopenanamnese zu einer physiologischen Reaktion, wie sie beim POTS beschrieben ist. Unsere Ergebnisse stützen die Hypothese eines exzessiven Herzfrequenzanstiegs, eines zerebralen Blutdruckabfalls bei stabilem peripheren Blutdruck und der Steigerung der Atemfrequenz als physiologische Reaktionen zur Kreislaufstabilisierung bei übermäßigem venösem pooling.

1.6.2 Phase I beim LBNP-Test (Kompensation)

Betrachtet man die Veränderungen der o. g. Parameter im zeitlichen Verlauf, so kann man unterschiedliche Phasen den einzelnen Testzeitpunkten zuordnen (Julu et al. 2003). So kommt es direkt im Anschluss an den Kippvorgang in Phase I, nach einem initialen Blutdruckabfall innerhalb von 30 Sekunden, zu Normalisierung der Werte und zwar oberhalb der Ausgangswerte. Dabei bleibt der systolische Druck konstant, während der diastolische höher ist als der Ausgangswert. Auch die Herzfrequenz steigt leicht an, bleibt aber ebenso wie der Blutdruck während dieser Phase stabil. Die kardiale Baroreflexsensitivität und der kardiale Vagotonus hingegen zeigen einen Abfall der Werte.

1.6.3 Phase II beim LBNP-Test (Tachykardie)

Die zweite Phase zeichnet sich durch einen exzessiven und kontinuierlichen Herzfrequenzanstieg aus, welcher entweder bis zum Zeitpunkt der Blutdruck- und Herzrateninstabilität anhält oder einen Level erreicht, der relativ stabil für

die Dauer dieser Phase bleibt. Der systolische Blutdruck nimmt leichtgradig ab und der diastolische bleibt konstant für die Dauer dieser Phase. Sowohl die kardiale Baroreflexsensitivität als auch der kardiale Vagotonus zeigen auch in dieser Phase einen weiteren Abfall der Werte im Vergleich zur Ausgangsposition.

1.6.4 Phase III beim LBNP-Test (Instabilität)

Während dieser Phase kommt es zu Oszillationen des Blutdrucks und der Herzfrequenz, wobei die Probanden oft initiale Symptome einer Präsynkope aufweisen. Die systolischen Blutdruckwerte während dieser Schwankungen steigen im Vergleich zur Phase II leicht an und die Frequenz nimmt im Vergleich zur Phase II etwas ab, bleibt aber oberhalb der Ausgangswerte. Die kardiale Baroreflexsensitivität und der kardiale Vagotonus zeigen keine wesentlichen Veränderungen zur Phase II.

1.6.5 Phase IV beim LBNP-Test (Dekompensation)

Die wichtigsten Merkmale dieser Phase sind der plötzliche Abfall des Blutdruckes und der Herzfrequenz gekoppelt mit einer Zunahme des Beschwerdebildes der Probanden. Die Werte der kardialen Baroreflexsensitivität und des kardialen Vagotonus beginnen zum Zeitpunkt der niedrigsten Blutdruckwerte zu steigen.

1.7 Die Regulation der Hirndurchblutung

Ein primäres Ziel der zerebralen Autoregulation ist die Konstanthaltung des Blutflusses in Gegenwart von Blutdruckschwankungen. Dieser Mechanismus greift innerhalb einer systolischen Blutdruckspanne von ca. 80 mmHg bis 160 mmHg (Novak et al. 1998).

Wie oben erwähnt reagiert der menschliche Körper auf orthostatischen Stress mit einer Reihe von Regulationsmechanismen, die in Veränderungen der Herzfrequenz, des Blutdruckes, der Hirndurchblutung und der Atemfrequenz münden. Dabei korreliert die Zunahme der Atemfrequenz unmittelbar mit einer Hypokapnie. Diese Modifikationen sind bei Patienten mit anamnestischer, orthostatischer Intoleranz deutlicher ausgeprägt als bei gesunden Probanden. Die Symptomatik, die hierbei zum Vorschein kommt, lässt sich auf die zerebrale Hypoperfusion und den erhöhten zerebralen Gefäßwiderstand zurückführen. Diese paradoxe zerebrovaskuläre Vasokonstriktion wird durch eine Hypokapnie verursacht und ist im Zuge einer CO₂-Rückatmung reversibel. Hierbei ist die Verbesserung der zerebralen Perfusion mit der Regression der Symptomatik assoziiert (Novak et al. 1998). Da während einer Hyperkapniephase der zerebrale Blutfluss stärker ansteigt als das zerebrale Blutvolumen, deutet dies auf eine Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit und somit auf eine Vasodilatation hin. Umgekehrt sinkt während der Hypokapnie der zerebrale Blutfluss ebenfalls stärker als das zerebrale Blutvolumen, was wiederum ein Indikator für eine stattfindende Vasokonstriktion ist (Ito et al. 2003).

1.8 Fragestellungen dieser Arbeit

Nachstehende Fragen ergeben sich für die im Folgenden erläuterte Studie:

- Eignet sich der LBNP-Test als POTS-Simulation bei gesunden Probanden?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen extremeren Reaktionen bereits während der Tiltphase und einer Synkopenneigung?
- Entwickelt sich mit zunehmendem LBNP eine Autoregulationsstörung?
- Korreliert die CO₂-Änderung mit dem TCD-Flussabfall?
- Kann das LBNP-Kipptischmodell die Sensitivität und Spezifität bezüglich der Diagnose neurokardiogener Synkopen verbessern?

2. Materialien und Methoden

2.1 Probanden

Alle Messungen sind von mir und einem ärztlichen Mitarbeiter mit 32 gesunden Probanden, von denen 18 weiblich (♀) und 14 männlich (♂) waren und weder anamnestisch neurologische bzw. internistische Erkrankungen, insbesondere das Herz- und Kreislaufsystem betreffend, aufwiesen noch unter Einfluss jeglicher Medikation standen, durchgeführt worden (zum Zeitpunkt der Messungen nahmen einige weibliche Probanden Kontrazeptiva ein). 13 der Testpersonen gaben einen Nikotinabusus an. Alle Versuchspersonen erklärten ihr Einverständnis zur Teilnahme an dem Testverfahren. Weiterhin hielten alle Teilnehmer in einem Zeitraum von drei Stunden vor dem Versuch eine strikte Nahrungs- und Nikotinkarenz ein. Die Versuche wurden alle nachmittags zwischen 15:00h und 18:00h in einem klimatisierten Raum, in dem eine konstante Luftfeuchtigkeit und Temperatur von 20°C herrschten, durchgeführt. Das Minimal- und Maximalalter betrug 20 bis 26 Jahre, bei einem Durchschnittsalter von $23,0 \pm 1,87$. Der Body-Mass-Index (BMI) erreichte $23,13 \pm 1,82 \text{ kg/m}^2$ (♂), $20,16 \pm 1,73 \text{ kg/m}^2$ (♀) und lag insgesamt bei $21,46 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$ (Normwerte: 20–25 kg/m^2 (♂); 19–24 kg/m^2 (♀)).

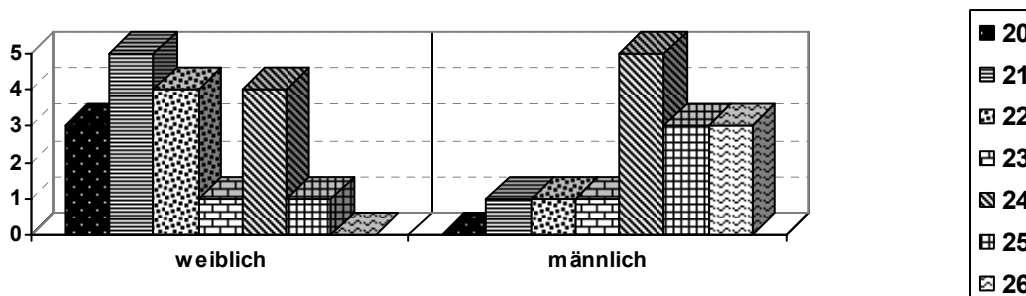


Abb. 2.1: Altersverteilung der Probanden

2.2 TCD-Messungen

2.2.1 Apparatur für die Gefäßsonografie

Die Darstellung der Arteriae cerebri mediae (MCAL; MCAR) und die Messung der zerebralen Durchblutung dieser Gefäße wurde mithilfe des TCD-Monitoring Multi Dop X4 der Firma DWL entsprechend standardisierten Kriterien (Arnolds, von Reutern, 1986) durchgeführt. Dieses Gerät zeichnet bilateral die Hüllkurven der TCD-Signale zweier intrakranieller Gefäße auf (Diehl, Berlit 1996) und speichert jede durchgeführte Messung in einer Datei, wodurch diese Messungen für spätere Auswertungen jeder Zeit zur Verfügung stehen. Im Gegensatz zum „cw-Doppler“ („continuous wave“ Dopplersonografie) besitzt der „pw-Doppler“ („pulsed wave“ Dopplersonografie) die Eigenschaft Frequenzdifferenzen zwischen den Sendestrahlen und den reflektierten Strahlen in einer bestimmten Tiefe des beschallten Gewebes zu erfassen (Diehl, Berlit 1996). Diese Besonderheit macht man sich bei der TCD-Sonografie zu Nutze. Simultan können neben der TCD-Sonografie der Blutdruck, die Herzfrequenz und das endexpiratorische pCO₂, die über externe Geräte aufgezeichnet werden, auf dem Monitor dargestellt und gespeichert werden.

2.2.2 TCD-Sonografie der Arteriae cerebri mediae

Mit einem Durchmesser von 5 mm stellt die MCA den stärksten Endast der Arteria carotis interna (ACI) dar. Topografisch wird sie in ein M1-Segment (Pars sphenoidalis) und ein M2-Segment (Pars insularis) eingeteilt. Sie verläuft nach ihrem Abgang aus der ACI durchschnittlich 14 – 16 mm entlang des Keilbeinflügels nach lateral bis in die Fossa Sylvii (Hermann et al. 1963, Jain 1964).

Um ein bestmögliches Ergebnis der Beschallung zu erzielen, wird die MCA transtemporal aufgesucht. Der Ultraschallkopf wird dabei ventral des Tragus mit der Temporalschuppe mittels eines Gels kontaktiert und eine Stelle mit der geringsten Knochenmasse (Knochenfenster) sondiert. Dieser Bereich ist mit maximalen TCD-Signalen assoziiert.

Erfahrungsgemäß wird das M1-Segment in einer Tiefe von 40 – 60 mm beschallt, wobei distale Gefäßabschnitte der MCA aufgrund des ungünstigen Beschallungswinkels schlecht zu erfassen sind. Die bidirektionalen, sägezahnförmigen Kurven der Strömungssignale der ACI-T-Gabel sind in einer Tiefe von 55 – 65 mm lokalisiert (Rautenberg, Hennerici, 1988).

In ca. 51 mm Tiefe wird schließlich ein ausgewählter Gefäßabschnitt als Ausgangswert für das TCD-Signal der MCA aufgesucht, die Position des Schallkopfes bis zur optimalen Kurvendarstellung fein justiert und anschließend fixiert. Der Verlauf der MCA auf die Sonde zu, optimale Ergebnisse in 50 mm Schalltiefe und die charakteristische Hüllkurve gelten als sichere Unterscheidungsmerkmale von den übrigen intrazerebralen Gefäßen.

2.2.3 Fixierung der Schallköpfe

Jede Positionsänderung der Ultraschallsonden zur Schädeloberfläche des Probanden verursacht eine Änderung des Beschallungswinkels und der Lage des zu untersuchenden Gefäßes im Messvolumen, was als Änderung in der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) auf dem Monitor imponiert. Um die CBFV konstant und unter gleichen Bedingungen über einen längeren Zeitraum aufzeichnen zu können, bedarf es einer Fixierung der Sonden am Kopf des Untersuchten. Zu diesem Zweck wurden die Ultraschallsonden, frei justierbar durch die Integration in ein Kugelgelenk, in Kunststoffhalterungen, welche durch ein zirkulär um die Kalotte verlaufendes Gestell in Verbindung stehen,

eingesetzt. Dieses frontal verstellbare Gestell erlaubt die optimale Anpassung an die Schädelform, die durch ein ebenfalls verstellbares Stützband, das über den Parietalknochen einen Positionswechsel der Sonden nach kaudal verhindern soll, ergänzt wird. Die mittels dieser in Abbildung 2.2 gezeigten Konstruktion, Marc 600 der Firma Spencer Technologies, mögliche Platzierung beider Sonden ventral der Tragi und die Feinjustierung im Kugelgelenk mit anschließender Fixierung erlaubt eine permanente Aufzeichnung der CBFV ohne Einfluss eines möglichen Lagewechsels der Probanden auf die Position der Schallsonden.



Abb. 2.2: Marc 600, Spencer Technologies.

2.3 Messung der Herzfrequenz und des Blutdruckes mittels Finapres Blutdruckmonitor

2.3.1 Gerätschaft und Prinzip der Messung

Neben der CBFV-Messung machten wir die Herzfrequenz und das endexpiratorische Kohlenstoffdioxid zum Fokus dieser Arbeit und beschränkten uns bei der Blutdruckmessung lediglich auf den Mitteldruck als Parameter. Da bei der konventionellen Blutdruckmessmethode mit einer Armmanschette nach Riva/Rocci die Ergebnisse stets nur intermittierend im Abstand von ca. einer Minute aufgezeichnet werden können, eignet sich diese nicht, um kontinuierlich die Parameter zu erfassen bzw. Veränderungen von kurzer Dauer zu bestimmen (Diehl, Berlit 1996). Die Methode der Wahl bei kontinuierlichen nicht invasiven Untersuchungen ist die Aufzeichnung der Herzfrequenz (HR) und des Blutdruckes (ABP) mit dem in Abbildung 2.3 dargestellten Finapres-System (Finger Arterial Pressure).

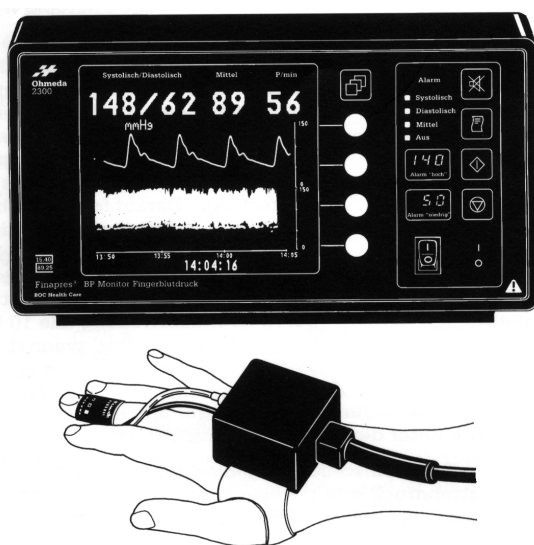


Abb. 2.3: Ohmeda 2300 Finapres Monitor

Für die ABP- und HR-Ableitung stand der Ohmeda 2300 Finapres BP Monitor zur Verfügung, der an den oben beschriebenen TCD-Monitor angeschlossen wurde. Das System misst mithilfe einer Fingermanschette kontinuierlich die arterielle Blutdruckwelle im Finger, aus der sich jeweils von einem Herzschlag zum nächsten der systolische, diastolische und der mittlere Druck ableiten lassen (Imholz et al. 1991). Dieses Verfahren der nicht invasiven Messung, das 1973 von dem Tschechen Dr. Jan Penaz entwickelt wurde, basiert auf dem Grundgedanken, dass ein von der Manschette in der Manschette ausgeübter externer Druck, der verzögerungsfrei jeweils dem arteriellen Druck gleicht, die Arterienwände entlastet (Nulldruckdifferenz), sodass sich die Größe der Arterien nicht ändert. Da sich die Größe der Arterien unter der Manschette nicht ändert, ändert sich auch das bei diesen Drücken in den Arterien enthaltene Blutvolumen nicht, sodass das Photoplethysmogramm einen konstanten Wert darstellt. Das Messverfahren kehrt diesen Grundgedanken um. Wir bestimmen, wie weiter unten beschrieben, das vom Plethysmogramm dargestellte konstante Blutvolumen für den Fall der entlasteten Arterienwand. Dieses Volumen ist der "Sollwert" eines Servo-Schaltkreises. Wenn das gemessene Plethysmogramm von diesem Sollwert abweicht, wird der Manschettendruck über ein Servoventil erhöht oder verringert, um das Photoplethysmogramm (Blutvolumen) auf dem Sollwert zu halten. In einem korrekt konstruierten Servosystem mit einem schnell reagierenden Ventil bleibt der Manschettendruck während jedes Druckzyklus gleich dem Arteriendruck. Der Manschettendruck wird von einem elektronischen Druckwandler gemessen, und das Ausgangssignal wird als arterieller Druck angezeigt. Genaue Blutdruckmessungen erfordern die genaue Einstellung und das Einhalten des Sollwertes. Im Finapres Blutdruckmonitor wird mit der Servogrundeinstellung zuerst ein ungefährender Sollwert bestimmt, der durch die Servokorrektur präzisiert wird und physiologische Änderungen in Finger und Arterie ausgleicht. Diese Servokorrektur wird nach der Servogrundeinstellung alle zehn Herzschläge durchgeführt und tritt, wenn die Umstellungen gering sind, immer seltener ein.

2.3.2 Positionierung der Blutdruckmanschette

Um akkurate Resultate erzielen zu können, muss die Blutdruckmanschette korrekt positioniert werden. Wegen der Länge eignet sich dazu die Phalanx media des Digitus medius am sinnvollsten und ist den anderen Phalangen vorzuziehen. Entsprechend den anatomischen Variationen gibt es die Option zwischen drei diversen Größen der Fingermanschette zu wählen. Dabei ist die optimale Platzierung zu beachten, die den auf der Innenseite der Manschette liegenden „optoelektronischen“ Komponenten ermöglicht, die Haut der Phalanx von lateral zu berühren (Abb. 2.4). Falls es der Zustand des Probanden erfordert, muss die Position der Finapres-Manschette regulär gewechselt werden, um das Risiko einer potenziellen Drucknekrose an dieser Stelle zu vermeiden.

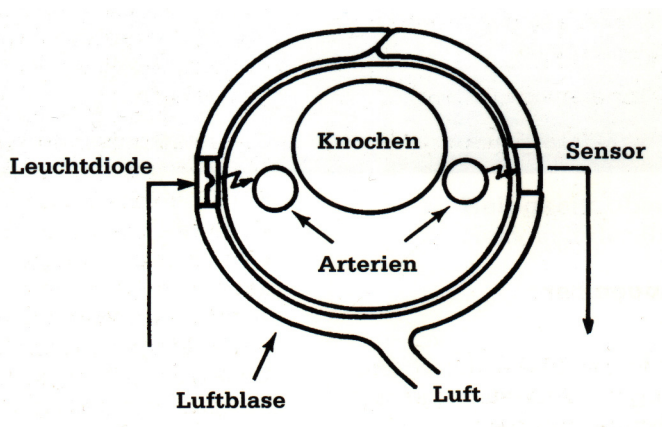


Abb. 2.4: Position der Blutdruckmanschette am Phalangen im Querschnitt

2.3.3 Validität der Messungen

Um bei den Messungen möglichst unverfälschte Resultate zu erzielen, ist es obligat, den für die Untersuchung beanspruchten Arm in Herzhöhe zu positionieren. Bei der hierfür erforderlichen Vorrichtung handelt es sich um ein seitlich am Kipptisch befestigtes, höhenverstellbares Polster, auf dem der Arm, in einem Winkel von 80° abduziert, fixiert wird (Diehl, Berlit 1996). Wird diese Position nicht erreicht, muss der vom Hersteller angegebene Korrekturfaktor (2,54 cm = 2 mmHg) berücksichtigt werden.

Die Präzision der Pulsfrequenzmessungen liegt laut Hersteller bei $\pm 5\%$ der Messergebnisse. Weiterhin weist dieser auf sporadisch auftretende Devianzen der ABP-Werte des zentralen, arteriellen Drucks hin, was besonders bei klinischen Fragestellungen berücksichtigt werden muss.

In der kardiologischen Diagnostik und für physiologische Experimente werden mittlerweile nichtinvasive Messmethoden den invasiven vorgezogen (Imholz et al. 1991). So hat sich in einer Studie zur Messung der Kreislaufparameter unter Orthostase gezeigt, dass von sieben gesunden Probanden zwischen 18 und 30 Jahren fünf während nichtinvasiver Finger-Blutdruckmessung 30 Minuten Orthostase tolerierten, während unter invasiver Blutdruckmessung nur zwei der Probanden dieselbe Zeit ohne synkopales Ereignis beendeten (Imholz et al. 1990). Dies ist ein Hinweis auf Veränderung der Kreislaufregulation durch invasive Manipulation, was eine Verfälschung der Messergebnisse zur Folge haben könnte. Auch ethische Gründe sprechen für die Anwendung nichtinvasiver Messmethoden, zum Beispiel bei der Untersuchung Jugendlicher oder älterer Probanden (Imholz et al. 1991).

Die oben zitierten Autoren weisen jedoch auch auf die Ungenauigkeiten der Finger-Blutdruckmessung hin: dabei wird für die Messungen des diastolischen und mittleren ABP eine Genauigkeit von 95 % angegeben, während die systolische Messung variabler ist. Der Autor betont jedoch, dass die nicht-

invasive Messung zur Erfassung von Durchschnittswerten innerhalb großer Gruppen die invasive Messung zu ersetzen vermag (Imholz et al. 1991).

1985 untersuchten Wesseling et al. den Einfluss der peripheren Vasokonstriktion auf die Blutdruckmessung mit Finapres und kamen zu dem Ergebnis, dass nur 25 % der beobachteten Abweichungen bei der Erfassung systolischer Werte auf die Vasokonstriktion zurückzuführen ist. Für diastolische und mittlere Drücke können die Abweichungen vernachlässigt werden. Entsprechend oben genannter Studien wird der Standardfehler für den mittleren ABP mit 5 % angegeben, während systolische ABP-Werte stärkeren Abweichungen unterliegen (durchschnittlich 7, zwischen -3 und +18).

Zahlreiche Autoren verwenden Finapres für ihre Studien über autonome Kreislaufregulation (Triedmann, Saul 1994, Rossberg, Penaz 1988, Radealli et al. 1994, ten Harkel et al. 1990).

2.4 Bestimmung des endexpiratorischen CO₂

2.4.1 Prozedur und Utensilien

Das Gerät Capnodig der Firma Dräger eignet sich sehr gut zur Untersuchung des endexpiratorischen CO₂. Dieses Gerät setzt sich aus zwei miteinander in Verbindung stehenden Komponenten zusammen. Das Mundstück, das die Aufgabe hat, mittels eines Ventils einerseits die während der Inspiration des Probanden eingeatmete Luft direkt in das Trachealsystem zu leiten, andererseits die während der Expiration ausgeatmete Luft an die Messeinheit zu befördern, ist durch einen dünnen Schlauch mit dem Messgerät (Abb. 2.5) verbunden.

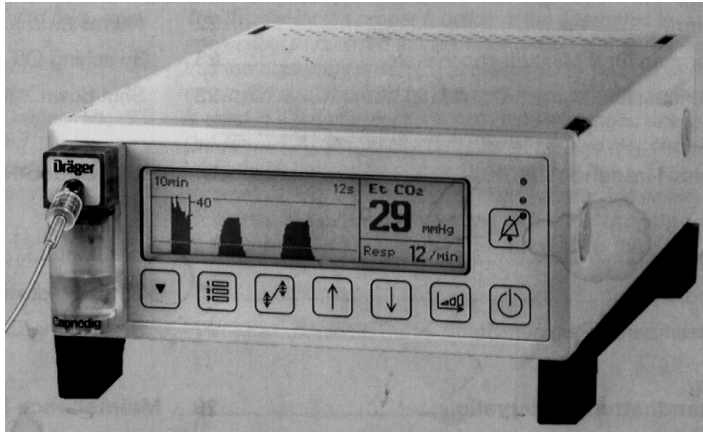


Abb. 2.5: Capnodig, Dräger

Zur Vermeidung jeglicher Kontamination, ist das Mundstück mit einem Bakterienfilter versehen, der im Abstand von zehn Messungen regelmäßig gewechselt wird. Weiterhin verhindert eine Nasenklemme die nasale Atmung, die zur Verfälschung der Ergebnisse führen könnte. Ein dem Mundstück vorgeschaltetes Beißgummi, das der Proband im Mund zwischen den Zahnreihen platziert, und welches das Vestibulum oris nach außen hin isoliert, soll weiteren Luftaustausch des Untersuchten mit der Umgebung außerhalb der Messeinheit vermeiden.

2.5 Heart-rate-deep-breathing-(HRDB)-Test

2.5.1 Durchführung

Diese Untersuchung wird am liegenden Probanden praktiziert, der aufgefordert wird, in einem Zyklus von sechs Atemzügen pro Minute ein- und auszuatmen. Der Untersucher gibt dabei alle fünf Sekunden Kommandos zur Ex- bzw. Inspiration, wobei darauf zu achten ist, dass die Atemzüge möglichst gleich-

mäßig auf die Fünf-Sekunden-Intervalle verteilt werden, sodass eine symmetrische, sinusförmige Darstellung der Schwingungen ermöglichen wird. Kommt es zu unregelmäßigen Atemexkursionen, kann mit dem Probanden eine ausgewogene Atmung geübt werden, um eine rhythmische und adäquate Kurvendarstellung zu erzielen.

Weiterhin ist es wichtig den Untersuchten darauf aufmerksam zu machen, nicht zu hyperventilieren, da dies zu einer Manipulation der Ergebnisse führt, die sich in einem Abfall der CBFV dokumentiert.

2.5.2 Auswertung des HRDB

Zur Auswertung bezieht man fünf bis sechs gleichförmige, aufeinander folgende Sinuswellen des entsprechenden Intervalls ein. Dabei werden jeweils die Amplitudenmaxima und –minima addiert und durch die Anzahl der gewählten Sinuswellen dividiert. Anschließend wird das aus der Division erhaltene Amplitudenminimum von dem entsprechenden Amplitudenmaximum subtrahiert. Das Ergebnis entspricht der durchschnittlichen Herzratenvariation, d. h. der Differenz zwischen dem Herzfrequenzmaximum während der Inspiration und dem Herzfrequenzminimum während der Expiration, und wird in bpm (beats per minute) angegeben.

2.6 Der Head-upright-tilt-table-(HUT)-Test und das Lower-body-negative-pressure-(LBNP)-System

2.6.1 Der Kipptisch mit der LBNP-Kammer

Die Studie wurde mit dem Kipptisch der Firma Dr. Kaiser Medizintechnik durchgeführt (Abb. 2.6). Es handelt sich dabei um einen gepolsterten Liegetisch, an dessen Ende eine verstellbare Fußplattform befestigt ist. Seitlich befindet sich die Armvorrichtung, auf der ein Arm des Probanden zur Blutdruckmessung während der Untersuchung platziert wird. Der Tisch ist in einem Spektrum von -20° bis 90° um seine eigene Querachse verstellbar. Weiterhin befindet sich in der unteren Hälfte eine Haltevorrichtung für eine Vakuumpammer, die an den Tisch montiert wird und die nach Anschluss eines Saugapparates für den nötigen Unterdruck der unteren Körperhälfte bis zum Becken sorgt. Der in diese Kammer integrierte Druckmesser erlaubt die korrekte Einstellung des gewünschten Unterdruckes. Am oberen Ende der Kammer befinden sich drei Schrauben, an welchen eine Holzplatte mit einer Schaumstoffinnenseite senkrecht zum Probanden angebracht wird. Diese Holzplatte dient zur Abdichtung der Vakuumpammer. Der den Unterdruck erzeugende Sauger ist stufenlos verstellbar, sodass ein gewünschter Unterdruck gezielt erreicht werden kann.



Abb. 2.6: Kipptisch, Dr. Kaiser Medizintechnik

2.6.2 Procedere des HUT

Der Proband wird zunächst auf dem Kipptisch in einer liegenden Position für die Untersuchung vorbereitet. Am Kopf wird das Gestell mit den Ultraschallsonden befestigt und ein bestmögliches Signal der Arteria cerebri media, wie oben ausgeführt, gesucht. Der Arm wird zur Blutdruckuntersuchung mit dem Finapres-System an dem Seitenpolster festgeschnallt und zur endexpiratorischen CO₂-Messung das Mundstück eingesetzt. Der im weiteren Verlauf der Untersuchung benötigte Unterdruck wird mit der Vakuumkammer, mit welcher der Sauger verbunden ist, erreicht. Dazu befestigt man die Kammer am Kipptisch und dichtet sie nach oben hin mit der Holzplatte ab, sodass die unteren Extremitäten bis zum Becken einem Unterdruck ausgesetzt werden können.

Nach einer 5-minütigen Entspannungsphase in liegender Position, die eine Adaptation der Kreislaufparameter an diese Haltung ermöglicht, beginnt die Aufzeichnung der Daten. Dabei werden die Probanden aufgefordert sich bei geöffneten Augen zu entspannen. Zunächst wird der HRDB-Test durchgeführt. Anschließend folgt eine 10-minütige Liegephase (Supine). Diesen zehn Minuten schließt sich eine weitere 10-minütige Kippphase (Tilt) an, in welcher der Proband um 80° nach ventral gekippt wird. Nach abgeschlossener Tilt-Phase wird der Proband zehn Minuten lang einem Unterdruck von -20 mmHg und weitere zehn Minuten einem Unterdruck von -40 mmHg ausgesetzt. Kommt es in dem Untersuchungszeitraum nicht zu einer Präsynkope, so wird der Versuch nach der letzten Phase beendet. Zur Datenauswertung werden die letzten zwei Minuten jedes Messintervalls herangezogen, ausgenommen die -40 mmHg-Unterdruckphase bzw. eine vorzeitig erlittene Präsynkope, bei denen nur die letzte Minute registriert wird. Folgende Parameter werden erfasst: CBFV (Cerebral blood flow velocity), ABP (Arterial blood pressure), HR (Heart rate), endexpiratorisches CO₂ und BF (Breath frequency).

2.7 Messparameter

Die Mittelwerte für die Durchblutung der linken, mittleren Zerebralarterie (MCAL bzw. CBFV), den Blutdruck (ABP), die Herzfrequenz (HR), den endexpiratorischen CO₂ und die Atemfrequenz (BF) sind jeweils für die Liegephase (Supine), die Kippphase (Tilt), die Kippphase mit -20 mmHg (-20 mmHg LBNP) und -40 mmHg Unterdruck (-40 mmHg LBNP) und zum Endpunkt der Messung erfasst worden. Anschließend folgte die Auswertung der Dynamik dieser Parameter bezogen auf die jeweils zuvor gemessene Phase. Die Werte für die Änderungen von Supine zu Tilt, Supine zu -20 mmHg LBNP, Supine zu -40 mmHg LBNP und die Werte am Endpunkt der Messung sind für die CBFV relativ, ABP, HR, CO₂ und BF absolut tabellarisiert worden.

Schließlich folgte basierend auf den o. g. Daten, unter Bildung von Gruppe 1 mit Probanden ohne Symptome, Gruppe 2 mit Symptomatik bei -40 mmHg und Gruppe 3 mit Beschwerden bei -20 mmHg, der Vergleich der erhobenen Parameter zwischen diesen Gruppen. Zusätzlich sind in jeder dieser drei Gruppen die Subgruppen „weiblich“ und „männlich“ miteinander verglichen worden.

2.8 Statistische Auswertungen

Parametrische Daten wurden als Mittel \pm SD ausgedrückt. Der unabhängige bzw. gepaarte T-Test wurde zum Vergleich der Mittelwerte herangezogen. $P \leq 0,5$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht

Die Untersuchungen wurden mit 32 Probanden durchgeführt, von denen 18 weiblich und 14 männlich waren. Das Alter der Probanden betrug 20 bis 26 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei $23,0 \pm 1,9$ Jahren. Der Body-Mass-Index (BMI) erreichte $23,13 \pm 1,82$ kg/m² bei den männlichen, $20,16 \pm 1,73$ kg/m² bei den weiblichen Probanden und lag insgesamt bei $21,46 \pm 2,30$ kg/m² (Normwerte: 20–25 kg/m² (♂); 19–24 kg/m² (♀)). 21 der untersuchten Personen, von denen 14 weiblich und sieben männlich waren, erlitten im Laufe der Untersuchung, neben einem sehr deutlichen Blutdruckabfall und einer extrem verminderten Hirndurchblutung, präsynkopale Beschwerden in Form von „Tunnelblick“, „Schwarzwerden vor Augen“, „Schwächegefühl“, „Schwindel“, „Verschwommensehen“ oder „Erschöpfung“, sodass die Tests terminiert werden mussten. Diese Beschwerden traten bei fünf Personen (vier weibliche, eine männliche) in der LBNP-Phase bei -20 mmHg und bei den übrigen Untersuchten (sechs männliche und zehn weibliche) in der LBNP-Phase bei -40 mmHg auf. Die übrigen elf Probanden äußerten keinerlei subjektive Beschwerden und absolvierten somit die gesamte Testdauer von ca. 50 Minuten symptomfrei. Alle Ergebnisse sind von mir selbstständig ausgewertet worden.

3.2 Häufigkeit präsynkopaler Beschwerden in Abhängigkeit vom Alter

In der folgenden Abbildung wird die Häufigkeitsverteilung der präsynkopalen Beschwerden, die ein Abbruchkriterium für den Versuch darstellten, veranschaulicht. Hierbei zeigte sich eine Anhäufung dieser Beschwerden im Alter von 22 Jahren.

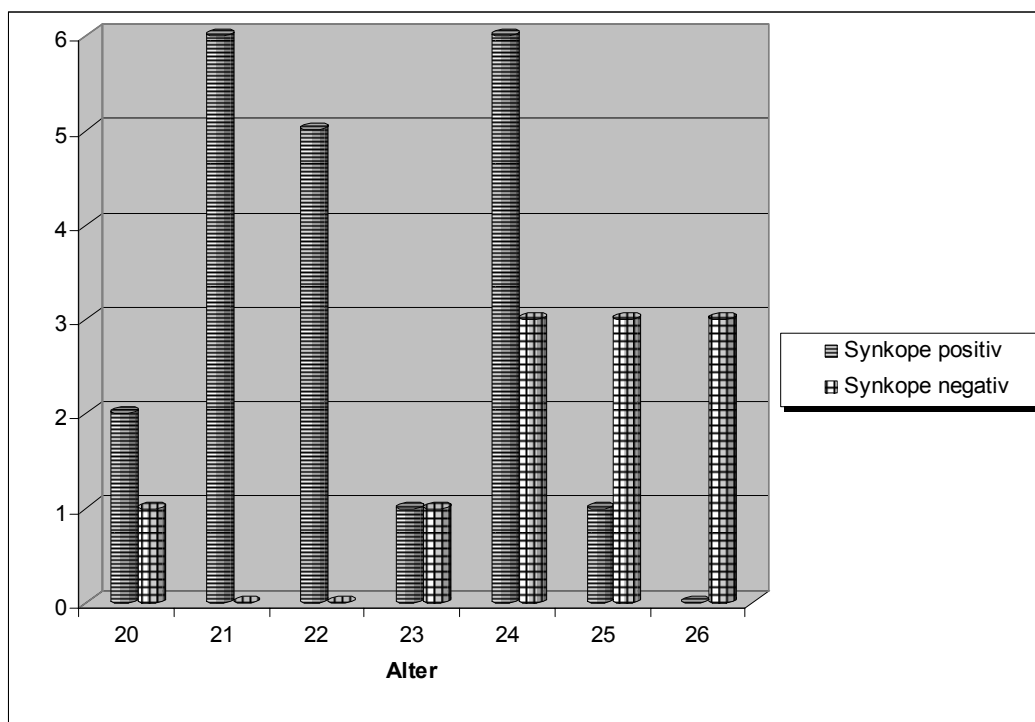


Abb. 3.1: Häufigkeiten präsynkopaler Beschwerden bezogen auf die Altersverteilung.

3.3 Probanden ohne präsynkopale Beschwerden (Gruppe 1)

3.3.1 Zeitlicher Vergleich der untersuchten Parameter

Bei diesen Probanden (Gruppe 1) wurden die Hirnblutflussgeschwindigkeit (CBFV), der Blutdruck (ABP), die Herzfrequenz (HR), der endexpiratorische CO₂ und die Atemfrequenz (BF) gemessen. Dabei wurden die Parameter fünf Minuten in liegender Position (supine), zehn Minuten in aufrechter Position ohne Unterdruck (tilt) und jeweils zehn Minuten in aufrechter Lage mit -20 mmHg und -40 mmHg eruiert. Hierbei fiel im Vergleich der Liegephase mit der letzten LBNP-Phase bei -40 mmHg neben einem Abfall der Hirndurchblutung (CBFV) von 62,7 cm/s auf 44,5 cm/s und des endexpiratorischen CO₂ von 38,1 mmHg auf 30,5 mmHg eine Zunahme der Herzfrequenz (HR) von 72,9 bpm auf 128,6 bpm und der Atemfrequenz (BF) von 12,4 cpm auf 13,9 cpm auf. Der Blutdruck stieg zunächst von 92,3 mmHg auf 101,2 mmHg an und fiel danach geringfügig auf 95,2 mmHg ab (Abb. 3.2, Tab. 3.1).

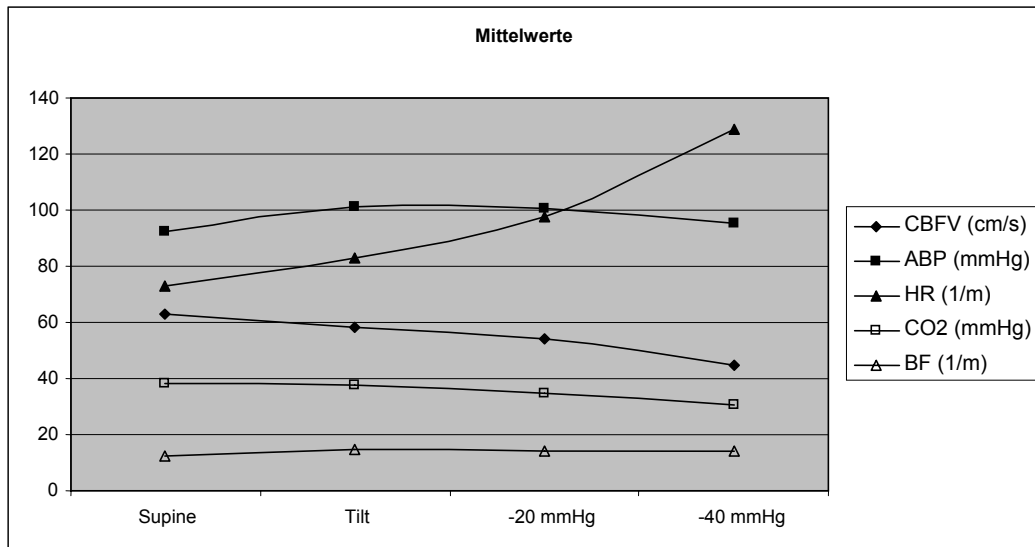


Abb. 3.2: Vergleich der physiologischen Parameter während des gesamten Versuchsverlaufs

Tab. 3.1: Veränderungen der Parameter (CBFV, ABP, HR, CO₂, BF) während einzelner Testphasen mit Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung.

	CBFV (%)	ABP (mmHg)	HR (1/m)	CO ₂ (mmHg)	BF (1/m)
Supine → Tilt	-7,2 ± 9,8*	8,9 ± 5,7***	10,2 ± 7,8***	-0,6 ± 1,2	2,2 ± 4,2
Supine → -20 mmHg	-14,6 ± 10,3***	8,0 ± 7,1**	24,9 ± 14,3***	-3,1 ± 1,9***	2,0 ± 3,9
Supine → -40 mmHg	-29,8 ± 8,8***	3,0 ± 6,2	55,8 ± 21,5***	-7,6 ± 3,6***	1,5 ± 5,3

* = $p \leq 0,05$ ** = $p \leq 0,01$ *** = $p \leq 0,001$

Dabei zeigten die Veränderungen der Hirndurchblutung (CBFV) und des endexpiratorischen CO₂ zunächst beim Kippvorgang eine geringe bzw. keine, beim Unterdruck jedoch eine hohe Signifikanz ($p \leq 0,001$). Die Werte der Hirndurchblutung fielen dabei beim Aufrichten um 7,2 % und in den beiden Unterdruckphasen um 14,6 % bzw. 29,8 % ab. Der endexpiratorische CO₂ fiel zunächst beim Kippvorgang um 0,6 mmHg und in den darauf folgenden Phasen um 3,1 mmHg bzw. 7,6 mmHg. Einen hierzu inversen Verlauf zeigte die Blutdruckkurve. Beim Aufrichten stieg der Blutdruck zunächst signifikant um 8,9 mmHg. Der Vergleich der beiden folgenden Unterdruckphasen zeigte jedoch eine geringere bzw. keine Signifikanz mit Anstiegen von 8,0 mmHg und 3,0 mmHg. Unabhängig von der Testphase zeigte die Herzfrequenz einen konstant

hoch signifikanten Anstieg der Schläge pro Minute und zwar um 10,2 bpm, 24,9 bpm bzw. 55,8 bpm. Eine Ausnahme bei dieser Kollation stellte die Atemfrequenz (BF) dar. Dieser Parameter wies in keiner der Phasen eine signifikante Veränderung auf.

3.3.2 Darstellung einzelner Werte zum Endpunkt der Messung

Die folgenden Parameter wurden kurz vor Abbruch der Untersuchungen erfasst und dienen somit als Vergleichswert zwischen Ruhephase und Endpunkt der Messungen. Da sich die Werte auf einen kurzen Zeitraum von Sekunden beschränken, ist die Messung der Atemfrequenz, die sich mindestens auf eine Minute erstreckte, somit nicht aufgezeichnet worden. Hierbei zeigte sich offensichtlich das Muster, das in den vorangegangenen Phasen zum Vorschein kam.

Tab. 3.2: Vergleich zwischen Ruhephase und Endzeitpunkt der Messungen

Geschlecht	CBFV (cm/s)		ABP (mmHg)		HR (1/m)		CO2 (mmHg)	
	Supine	Endpunkt	Supine	Endpunkt	Supine	Endpunkt	Supine	Endpunkt
m	51,1	43	69,1	87,5	69,8	156	41,2	26,6
m	54,8	32	81,6	77,3	65,6	130	32	22,4
m	51,6	35,5	86,1	82	69,9	106,5	40,5	38,1
w	70,5	52,5	119,0	119,5	100	97	33,9	23,7
m	48,7	27,5	92,1	99,5	70,2	130	41,5	35,9
w	82,2	50,5	110,0	116	107	132,5	45	40,5
m	49	23,1	96,9	82	73,4	127	39,6	35,1
w	69	44,8	97,1	76,9	55,2	133	31,5	21,9
w	75,7	68,8	110,0	116	78	114	34,2	30,2
m	78,1	52,9	75,7	78,4	59,5	150	38,9	29,9
m	58,9	38,7	77,4	92,9	53,2	116	41,2	36,6

3.3.3 Vergleich der Parameter bezüglich der Geschlechtsspezifität

Die Gegenüberstellung der Werte bei männlichen und weiblichen Personen ergab einen signifikanten Unterschied der Hirndurchblutung (CBFV) und des Blutdrucks (ABP) in jeder der vier Testphasen. Hierbei waren sowohl die CBFV als auch der Blutdruck bei den weiblichen Probanden deutlich höher als bei den männlichen. Dabei zeigte die Differenz in der Hirndurchblutung eine deutliche Zunahme nach dem Kippvorgang, während die Blutdruckdiskrepanz erst nach Erzeugen von Unterdruck eine hohe Signifikanz erreichte. Des Weiteren ergab die CO₂-Analyse einen ebenfalls signifikant höheren endexpiratorischen CO₂ bei den männlichen Probanden in der Liegephase.

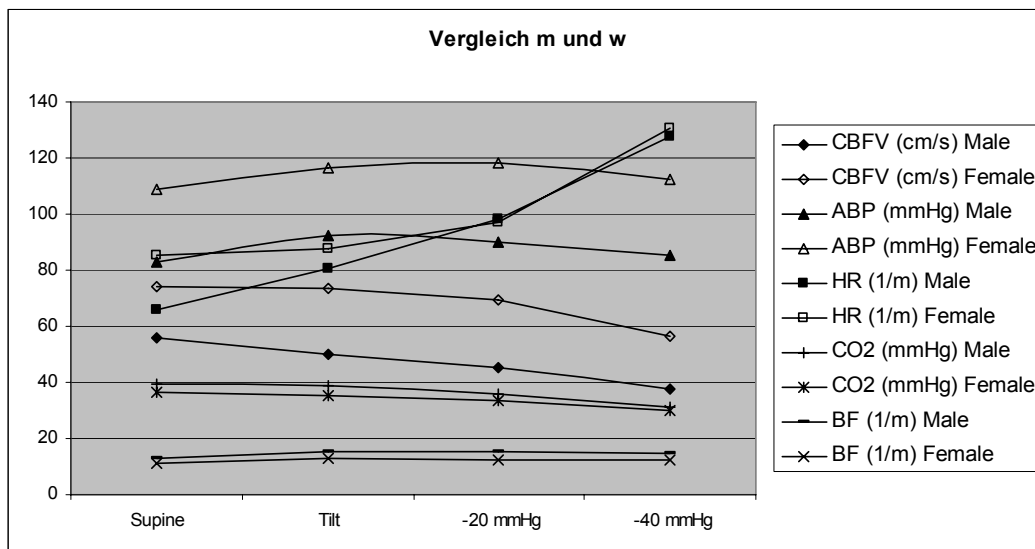


Abb. 3.3: Grafische Übersicht der geschlechtsspezifischen Veränderungen der Werte.

3.4 Probanden mit präsynkopalen Beschwerden (Gruppe 2,3)

3.4.1 Übersicht

Die Gruppe dieser Probanden fiel während der Kipptischuntersuchung aufgrund von präsynkopalen Beschwerden auf, sodass die Tests bei diesen Personen vorzeitig beendet werden mussten. Die dabei subjektiv empfundene Symptomatik äußerte sich in Form von „Tunnelblick“, „Schwarzwerden vor Augen“, „Schwächegefühl“, „Schwindel“, „Verschwommensehen“ oder „Erschöpfung“. Fünf dieser Probanden (ein männlicher, vier weibliche) erlitten die Symptome bereits während der ersten Unterdruckphase bei -20 mmHg. Die übrigen Testpersonen (sechs männliche, zehn weibliche) zeigten erst im Laufe der zweiten Unterdruckphase bei -40 mmHg präsynkopale Beschwerden. Des Weiteren zeigte sich im Vorfeld einer Präsynkope eine exzessive Abnahme der Hirndurchblutung sowie des Blutdrucks sowie eine enorme Zunahme der Herzfrequenz. Bei der Auswertung aller Parameter sind die Phasen mit präsynkopaler Symptomatik nicht mitberücksichtigt worden, um einen gezielten Vergleich mit der präsynkopalfreien Gruppe zu ermöglichen.

3.4.2 Zeitlicher Vergleich der untersuchten Parameter bei Probanden mit Präsynkope bei -40 mmHg (Gruppe 2)

Auch in der Gruppe 2, die sich aus sechs männlichen und zehn weiblichen Probanden zusammensetzte, wurden die Hirnblutflussgeschwindigkeit (CBFV), der Blutdruck (ABP), die Herzfrequenz (HR), der endexpiratorische CO₂ und die Atemfrequenz (BF) gemessen. Dabei wurden die Parameter ebenfalls fünf Minuten in liegender Position (supine), zehn Minuten in aufrechter Position ohne

Unterdruck (tilt) und jeweils zehn Minuten in aufrechter Lage mit -20 mmHg und -40 mmHg eruiert. Da die Probanden bei -40 mmHg präsynkopale Beschwerden äußerten, mussten die Versuche vorzeitig abgebrochen werden. Hierbei lag der Abbruchzeitpunkt im Mittel bei 1484 ± 147 Sekunden ($25 \pm 2,5$ Minuten). Um einen gezielten Vergleich mit der Gruppe ohne Präsynkopen zu ermöglichen, wurde in diesem Pool die letzte Phase, in der die Beschwerden auftraten, eliminiert. Dabei zeigte die Herzfrequenz (HR) und die Atemfrequenz (BF) eine hoch signifikante Zunahme von 70,4 bpm auf 104,5 bpm bzw. von 13,3 auf 17,2 Atemzüge in der Minute. Ebenfalls hoch signifikant war die Abnahme der Hirndurchblutung von 71,6 cm/s auf 58,0 cm/s und des endexpiratorischen CO₂ von 37,4 mmHg auf 33,4 mmHg. Der Blutdruck stieg von 93,9 mmHg auf 101,6 mmHg und 98,7 mmHg.

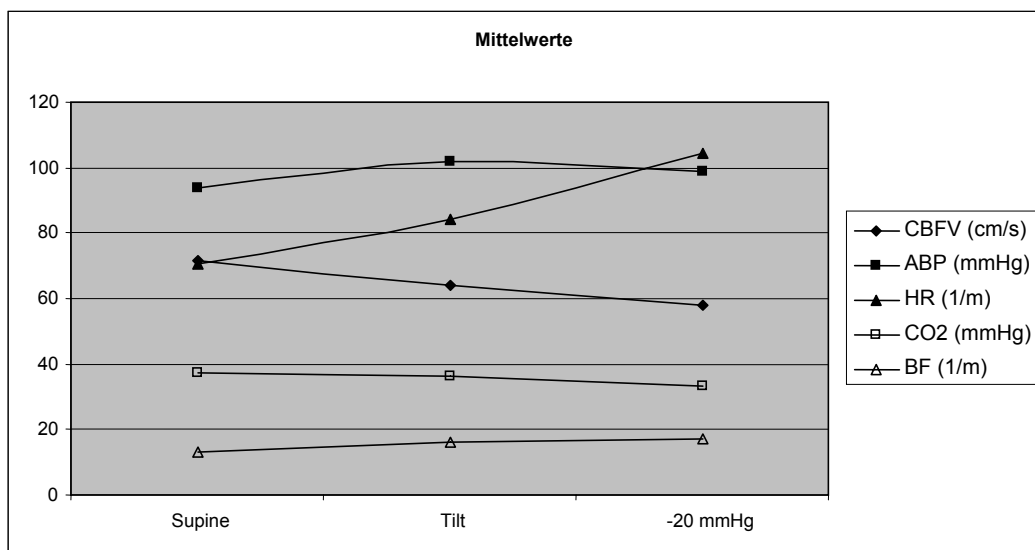


Abb. 3.4: Vergleich der physiologischen Parameter während des gesamten Versuchsverlaufs

Tab. 3.3: Veränderungen der Parameter (CBFV, ABP, HR, CO₂, BF) während einzelner Testphasen mit Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung.

	CBFV (%)	ABP (mmHg)	HR (1/m)	CO ₂ (mmHg)	BF (1/m)
Supine → Tilt	-10,8 ± 6,7***	7,7 ± 8,7**	13,6 ± 7,4***	-1,3 ± 2,1*	2,8 ± 2,4***
Supine → -20 mmHg	-19,1 ± 9,1***	4,8 ± 13,3	34,2 ± 11,4***	-4,0 ± 2,6***	3,9 ± 3,3***
Supine → -40 mmHg					

* = p ≤ 0,05 ** = p ≤ 0,01 *** = p ≤ 0,001

Hierbei zeigten die Veränderungen der Hirndurchblutung (-10,8 % bzw. -19,1 %), der Herzfrequenz (13,6 bpm bzw. 34,2 bpm) und der Atemfrequenz (2,8 cpm bzw. 3,9 cpm) sowohl beim Kippvorgang als auch beim Unterdruck von -20 mmHg eine hohe Signifikanz ($p \leq 0,001$). Der Blutdruck hingegen stieg lediglich beim Aufrichten der Probanden um 7,7 mmHg signifikant an. Im Vergleich hierzu zeigten die Werte des endexpiratorischen CO₂ erst beim Erzeugen von Unterdruck einen hoch signifikanten Abfall um 4,0 mmHg.

3.4.3 Darstellung einzelner Werte zum Endpunkt der Messung

Die Werte, die in dieser Gruppe gemessen worden sind, weisen ebenfalls das Muster auf, das in den vorangegangenen Phasen ermittelt worden ist. Hierbei kam es zu exzessiven Dekreszenzen in der Hirndurchblutung, sowie z. T. ebenfalls extremen Anstiegen der Herzfrequenz (Tab. 3.4).

Tab. 3.4: Vergleich zwischen Ruhephase und Endzeitpunkt der Messungen

Geschlecht	CBFV (cm/s)		ABP (mmHg)		HR (1/m)		CO2 (mmHg)	
	Supine	Endpunkt	Supine	Endpunkt	Supine	Endpunkt	Supine	Endpunkt
w	99,8	26,9	91,9	47,1	66,8	103	38,9	30,2
m	58,2	22,4	87,7	45,6	49,4	69,9	39,6	30,1
w	77,4	41,4	108,0	68,4	67,9	129		
w	65,9	41,5	96,9	69,5	81,3	135,5	35,1	27,7
m	74,4	39,5	97,7	72	79,1	112	45	34
w	97,2	64,5	91,6	94	95,5	162	39,1	31,2
w	65	52,5	89,8	92	80,8	130,5	35,1	28,1
m	71,2	53	94,3	93,5	62,8	122,5	39,2	29,6
m	62,1	23	90,9	57,5	67,3	103	40,9	33,7
w	83,1	53,5	82,8	87	66,2	125	31,1	27
m	42,3	8,7	84,3	32	59,1	64,5	39,5	24,9
m	24,2	17	77,0	51,6	55,1	80,2	37,2	19
w	103	48	90,1	53,5	76,2	107,5	38,1	34,1
w	82,9	30,7	116,0	79,8	60,3	180	37,4	12,4
w	72,2	17,1	82,9	33,2	75,4	112	34,2	22,9
w	66,5	16	120,0	53,1	82,6	145	30,5	23,8

3.4.4 Vergleich der Parameter bezüglich der Geschlechtsspezifität

Auch die bei diesen Probanden gemessenen Werte zeigten deutliche Unterschiede bezüglich des Geschlechts. So stellte sich sowohl die Hirndurchblutung (supine: 55,4 cm/s ♂ bzw. 81,3 cm/s ♀) als auch der endexpiratorische CO₂ (supine: 40,2 mmHg ♂ bzw. 35,5 mmHg ♀) in der Liegephase (supine) deutlich signifikanter dar als in der aufrechten Position. Hier zeigten die männlichen Probanden einen Hirnblutfluß von 51,0 cm/s bzw. 45,1 cm/s im Vergleich zu 71,7 cm/s bzw. 65,7 cm/s bei den weiblichen Personen. Einen genau umgekehrten Verlauf zeigte die Atem- und Herzfrequenz. Hier nahm die Signifikanz beim Aufrichten der Probanden zu, wohingegen der Blutdruck keine nennenswerten Unterschiede ergab. Die Herzfrequenz lag in der Supinephase bei 62,1 bpm ♂ zu 75,3 bpm ♀ und 72,6 bpm bzw. 90,7 bpm zu 90,9 bpm bzw. 112,8 bpm. Der Unterschied in der Atemfrequenz äußerte sich

deutlicher in der Tiltphase mit Werten von 12,3 cpm ♂ zu 18,5 cpm ♀ als in der Unterdruckphase mit Werten von 13,8 cpm ♂ zu 19,3 cpm ♀.

Tab. 3.5: Geschlechtsspezifischer Vergleich der Messparameter.

	CBFV (cm/s)		ABP (mmHg)		HR (1/m)		CO ₂ (mmHg)		BF (l/m)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Supine	55,4 ± 19,0**	81,3 ± 14,5**	88,6 ± 7,4	97,0 ± 13,2	62,1 ± 10,3*	75,3 ± 10,4*	40,2 ± 2,6**	35,5 ± 3,2**	11,0 ± 3,2	14,7 ± 4,1
Tilt	51,0 ± 19,0*	71,7 ± 14,0*	99,6 ± 12,7	102,8 ± 14,7	72,6 ± 7,9***	90,9 ± 6,7***	37,5 ± 3,3	35,1 ± 2,9	12,3 ± 3,7**	18,5 ± 3,4**
-20 mmHg	45,1 ± 17,2*	65,7 ± 15,2*	97,3 ± 17,6	99,6 ± 15,4	90,7 ± 7,7***	112,8 ± 11,4***	34,4 ± 4,3	32,8 ± 2,9	13,8 ± 4,4*	19,3 ± 5,1*
-40 mmHg										

* = p ≤ 0,05 ** = p ≤ 0,01 *** = p ≤ 0,001

3.4.5 Zeitlicher Vergleich der untersuchten Parameter bei Probanden mit Präsynkope bei -20 mmHg (Gruppe 3)

Diese fünf Testpersonen (Gruppe 3), von denen vier weiblich waren, sind ebenfalls auf die Hirnblutflussgeschwindigkeit (CBFV), den Blutdruck (ABP), die Herzfrequenz (HR), den endexpiratorische CO₂ und die Atemfrequenz (BF) untersucht worden. Dabei wurden die Parameter ebenfalls fünf Minuten in liegender Position (supine), zehn Minuten in aufrechter Position ohne Unterdruck (tilt) und zehn Minuten in aufrechter Lage mit -20 mmHg ermittelt. Da die Probanden bereits bei -20 mmHg präsynkopale Beschwerden äußerten, mussten auch hier die Versuche vorzeitig abgebrochen werden. Hierbei lag der Abbruchzeitpunkt im Mittel bei 955 ± 115 Sekunden (16 ± 2 Minuten). Um auch hier einen gezielten Vergleich mit der Gruppe ohne Präsynkopen zu ermöglichen, wurde die letzte Phase, in der die Beschwerden auftraten, eliminiert. Die Analyse dieser Parameter ergab lediglich eine Signifikanz in Hirndurchblutung und endexpiratorischem CO₂, wobei bei nicht signifikanten Ergebnissen die geringe Gruppengröße zu beachten war. Einen Überblick liefern die Abbildung 3.5 und die Tabelle 3.6.

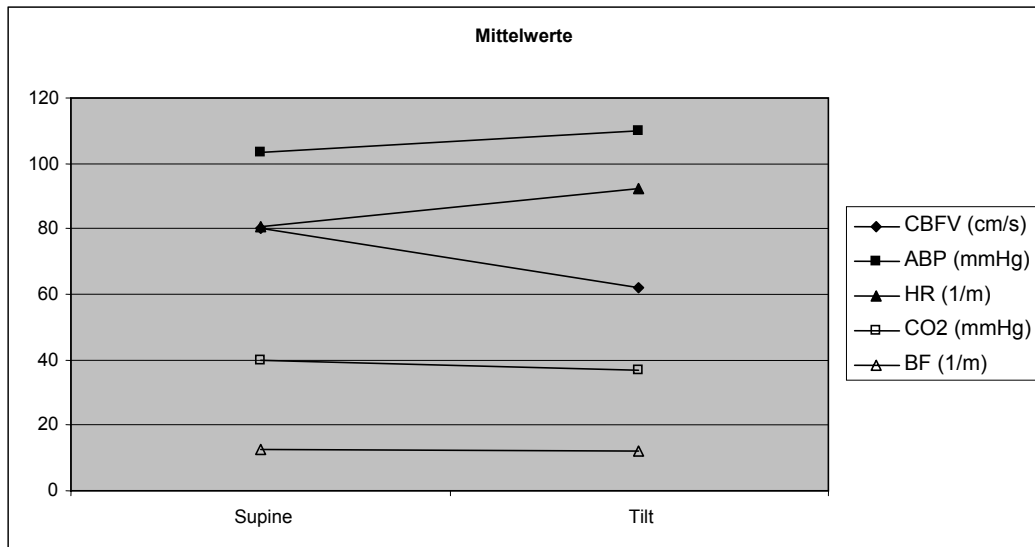


Abb. 3.5: Vergleich der physiologischen Parameter während des gesamten Versuchsverlaufs.

Tab. 3.6: Veränderungen der Parameter (CBFV, ABP, HR, CO₂, BF) während einzelner Testphasen mit Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung.

	CBFV (%)	ABP (mmHg)	HR (1/m)	CO ₂ (mmHg)	BF (1/m)
Supine → Tilt	-22,7 ± 3,7**	6,6 ± 8,1	11,8 ± 10,1	-2,9 ± 1,3*	-0,4 ± 2,0
Supine → -20 mmHg	/	/	/	/	/
Supine → -40 mmHg	/	/	/	/	/

* = $p \leq 0,05$ ** = $p \leq 0,01$ *** = $p \leq 0,001$

3.4.6 Darstellung einzelner Werte zum Endpunkt der Messung

Auch in dieser Gruppe imponierten zum Ende der Untersuchungen kurz vor Abbruch extrem niedrige Werte der Hirndurchblutung sowie relativ hohe Herzfrequenzen.

Tab. 3.7: Vergleich zwischen Ruhephase und Endzeitpunkt der Messungen

Geschlecht	CBFV (cm/s)		ABP (mmHg)		HR (1/m)		CO ₂ (mmHg)	
	Supine	Endpunkt	Supine	Endpunkt	Supine	Endpunkt	Supine	Endpunkt
m	54,8	26	98,1	54,1	71,6	112	41,3	21,4
w	117	52,6	91,6	56,5	78,7	92,5	34,5	28,5
w	62,7	36,8	105,0	70,1	68,9	107		
w	100	61	101,0	102,5	102	79,5	41	20,2
w	66	43,5	122,0	120	81,2	123	42,2	38

3.5 Kollation der Differenzen in allen drei Gruppen

Wie in der Tabelle 3.8 zu sehen ist, gibt es deutliche von der jeweiligen Gruppe abhängige Unterschiede in den Differenzen der gemessenen Parameter. So sank die Hirndurchblutung in der Gruppe 1 beim Kippvorgang um 7,2 % ($p \leq 0,05$), in Gruppe 2 um 10,8 % ($p \leq 0,001$) und in Gruppe 3 bereits um 22,7 % ($p \leq 0,01$) ab. In der ersten Unterdruckphase zeigt sich ebenfalls das gleiche Muster. Gruppe 1 zeigte eine Abnahme um 14,6 % ($p \leq 0,001$), während die Hirndurchblutung in der zweiten Gruppe um 19,1 % ($p \leq 0,001$) abnahm. Parallel hierzu verhielt sich der endexpiratorische CO₂. Beim Aufrichten sank der Wert in der ersten Gruppe um 0,6 mmHg, in der zweiten um 1,3 mmHg ($p \leq 0,05$) und in der dritten Gruppe um 2,9 mmHg ($p \leq 0,05$). Ähnlich zeichneten sich die Dekreszenzen des CO₂ in der Unterdruckphase mit Werten von 3,1 mmHg in der Gruppe 1 ($p \leq 0,001$) bzw. 4,0 mmHg in Gruppe 2 ($p \leq 0,001$) ab. Dieser Trend setzte sich ebenfalls bei der Herzfrequenz fort. Hier zeigte in der Tiltphase die Gruppe 1 einen Anstieg von 10,2 bpm ($p \leq 0,001$), Gruppe 2 13,6 bpm ($p \leq 0,001$) und Gruppe 3 11,8 bpm. In der -20 mmHg Unterdruckphase stieg die Frequenz um 24,9 bpm in Gruppe 1 ($p \leq 0,001$) bzw. 34,2 bpm in Gruppe 2 ($p \leq 0,001$). Die Blutdruckparameter stellten eine Abnahme der Signifikanz in der Tiltphase von Gruppe 1 bis Gruppe 3 mit Werten von 8,9 mmHg ($p \leq 0,001$), 7,7 mmHg ($p \leq 0,01$) bzw. 6,6 mmHg dar. Nachdem wir einen Unterdruck von -20 mmHg erzeugt haben, stiegen die Werte im Vergleich zur Liegephase um 8,0

mmHg in der ersten Gruppe ($p \leq 0,01$) bzw. 4,8 mmHg in der zweiten Gruppe. Ein Inkrement von 2,2 cpm in Gruppe 1, 2,8 cpm in Gruppe 2 ($p \leq 0,001$) bzw. eine Abnahme von 0,4 cpm in Gruppe 3 in der Tiltphase stellte die Atemfrequenz dar. Beim Unterdruck eruierten wir Anstiege von 2,0 cpm in Gruppe 1 bzw. 3,9 cpm ($p \leq 0,001$) in Gruppe 2.

Tab. 3.8: Übersicht der Differenzen in allen drei Subgruppen.

		CBFV (%)	ABP (mmHg)	HR (1/m)	CO2 (mmHg)	BF (1/m)
Gruppe 1	Supine → Tilt	-7,2 ± 9,8*	8,9 ± 5,7***	10,2 ± 7,8***	-0,6 ± 1,2	2,2 ± 4,2
	Supine → -20 mmHg	-14,6 ± 10,3***	8,0 ± 7,1**	24,9 ± 14,3***	-3,1 ± 1,9***	2,0 ± 3,9
	Supine → -40 mmHg	-29,8 ± 8,8***	3,0 ± 6,2	55,8 ± 21,5***	-7,6 ± 3,6***	1,5 ± 5,3
Gruppe 2	Supine → Tilt	-10,8 ± 6,7***	7,7 ± 8,7**	13,6 ± 7,4***	-1,3 ± 2,1*	2,8 ± 2,4***
	Supine → -20 mmHg	-19,1 ± 9,1***	4,8 ± 13,3	34,2 ± 11,4***	-4,0 ± 2,6***	3,9 ± 3,3***
	Supine → -40 mmHg					
Gruppe 3	Supine → Tilt	-22,7 ± 3,7**	6,6 ± 8,1	11,8 ± 10,1	-2,9 ± 1,3*	-0,4 ± 2,0
	Supine → -20 mmHg					
	Supine → -40 mmHg					

* = $p \leq 0,05$ ** = $p \leq 0,01$ *** = $p \leq 0,001$

Tab. 3.9: Übersicht der Mittelwerte in allen drei Subgruppen.

		CBFV (cm/s)	ABP (mmHg)	HR (1/m)	CO2 (mmHg)	BF (1/m)
Gruppe 1	Supine	62,7 ± 12,7	92,3 ± 16,0	72,9 ± 17,0	38,1 ± 4,5	12,4 ± 4,0
	Tilt	58,5 ± 14,9	101,2 ± 14,9	83,1 ± 12,7	37,6 ± 4,1	14,6 ± 4,5
	-20 mmHg	54,0 ± 14,8	100,3 ± 16,1	97,8 ± 11,6	35,0 ± 4,9	14,3 ± 3,6
	-40 mmHg	44,5 ± 12,6	95,2 ± 16,4	128,6 ± 17,4	30,5 ± 5,8	13,9 ± 4,6
Gruppe 2	Supine	71,6 ± 20,4	93,9 ± 11,8	70,4 ± 12,0	37,4 ± 3,7	13,3 ± 4,1
	Tilt	64,0 ± 18,6	101,6 ± 13,6	84,0 ± 11,4	36,1 ± 3,2	16,1 ± 4,6
	-20 mmHg	58,0 ± 18,5	98,7 ± 15,7	104,5 ± 14,8	33,4 ± 3,5	17,2 ± 5,5
	-40 mmHg					
Gruppe 3	Supine	80,1 ± 26,9	103,5 ± 11,4	80,5 ± 13,0	39,8 ± 3,5	12,7 ± 3,7
	Tilt	61,8 ± 20,5	110,1 ± 12,3	92,3 ± 4,1	36,9 ± 3,6	12,3 ± 5,0
	-20 mmHg					
	-40 mmHg					

4. Diskussion

4.1 Versuchsaufbau

Die Kombination von Lower-body-negative-pressure (LBNP) und Kipptisch zur Simulation von posturalem Tachykardiesyndrom bei gesunden Probanden ist, soweit bekannt bis zum jetzigen Zeitpunkt, in der Form soweit mir bekannt noch nicht all zu oft in der Literatur beschrieben worden (Hainsworth, el-Bedawi 1994). Deshalb stellt sich erstens die Frage, ob dieser Versuchsaufbau zunächst ausreicht, um bei gesunden Probanden das POTS auszulösen und zweitens wie fehleranfällig die Methodik bzw. Apparatur ist, mit der wir die kreislaufphysiologischen Parameter aufgezeichnet haben.

Die definitive Diagnostik orthostatischer Beschwerden kann sich aufgrund des episodischen Auftretens und der Tatsache, dass das Standardverfahren, der HUT-Test, unzureichend sensitiv und ungenügend reproduzierbar bei der Bewertung von Therapien ist, als sehr schwierig erweisen.

Um beim Menschen eine orthostatische Synkope zu provozieren, existieren mehrere Versuchsinstrumente, die allerdings alle ihre Einschränkungen aufweisen. So ist z. B. die Zentrifuge sehr teuer und nur bedingt verfügbar. Der LBNP-Test in liegender Position reicht weder für eine signifikante hydrostatische Veränderung noch für den adäquaten Stimulus der arteriellen Barorezeptoren, wie es beim gravitatischen Stress der Fall ist, aus. Analog dazu simuliert der HUT-Test ebenso wenig hinreichend den gravitatischen Stimulus, um eine Synkope bei gesunden Probanden auszulösen. Somit erscheint es sinnvoll beide Modalitäten zu kombinieren um möglichst sicher synkopale Beschwerden hervorzurufen (Lelorier et al. 2003). Durch die Kombination von LBNP und HUT in einem standardisierten Versuchsaufbau konnten wir somit sicher und zuverlässig bei 21 von 32 gesunden Probanden eine Präsynkope induzieren. Des Weiteren ist dieser Test eine zuverlässige und reproduzierbare Untersuchungs-

methode, um eine Hypotension und eine temporäre zerebrale Hypoperfusion zu provozieren (Leloir et al. 2003).

In der kardiologischen Diagnostik und für physiologische Experimente werden mittlerweile nichtinvasive Messmethoden des Blutdruckes den invasiven vorgezogen (Imholz et al. 1991). So hat sich in einer Studie zur Messung der Kreislaufparameter unter Orthostase gezeigt, dass von sieben gesunden Probanden zwischen 18 und 30 Jahren fünf während nichtinvasiver Finger-Blutdruckmessung 30 Minuten Orthostase tolerierten, während unter invasiver Blutdruckmessung nur zwei der Probanden dieselbe Zeit ohne synkopales Ereignis beendeten (Imholz et al. 1990). Dies ist ein Hinweis auf Veränderung der Kreislaufregulation durch invasive Manipulation, was eine Verfälschung der Messergebnisse zur Folge haben könnte. Einen weiteren Kritikpunkt könnte die TCD-Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (MCA) darstellen, denn die Variationen der CBFV können entweder durch Änderungen des Gefäßdurchmessers oder durch Änderungen des zerebralen Blutflusses hervorgerufen werden. Studien haben jedoch gezeigt, dass unter simulierter Orthostase mittels des LBNP-Tests keine wesentlichen Durchmesseränderungen der MCA detektiert wurden und die Schwankungen der CBFV somit repräsentativ für die Änderungen des zerebralen Blutflusses während des physiologischen Stimulus in Form von LBNP oder Änderungen des CO₂ sind (Serrador et al. 2000). Eine Einschränkung erfährt diese Studie jedoch durch die Simulation der Orthostase nur mittels LBNP ohne Kipptisch. Es fehlt die nicht ganz unwichtige Komponente der Lageänderung des Kopfes, die den Vestibularapparat stimuliert (Ray 2000). Es hat sich gezeigt, dass bei gesunden Probanden während der Orthostase die Stimulation der Otolithen des Vestibularorgans durch Lageänderung des Kopfes zur Erhöhung des sympathischen Tonus führen kann und die Interaktion zwischen dem vestibulosympathischen Reflex und dem Baroreflex additiv ist. Somit könnte die Simulation nur mittels LBNP die Ergebnisse verfälschen oder unzureichend darstellen.

4.2 Die Diagnostik des POTS

Ein häufiger Vorstellungsgrund beim Hausarzt ist die Präsentation orthostatischer Intoleranz. Leider kommt es noch häufig vor, dass sich sowohl Arzt als auch Patient zu wenig mit dieser Problematik auseinandersetzen und der Patient mit der nur auf Anamnese und Blutdruckmessung basierenden Diagnose „orthostatische Dysregulation“ entlassen wird.

Diesen o. g. Beschwerden können jedoch unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen, die auch unterschiedliche Therapieoptionen erfordern und ggf. auch die Suche nach einer internistischen oder neurologischen Grunderkrankung erforderlich machen. Um eine adäquate Diagnostik orthostatischer Beschwerden zu betreiben, bedarf es differenzierter Verifikation und Quantifizierung dieser Kreislaufsymptome durch einen Schellong- oder Orthostasetest mit wiederholten Blutdruck- und Pulsmessungen im Liegen und aufrechter Position. Des Weiteren kann die Diagnostik bei gezielten Fragestellungen durch den Kipptischtest mit Ableitung weiterer kreislaufphysiologischer Parameter komplettiert werden.

Für die Diagnosestellung des POTS wird ein Pulsanstieg von mindestens 30 bpm in den ersten zehn Minuten nach dem Kippvorgang oder eine Herzrate von mindestens 120 bpm absolut gefordert. Dabei sollte der Blutdruck um nicht mehr als 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch abfallen.

Das posturale Tachykardiesyndrom (POTS) ist ein klinisches Syndrom der orthostatischen Intoleranz und neben der o. g. kreislaufphysiologischen Reaktionen durch Symptome zerebraler Hypoperfusion wie Benommenheitsgefühl, Leeregefühl im Kopf, Standunsicherheit, Palpitationen, Nausea, Schwäche, Zittern, Ängstlichkeit, Müdigkeit, Belastungsintoleranz, Vertigo, Sehstörungen, Tunnelvisionen, Tremor, Hyperventilation, Schwäche der unteren Extremitäten sowie rezidivierenden (Prä)Synkopen charakterisiert. Da jedoch die autonome Funktion nicht übermäßig eingeschränkt ist, bleibt die allgemeine klinische Untersuchung oftmals unauffällig. Dabei erfahren diese Patienten eindeutige Einschränkungen innerhalb multipler Domänen der Lebensqualität. Betroffen

sind sowohl die physische als auch die soziale Ebene (Benrud-Larson et al. 2002).

Diese Tatsachen machen eine gezielte Diagnosestellung und Therapie dieser Patienten unentbehrlich und erfordern die weitere Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen dieser Erkrankung.

4.3 Der LBNP-Test bei gesunden Probanden

Betrachtet man die verschiedenen Pathomechanismen des POTS, so fällt neben der sympathischen Dysregulation eine nicht unwesentliche Rolle des venösen Poolings ins Auge. Es ergibt sich die Frage, ob die POTS-Symptomatik mittels Kipptisches und eines an den unteren Extremitäten erzeugten Unterdruckes mit dem Lower-body-negative-pressure-System simuliert werden und somit Hinweise auf die Ätiologie dieser Erkrankung liefern kann. Betrachtet man die kreislaufphysiologischen Reaktionen aller unserer gesunden Probanden und das Beschwerdebild der 21 präsynkopalen Teilnehmer, so lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zu Kipptischuntersuchungen bei POTS-Patienten ohne LBNP nachweisen (Low et al. 1995). Sowohl die exzessive Herzfrequenzzunahme, der stabile Blutdruck, die zerebrale Hypoperfusion und die Tachypnoe mit der damit verbundenen Abnahme des endexpiratorischen CO₂ zeigten zusammen mit dem Beschwerdebild der Probanden dieselbe Tendenz wie bei POTS-Patienten. Aller Wahrscheinlichkeit nach stellt somit die Kombination des Kipptischversuches zusammen mit dem LBNP-Test ein erfolgreiches Modell zur POTS-Simulation bei gesunden Probanden dar. Damit rückt unsere Studie gleichzeitig andere Hypothesen zur Entstehung des POTS, wie z. B. die β -Rezeptor-Hypersensitivität als eine mögliche Entstehungsursache, in den Hintergrund (Schondorf, Low 1993). Offenbar ist dieser Mechanismus nicht

notwendig für die Ausbildung der typischen POTS-Symptome und die Hypovolämie somit eine hinreichende Bedingung für die POTS-Symptomatik.

4.4 Kreislaufregulatorische Reaktionen auf die Orthostase

4.4.1 Probanden ohne präsynkopale Beschwerden (Gruppe 1)

Zunächst fiel hier nach dem Kippvorgang die signifikante Herzfrequenzzunahme auf, die sich über die ganze Versuchsdauer erstreckte, auf. Parallel zum endexpiratorischen CO₂ zeigte der zerebrale Blutfluss nach dem Aufrichten zunächst keine wesentlichen Veränderungen. Bei Beginn der Unterdruckphase jedoch nahmen beide Werte signifikant ab, was auf einen direkten Zusammenhang zwischen dem endexpiratorischen CO₂ und der Hirndurchblutung hinweist (Novak et al. 1998). Der Blutdruck erhöhte sich in der Tiltphase signifikant, stabilisierte sich im Verlauf des Versuchs und wies am Ende der Testphase keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert auf. Dieser Verlauf erlaubt die Schlussfolgerung, dass es sich beim Blutdruck um diejenige Größe im kreislaufphysiologischen Regelkreis handelt, die der Körper versucht, mittels anderer Regulationsmechanismen zu stabilisieren. Die Atemfrequenz zeigte keine nennenswerten Veränderungen. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass diese Probanden über keine POTS typische Symptomatik klagten.

4.4.2 Probanden mit Präsynkope bei -40 mmHg und -20 mmHg (Gruppe 2,3)

Die signifikante Herzfrequenzzunahme fiel auch in dieser Gruppe während der ganzen Testphase auf. Interessanterweise war bei diesen Probanden im Vergleich zur ersten Gruppe die Zunahme der Atemfrequenz ebenfalls signifikant. Weiterhin unterschieden sich die Blutflusswerte und der endexpiratorische CO₂ dahingehend, dass der Blutfluss bereits nach dem Aufrichten deutlich abfiel und der CO₂ erst mit Beginn der Unterdruckphase eine signifikante Änderung der Werte zeigte. Möglicherweise untermauern die signifikante Atemfrequenzänderung, die bereits früh nach dem Kippvorgang einsetzende zerebrale Hypoperfusion und die Symptomatik in der Gruppe 2 eine gewisse Prädisposition dieser Probanden zum POTS. Keine Veränderung hingegen zur Gruppe 1 wies der sich im Verlauf des Versuches stabilisierende Blutdruck auf. Da die in der Gruppe 3 gemessenen Parameter sich nur auf die Supine- und die Tiltphase beschränken, ist ein Vergleich der Veränderungen zwischen den einzelnen Phasen innerhalb der Gruppe sicherlich nicht sinnvoll, bietet sich aber zum Vergleich mit den anderen Gruppen an.

4.5 Einzelne Parameter im Vergleich

Eine Übersicht über die absoluten und relativen Modifikationen der erhobenen Parameter in Kollation der drei Gruppen miteinander liefern die Tabellen 4.1 und 4.2. Die Symptome der orthostatischen Intoleranz in der zweiten Gruppe traten nach durchschnittlich $25 \pm 2,5$ Minuten ein, während die dritte Gruppe nach durchschnittlich 16 ± 2 Minuten über Beschwerden klagte. Betrachtet man nun den Abfall des zerebralen Blutflusses in der dritten Gruppe, zeigt sich mit $-22,7 \pm 3,7$ % eine deutliche Neigung zur zerebralen Hypoperfusion im Vergleich zur

zweiten und ersten Gruppe. Diese Probanden weisen mit jeweils $-10,8 \pm 6,7 \%$ und $-7,2 \pm 9,8 \%$ CBFV-Abfall eine geringere Tendenz zur Minderdurchblutung auf. Parallel dazu zeichnet sich bei den Werten des endexpiratorischen CO_2 ebenfalls ein Trend zur stärkeren Dekreszenz in der dritten Gruppe auf. Weiterhin steigt auch die Herzfrequenz bei symptomatischen Teilnehmern deutlich stärker an als bei den symptomlosen. Die extremeren kreislaufphysiologischen Reaktionen der präsynkopalen Probanden und die analoge Entwicklung der CBFV- und CO_2 -Werte untermauern einerseits eine gewisse Prädisposition zur POTS-Entwicklung und andererseits die direkte Wirkung des endexpiratorischen CO_2 auf die zerebrale Durchblutung (Novak et al. 1998). Im Vergleich zur anderen Studien, die gesunde Probanden mit Patienten mit orthostatischer Intoleranz verglichen haben (Novak et al. 1998), haben interessanterweise die präsynkopalen Probanden, die wir in unsere Arbeit eingeschlossen haben, eine deutlich höhere zerebrale Ausgangsperfusion ($71,6 \pm 20,4$ cm/s bzw. $80,1 \pm 26,9$ cm/s) als die Probanden, die im Laufe des Versuchs keine Beschwerden entwickelten ($62,7 \pm 12,7$ cm/s). Da zudem sowohl die Ausgangsblutdruckwerte als auch die Herzfrequenz ebenfalls höher in Gruppe 3 sind als in Gruppe 1, ist dies ein möglicher Hinweis darauf, dass die Kompensationsmechanismen bei präsynkopalen Probanden von vorn herein näher an ihrer Leistungsgrenze arbeiten und deshalb bei orthostatischen Stressmechanismen früher kollabieren. Durch die Abnahme des endexpiratorischen CO_2 ebenfalls bei den symptomatischen Probanden verbunden mit einem CBFV-Abfall wird auch die zerebrale Autoregulation früher in den Grenzbereich manövriert, was wiederum das frühe Einsetzen der Symptomatik erklärt.

Eine nicht ganz unwesentliche Rolle scheint bei unseren Messungen das Geschlecht bzw. der Hormonhaushalt gespielt zu haben. Die o. g. Ergebnisse unterscheiden sich nämlich signifikant bezüglich der Geschlechtsspezifität. Da die prämenstruelle Phase auch eine mögliche Einflussgröße auf die Expressivität der orthostatischen Beschwerden darstellt (Grubb et al. 2001), ergibt sich die Frage nach der Notwendigkeit weiterer Untersuchungen diesbezüglich.

Interessanterweise ergaben nämlich standardisierte Untersuchungen, bei denen sich die weiblichen Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung in der gleichen Zyklusphase befanden, keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede (Leloir et al. 2003). In unserer Versuchsreihe stellten die unterschiedlichen Zyklusphasen der weiblichen Testpersonen zum Zeitpunkt der Messungen kein Ausschlusskriterium dar.

Tab. 4.1: Vergleich der Differenzen in der Tiltphase zwischen allen drei Gruppen

		CBFV (%)	ABP (mmHg)	HR (1/m)	CO2 (mmHg)	BF (l/m)
Gruppe 1	Supine → Tilt	-7,2 ± 9,8*	8,9 ± 5,7***	10,2 ± 7,8***	-0,6 ± 1,2	2,2 ± 4,2
Gruppe 2	Supine → Tilt	-10,8 ± 6,7***	7,7 ± 8,7**	13,6 ± 7,4***	-1,3 ± 2,1*	2,8 ± 2,4***
Gruppe 3	Supine → Tilt	-22,7 ± 3,7**	6,6 ± 8,1	11,8 ± 10,1	-2,9 ± 1,3*	-0,4 ± 2,0

* = $p \leq 0,05$ ** = $p \leq 0,01$ *** = $p \leq 0,001$

Tab. 4.2: Vergleich der absoluten Werte aller drei Gruppen

		CBFV (cm/s)	ABP (mmHg)	HR (1/m)	CO2 (mmHg)	BF (l/m)
Gruppe 1	Supine	62,7 ± 12,7	92,3 ± 16,0	72,9 ± 17,0	38,1 ± 4,5	12,4 ± 4,0
	Tilt	58,5 ± 14,9	101,2 ± 14,9	83,1 ± 12,7	37,6 ± 4,1	14,6 ± 4,5
Gruppe 2	Supine	71,6 ± 20,4	93,9 ± 11,8	70,4 ± 12,0	37,4 ± 3,7	13,3 ± 4,1
	Tilt	64,0 ± 18,6	101,6 ± 13,6	84,0 ± 11,4	36,1 ± 3,2	16,1 ± 4,6
Gruppe 3	Supine	80,1 ± 26,9	103,5 ± 11,4	80,5 ± 13,0	39,8 ± 3,5	12,7 ± 3,7
	Tilt	61,8 ± 20,5	110,1 ± 12,3	92,3 ± 4,1	36,9 ± 3,6	12,3 ± 5,0

4.6 Synthese

Die Lageänderung des menschlichen Körpers von einer liegenden in eine stehende Position resultiert in einer Umverteilung des Blutvolumens in die unteren Körperregionen. Dabei werden ca. 500 ml Blut, dem hydrostatischen Druck folgend, in die unteren Körperpartien (Abdomen, untere Extremitäten) verschoben. Dieses auch als venöses Pooling bekannte Phänomen würde ohne Gegenregulation zu einem erheblichen Blutdruckabfall um etwa 50 mmHg

systolisch führen. Verhindert wird diese Dekreszenz vorwiegend durch eine direkte oder indirekte, sympathisch vermittelte arterioläre Vasokonstriktion, die vorwiegend in den Extremitäten und im Splanchnikusgebiet stattfindet. Bei dem hierfür verantwortlichen und in erster Linie den Blutdruck stabilisierenden Mechanismus handelt es sich um den so genannten Baroreflex: Dabei werden durch Orthostase bedingte Blutdruckabfälle in besonderen Gefäßabschnitten des Karotissinus und Aortenbogens aber auch im Niederdrucksystem des rechten Herzens und der Lunge gemessen und über den N. glossopharyngeus und N. vagus zum Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata gemeldet. Hier kommt es durch Sympathikusaktivierung in erster Linie zur Vasokonstriktion, aber auch zum positiv chronotropen, inotropen und dromotropen Effekt am Herzen. Des Weiteren trägt eine zusätzliche Hemmung des Herzvagus zur Tachykardie bei, die wiederum über zentrale Mechanismen eine Tachypnoe und Hyperventilation zur Folge hat.

Betrachtet man die Veränderungen der physiologischen Parameter bei den POTS-Patienten und besonders die Tatsache, dass die Herzfrequenz bei diesen kontinuierlich ansteigt und nach etwa zehn Minuten ihren Höhepunkt mit etwa 30 Schlägen pro Minute über dem Ausgangsniveau erreicht, wohingegen bei gesunden Probanden die Orthostasereaktion nach ca. 2-3 Minuten mit einem Inkrement von ca. 10-20 Schlägen pro Minute abgeschlossen scheint, lässt sich die Vermutung einer Hypovolämie äußern, die bei den POTS-Patienten mit der Dauer der aufrechten Position zunimmt. Als Ursache hierfür machen Stewart und Weldon im Jahre 2000 das verstärkte venöse Pooling und die erhöhte kapilläre Flüssigkeitsfiltration verantwortlich, die sich in einem höheren Venendruck der unteren Extremitäten und einer mit der Standdauer signifikant höheren Zunahme der Beinvolumina widerspiegeln. Diese Flüssigkeitsfiltration und die damit verbundene Ödembildung, die sich durch die geringere Konstriktion der Arteriolen verbunden mit einem geringeren Druckabfall zu den Kapillaren und Venolen erklären lassen, nehmen nach der relativ rasch abgeschlossenen Füllung der venösen Speicher der Beine kontinuierlich mit der

Dauer des Stehens zu. Der damit verbundene Volumenverlust kann bei POTS-Patienten bis auf das zweifache der Norm bei gesunden Probanden ansteigen. So geht also die hypovolämisch bedingte kontinuierliche Reduktion des zentralen Venendruckes beziehungsweise des Schlagvolumens mit einer exzessiven Baroreflexantwort in Form einer progressiven Tachykardie einher.

Eine mögliche Ursache des extremen venösen Poolings liefert die sympathische Dysregulation, bei der eine Störung der sowohl sympathisch vermittelten Vasokonstriktion, vorwiegend der unteren Extremitäten, als auch der sudomotorischen Fasern zu den Füßen vorliegt. Desweiteren scheint die nachgewiesene reduzierte Noradrenalinausschüttung in den Arteriolen der unteren Extremitäten und die herabgesetzte Noradrenalinwiederaufnahme in den terminalen Fasern der Beine nach sympathischer Stimulation eine wichtige Rolle zu spielen. Auf Chromosom 16q fand man im Gen für den Noradrenalin-Transporter eine Mutation. Die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Präsynapse wird durch dieses Membranprotein gesteuert. Die mutante Variante dieses Noradrenalin-Transporters ist nahezu komplett funktionsunfähig, was zu Folge hat, dass aufgrund der gestörten Wiederaufnahme des Noradrenalins dieses Molekül vermehrt in die Blutbahn freigesetzt wird und somit die präsynaptischen Noradrenalinspeicher entleert werden. Dadurch wird schließlich das vaso-konstriktorische Potential der Synapse herabgesetzt.

Die bis jetzt erwähnten Mechanismen der sympathischen Dysregulation führen zu einer relativen Hypovolämie. Ergänzend hierzu fand man durch Blutvolumenmessungen bei etwa 50 % der POTS-Patienten eine leicht ausgeprägte absolute Hypovolämie von ca. 77 % bis 89 % des normalen Blutvolumens. Hinweise für die Hypothese einer Hypovolämie durch mangelnde Natrium- bzw. Wasserretention zeigte der Zusammenhang zwischen dem relativen Blutvolumen und der Plasma-Renin-Aktivität bzw. der Aldosteronkonzentration. Ein weiterer Aspekt ist die bei manchen POTS-Patienten gestörte Erythropoetinantwort auf subnormale Hämatokritwerte.

Betrachtet man die Tatsache, dass wir unsere Messungen an gesunden Probanden zunächst ohne LBNP in der ersten Tiltphase durchgeführt haben, ergibt sich schnell die Schlussfolgerung, bei den gemessenen Ergebnissen handle es sich um physiologische Antworten auf externe Reize. Mit Hilfe des Baroreflexes, der die physiologische Reaktion des Organismus auf einen orthostatischen Stimulus darstellt, versucht der menschliche Körper in erster Linie den Blutdruck konstant zu halten. Dabei lässt sich das System durch Addition eines Störfaktors, in unserem Fall das LBNP-System, aus dem Gleichgewicht bringen und schneller an dessen Leistungsgrenzen manövrieren, was zu einer Prä(Synkope) führt. Das erhöhte venöse Pooling resultiert dabei in einer starken Abnahme des Blutdruckes, was wiederum über die Barorezeptoren zu einer exzessiven Zunahme der Herzrate und Inotropie führt. Das Inkrement der Herzfrequenz wiederum geht mit einer Hyperventilation und Tachypnoe und dem Resultat einer Hypokapnie einher. Die zerebrale Minderperfusion ist dabei eine Folge der Hypokapnie. Einen direkten Hinweis darauf liefern CO_2 -Messungen, die eine Korrelation zwischen dem CBFV-Abfall und Hypokapnie zeigten. Durch Hyperventilation fällt der endexpiratorische CO_2 -Wert bei POTS-Patienten nach einer bestimmten Zeit in der aufrechten Position um 10 mmHg ab, bei Gesunden nur um 4 mmHg. Eine Besserung der Symptomatik konnte durch kontrollierte Rückatmung und die damit verbundene Anhebung des CO_2 -Wertes erreicht werden. Die resultierende Reaktionskaskade in Form von exzessiver Tachykardie, Tachypnoe, Hyperventilation, Hypokapnie und zerebraler Hypoperfusion erklärt also das Bild der orthostatischen Beschwerden.

Die Veränderung der Herzfrequenz bezogen auf spontan auftretende oder induzierte Blutdruckveränderungen spiegelt die Baroreflexsensitivität wider. Sie ist bei POTS-Patienten im Liegen nicht pathologisch verändert, nimmt jedoch im Stehen im Vergleich zu gesunden Probanden reduzierte Werte an. Eine Erklärung für dieses Phänomen liefert die Tatsache, dass bei exzessiver Tachykardie die Variationsmöglichkeiten des Herzens nicht so ausgeprägt sind wie bei einer nur mäßig erhöhten Herzfrequenzen.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit haben wir durch die Kombination des Head-Up-Tilt-Tests mit dem Lower-Body-Negative-Pressure-System erfolgreich die Kreislaufveränderungen des posturalen Tachykardiesyndroms (POTS) bei gesunden Probanden simuliert. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine leichte Unterform der autonomen Dysfunktion mit orthostatischer Intoleranz, die sich durch eine ausgeprägte posturale Tachykardie neben Hyperventilation, Hypokapnie und zerebraler Hypoperfusion auszeichnet. Neben der peripheren sympathischen Dysregulation, der Hypovolämie und der zerebralen Hypoperfusion scheint das venöse Pooling eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie dieser Erkrankung zu spielen. Unsere Ergebnisse unterstützen jedenfalls diese Hypothese, da es uns mithilfe unseres Protokolls, in dem wir das venöse Pooling induzierten, gelang das posturale Tachykardiesyndrom bei völlig gesunden Probanden zu provozieren. Dabei zeigten die Werte gemeinsam mit der Symptomatik der präsynkopalen Testteilnehmer eine gewisse Prädisposition zum posturalen Tachykardiesyndrom. Weiterhin ermöglichte die Expressivität der Ausgangswerte der Herzfrequenz, Atemfrequenz und der zerebralen Perfusion die Schlussfolgerung, dass bei diesen Probanden die Kompensationsmechanismen von vorn herein näher an ihrer Leistungsgrenze arbeiten. Auch die zerebrale Autoregulation wird früher in den Grenzbereich manövriert, was wiederum das frühe Einsetzen der Symptomatik erklärt. Untermuert wird diese Hypothese durch die unterschiedlich ausgeprägten Dekreszenzen des endexpiratorischen CO₂ und der zerebralen Perfusion.

Eine weitere Schlussfolgerung dieser Arbeit ist, dass die Kombination des Head-Up-Tests zusammen mit dem Lower-Body-Negative-Pressure-Test ein erfolgreiches Modell zur Simulation des posturalen Tachykardiesyndroms bei gesunden Probanden darstellt und damit andere Hypothesen zur Entstehung des posturalen Tachykardiesyndroms, wie z. B. die β -Rezeptor-Hypersensitivität als eine mögliche Entstehungsursache, in den Hintergrund rückt.

6. Literaturverzeichnis

1. Arnolds, B., von Reuten, G.M. (1986):
Transcranial Doppler sonography: techniques of examination and normal reference values.
Ultrasound and Med. Biol. 12, 93-100.

2. Benarroch, F. (1993):
The central autonomic network: Functional organization, dysfunction and perspective.
Mayo Clinic Proc. 68, 988-1001.

3. Benrud-Larson, L.M., Dewar, M.S., Sandroni, P., Rummans, T.A., Haythornthwaite, J.A., Low, P.A. (2002):
Quality of life in patients with postural tachycardia syndrome.
Mayo Clin Proc. 77, 531-537.

4. DaCosta, J.M. (1871):
An irritable heart.
Am. J. Med. Sci. 27, 145-163.

5. Diehl, R.R. (2003):
Posturales Tachykardiesyndrom.
Dtsch. Arztebl. 100, A2794-2801.

6. Diehl, R.R., Berlit, P. (1996):
Funktionelle Ultraschalldiagnostik in der Neurologie.
1. Ed., Berlin: Springer.

7. Diehl, R.R., Linden, D. (1999):
Differentialdiagnose der orthostatischen Dysregulationen.
Nervenarzt 70, 1044-1051.
8. Diehl, R.R., Linden, D., Chalkiadaki, A., Ringelstein, E.B., Berlit, P. (1996):
Transcranial Doppler during neurocardiogenic syncope.
Clin. Auton. Res. 6, 71-74.
9. Found, F.M., Tadena-Thome, L., Braro, E.L., Tarazi, R.C. (1986):
Idiopathic hypovolemia.
Am. Int. Med. 104, 298-303.
10. Frohlich, E.D., Dustan, H.P., Page, I.H. (1966):
Hyperdynamic beta adrenergic circulatory state.
Arch. Intern. Med. 117, 614-619.
11. Grubb, B.P., Kanjwal, M.Y., Kosinski D.J. (2001):
Review: The postural orthostatic tachycardia syndrome: current concepts in
pathophysiology diagnosis and management.
J. Interv. Card. Electrophysiol. 5, 9-16.
12. Grubb, B.P., Klingenheben, T. (1999):
Syndrome der autonomen Dysfunktion mit orthostatischer Intoleranz:
Klassifikation, Diagnostik und Therapie.
Z. Kardiol. 88, 541-549.
13. Grubb, B.P., Klingenheben, T. (2000):
Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS): Ätiologie, Diagnose
und Therapie.
Med. Klin. 95, 442-446.

14. Hainsworth, R., el-Bedawi, K., M. (1994)
Orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope.
Clin Auton Res. 4, 239-244.

15. Hoeldtke, R.D., Davis, K.M. (1991):
The orthostatic tachycardia syndrome: Evaluation of autonomic function and
treatment with octreotide and ergot alkaloids.
J. Clinic. Endocrinol. Metab. 73, 132-139.

16. Hoeldtke, R.D., Dworkin, G.E., Gaspar, S.R., Israel, B.C. (1989).
Sympathotonic orthostatic hypotension: A report of four cases.
Neurology 39, 34-40.

17. Hoeldtke, R.D., Streeten, D.H.P. (1993):
Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin.
N. Eng. J. Med. 329, 611-615.

18. Holmgren, A., Jonnsson, B., Levander, M., Linderholm, H., Sjostrand, T.,
Strom, G. (1957):
Low physical work capacity in suspected heart cases due to inadequate
Adjustment of peripheral blood flow (vasoregulatory asthenia).
Acta Med. Scand. 158, 413-415.

19. Imholz, B.P.M., Settels, J.J., van der Meiracker, A.H., Wesselin, K.H.,
Wieling, W. (1990):
Noninvasive beat-to-beat finger blood pressure measurement during
orthostatic stress compared to intraarterial pressure.
Cardiovasc. Res. 24, 214-222.

20. Imholz, B.P.M., Wieling, W., Langewouters, G.J., van Montfrans, G.A. (1991):
Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory.
Clin. Auton. Res. 1, 43-53.
21. Ito, H., Kanno, I., Ibaraki, M., Hatazawa, J., Miura, S. (2003):
Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 23, 665-670.
22. Jacob, G., Costa, F., Shannon, J.R., Robertson, R.M., Wathen, M., Stein, M., Biaggioni, I., Ertl, A., Black, B., Robertson, D. (2000):
The neuropathic postural tachycardia syndrome.
N. Eng. J. Med. 343, 1008-1014.
23. Jacob, G., Robertson, D., Mosqueda-Garcia, R., Ertl, A.C., Robertson, R.M., Biaggioni, I. (1997):
Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance. Role of the rennin-angiotensin system.
Am. J. Med. 103, 128-133.
24. Julu, P.O.O., Cooper, V.L., Hansen, S., Hainsworth, R. (2002):
Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans.
J. Physiol. 549, 299-311.

25. Leloirier, P., Klein, G.J., Krahn, A., Yee, R., Skanes, A., Shoemaker, K. (2003):
Combined Head-up tilt and lower body negative pressure as an experimental model of orthostatic syncope.
J. Cardiovasc. Electrophysiol. 14, 920-924.
26. Low, P.A., Opfer-Gehrking, T.L., Textor, S.C., Benarroch, E.E., Shen, W-K., Schondorf, R., Suarez, G., Rummans, T.A. (1995):
Postural tachycardia syndrome (POTS).
Neurology 45 (Suppl. 5), 19-25.
27. Low, P.A., Opfer-Gehrking, T.L., Textor, S.C., Schondorf, R., Suarez, G.A., Fealey, R.D., camilleri, M. (1994):
Comparison of the postural tachycardia syndrome (POTS) with orthostatic hypotension due to autonomic failure.
J. Auton. Nerv. Syst. 50, 181-188.
28. Maclean, A.R., Allen, E.V., Magath, T.B. (1944):
Orthostatic tachycardia and orthostatic hypotension: Defects in the return of venous blood to the heart.
Am. Heart. J. 27, 145-163.
29. Novak, V., Novak, P., Spies, J.M., Low, P.A. (1998):
Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension.
Stroke 29, 104-111.
30. Novak, V., Spies, J.M., Novak, P., McPhee, B.R., Rumans, T.A., Low, P.A. (1998):
Hypocapnia and cerebral hypoperfusion in orthostatic intolerance.
Stroke 29, 1876-1881.

31. Radealli, A., Bernardi, L., Valle, F., Leuzzi, S., Salvucci, F., Pedrotti, L., Marchesi, E., Finardi, G., Sleight, P. (1994):
Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension.
Hypertension 24, 556-562.
32. Rautenberg, W., Hennerici, M. (1988):
Pulsed Doppler assessment of innominate artery obstructive diseases.
Stroke 19, 1514-1520.
33. Ray, C.A. (2000):
Interaction of the vestibular system and baroreflexes on sympathetic nerve activity in humans.
Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 279, H2399-H2404.
34. Rosen, S.G., Cryer, P.E. (1982):
Postural tachycardia syndrome.
Am. J. Med. 72, 847-850.
35. Rossberg, F., Penaz, J. (1988):
Initial cardiovascular response on change of posture from squatting to standing.
Eur. J. App. Physiol. 57, 93-97.
36. Sandroni, P., Opfer-Gehrking, T.L., Benarroch, E.E., Shen, W.K., Low, P.A. (1996):
Certain cardiovascular indices predict syncope in the postural tachycardia syndrome.
Clin. Auton. Res. 6, 225-231.

37. Schondorf, R., Low, P. (1993):
Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: An attenuated form of acute pandysautonomia?
Neurology 43, 132-137.
38. Schroeder, C., Tank, J., Boschmann, M. (2002):
Selective norepinephrine reuptake inhibition as a human model of orthostatic intolerance.
Circulation 105, 347-353.
39. Serrador, J.M., Picot, P., Rutt, B.K., Shoemaker, K., Bondar, L.R. (2000):
MRI measures of middle vertebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis.
Stroke 31, 1672-1678.
40. Shannon, J.R., Flattem, N.L., Jordan, J., Jacob, G., Black, B.K., Biaggioni, I., Blakely, R.D., Robertson, D. (2000):
Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency.
N. Eng. J. Med. 342, 541-549.
41. Stewart, J.M., Weldon, A. (2000):
Vascular perturbations in chronic orthostatic intolerance of the postural orthostatic tachycardia syndrome.
J. Appl. Physiol. 89, 1505-1512.
42. Streeten D.H.P. (1990):
Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension: Evidence of Disordered venous innervation exclusively in the lower limbs.
J. Clinic. Invest. 86, 1582-1588.

43. Streeten, D.H.P., Anderson, G.H. Jr., Richardson, R., Thomas, F.D. (1988):
Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects
with intact sympathetic nervous system function: Evidence for excessive
venous pooling.
J. Lab. Clin. Med. 111, 326-335.
44. ten Harkel, A.D.J., van Lieshout, J.J., van Lieshout, E.J., Wieling, W. (1990):
Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of
preceding rest.
Appl Physiol 68, 147-153.
45. Triedman, J.K., Saul, P.S. (1994):
Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration.
Circulation 89, 169-179.
46. Wieling, W., Lieshout, J. (1993):
Maintenance of postural normotension in humans.
In: Low, P. (Ed): Clinical Autonomic Disorders.
S. 69-73.
Boston: Little Brown Co.

7. Abkürzungsverzeichnis

ABP	arterieller Blutdruck
ACI	Arteria carotis interna
ANS	autonomes Nervensystem
BF	Atemfrequenz
BMI	Körpermaßindex
bpm	Schläge pro Minute
CBFV	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
cpm	Zyklen pro Minute
cw-Doppler	Dopplersonografie mit kontinuierlichen Ultraschallwellen
HOH	hypoadrenerge orthostatische Hypotension
HR	Herzfrequenz
HRDB	Herzratenvariation
HUT	aufrechter Kipptischtest
LBNP	negativer Druck der unteren Körperhälfte
MCA	Arteria cerebri media
MCAL	Arteria cerebri media sinistra
MCAR	Arteria cerebri media dextra
NKS	neurokardiogene Synkope
POTS	posturales Tachykardiesyndrom
pw-Doppler	Dopplersonografie mit pulsierenden Ultraschallwellen
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Standardabweichung
TCD	transkranielle Dopplersonografie

8. Danksagungen

Für die Überlassung des Promotionsthemas und die freundliche Unterstützung möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Rolf R. Diehl bedanken.

Des Weiteren möchte ich einen besonderen Dank für die gute Betreuung während der experimentellen Phase und anregende Beratung an Herrn Dr. med. Bernhard Kis aussprechen.

Außerdem möchte ich meine Freunde Daniel Kehrer und Julia Füth dankend erwähnen, deren Anregungen zur formalen Gestaltung dieser Arbeit außerordentlich nützlich waren.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Mirosław Marian Wiaderek, geb. Mis
Geburtsdatum/-ort: 11.05.1977, Tarnowskie Gory, Polen
Wohnort: Essen
Familienstand: ledig

Schulbildung:

09/1984 – 02/1989 Grundschole, Tarnowskie Gory, Polen
03/1989 – 06/1990 Bertha-Krupp-Realschole, Essen
09/1990 – 06/1997 Maria-Wächtler-Gymnasium, Essen Abschluss:
Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

09/1997 – 09/1998 Katholisches Jugendamt Essen

Hochschulbildung:

10/1998 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Essen
09/2000 Ärztliche Vorprüfung
08/2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2004 Voraussichtlich dritter Abschnitt der Ärztlichen
Prüfung

Praktische Ausbildung:

02/2001 – 03/2001	Famulatur Chirurgie im Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen
09/2001 – 10/2001	Famulatur Pädiatrie im Royal Children's Hospital, Brisbane, Australien
02/2002 – 03/2002	Famulatur Allgemeinmedizin in der Gemeinschaftspraxis Horstmann/Commandeur, Essen
07/2002 – 08/2002	Famulatur Neurologie im Alfried-Krupp- Krankenhaus, Essen
Wintersemester 2002	Blockpraktikum Neurologie im Alfried-Krupp- Krankenhaus, Essen
05/2003	Interdisziplinärer Kurs der Ultraschall-Doppler- und Duplex-Sonografie im Universitätsklinikum Essen
01/2004	Beginn der Akupunkturausbildung an der Forum- Lotus Akademie, Essen
10/2003 – 02/2004	erster PJ-Abschnitt Innere Medizin im Alfried-Krupp- Krankenhaus, Essen
02/2004 – 05/2004	zweiter PJ-Abschnitt Neurologie im Alfried-Krupp- Krankenhaus, Essen
05/2004 – 09/2004	dritter PJ-Abschnitt Chirurgie im Alfried-Krupp- Krankenhaus, Essen

Berufliche Nebentätigkeiten:

04/2001 – 12/2001	OP-Assistent in der Orthopädie der Kliniken Essen Süd, Essen
07/2001 – 12/2003	Studentische Hilfskraft im Perfusionsdienst bei der Deutschen Stiftung Organspende, Essen
01/2005	Tätigkeitsbeginn als Assistenzarzt für Neurologie im Evangelischen Krankenhaus Duisburg-Nord