

Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. T. Wagner

---

**Hinweise auf eine aktive Blutdrucksenkung während  
des Nachtschlafes bei gesunden Probanden**

Inauguraldissertation

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Universität zu Lübeck  
- Aus der medizinischen Fakultät -

Christoph Becker  
aus Bünde

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Chr. Dodt

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Kerstin Oltmanns

Tag der mündlichen Prüfung: 28.09.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 28.09.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Fragestellung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Allgemeine Einleitung .....	1
1.2	Blutdruckphysiologie und Baroreflex.....	3
1.2.1	Blutdruckregulationsmechanismen.....	3
1.2.2	Baroreflex-Setpoint und Baroreflex-Sensitivität .....	4
1.3	„Dipping“ – Bestandteil des zirkadianen Blutdruckprofils.....	7
1.4	Ziel der vorliegenden Studie.....	9
1.5	Fragestellung.....	10
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>11</b>
2.1	Probanden.....	11
2.2	Studiendesign.....	11
2.3	Durchführung.....	12
2.3.1	Ablauf der Versuchsnächte .....	12
2.3.2	Mikroneurographie.....	16
2.3.3	Pharmakogener Baroreflex-Test .....	18
2.4	Datenanalyse und Statistik.....	19
2.4.1	Schlafarchitektur .....	19
2.4.2	Blutdruck und Herzfrequenz.....	21
2.4.3	MSNA .....	22
2.4.4	Statistik .....	23
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
3.1	Polysomnographie.....	24
3.2	Blutdruck und Herzfrequenz.....	26
3.3	Baroreflextestung.....	30
3.3.1	Morgendlicher vaskulärer Baroreflex-Setpoint .....	30
3.3.2	Stimulation und Dämpfung der efferenten Baroreflex-Antwort.....	31
3.3.3	Vaskuläre Baroreflexsensitivität.....	34

<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>37</b>
4.1	Wechselsinnige Beeinflussung von Blutdruckverhalten und Schlafqualität .....	37
4.2	Phenylephrininfusion zur Erhöhung des nächtlichen Blutdrucks auf Tagesniveau .....	38
4.3	Endogene und exogene Faktoren des Dippings: Ausdruck eines aktiven Prozesses oder passiv-konsekutiver Effekt schlafinduzierter Inaktivität? .....	39
4.4	Tagesblutdruck während des Nachtschlafes verändert die morgendliche Baroreflexfunktion .....	40
4.5	Exogenes Non-Dipping senkt den Morgenblutdruck über mehrere Stunden .....	41
4.6	Aktive Regulation eines „Setpoints“ in der Blutdruckregulation durch einen schlafassoziierten, zentralnervösen Mechanismus .....	42
4.7	Klinischer Bezug und Ausblick .....	43
4.8	Beantwortung der Fragestellung .....	45
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>55</b>
8.1	Veröffentlichungen .....	56
8.2	Poster.....	57

## Verwendete Abkürzungen:

ANOVA	Analysis of variance
bl	Baseline
ca.	Circa
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
Fa.	Firma
G	Gauge (Maß für den Außendurchmesser einer Kanüle)
h	Stunde („hour“)
HWZ	Halbwertszeit
Hz	Hertz (sec. <sup>-1</sup> )
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAD	Mittlerer arterieller Druck
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Hg = Hydrargyrum),
msec	Millisekunde
MSNA	Muskuläre sympathische Nervenaktivität (muscle sympathetic nerve activity)
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
o.g.	oben genannt
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PC	personalcomputer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REM	rapid eye movement
RR	Riva-Rocci (Vorsatz zur Kennzeichnung von Blutdruckwerten)
s.a.	siehe auch
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
sec	Sekunde
SEM	Standard error of mean (= Standardfehler des Mittelwerts)
sign.	signifikant
SSNA	Skin sympathetic nerve activity
Tab.	Tabelle
u.s.w.	und so weiter
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

## 1. Einleitung und Fragestellung

### 1.1 Allgemeine Einleitung

Schon der Insomnier Shakespeare pries den Schlaf als „sore labour`s bath, balm of hurt minds, great nature`s second course, chief nourisher in life`s feast“ („Bad der wunden Müh, der Balsam kranker Seelen, das nährendste Gericht beim Fest des Lebens“ - Macbeth, Zweiter Aufzug, zweite Szene). Worin die stärkende Funktion dieses „regelmäßig wiederkehrenden Zustandes reversibler Bewusstlosigkeit“ (77) besteht, ist allerdings bis heute nicht abschließend geklärt.

Eine Theorie besagt, dass der Schlaf unter anderem der Konsolidierung physiologischer „Sollwerte“ dient. Als Sollwert soll hier das Niveau bezeichnet werden, zu dem ein biologisches Systemen mit wechselnden Funktionszuständen und Rhythmen im Zustand der Ruhe zurückkehrt. Hinweise auf eine solche protektiv-konsolidierende Wirkung des Schlafes konnte für einige endokrine und metabolische Achsen gefunden werden. So zeigten Spiegel et al. beispielsweise, dass stoffwechselgesunde junge Männer schon nach einwöchiger Reduktion der Schlafdauer von acht auf fünf Stunden eine Verlangsamung der Glucoseclearance auf 60% (67) aufwiesen. Ein stabilisierender Effekt des Nachtschlafes konnte auch für die Schilddrüsenhormon- und Glukokortikoidsekretion sowie die Hypothalamus-Hypophysenachse gefunden werden (67). Einige dieser neurohumeralen Achsen beeinflussen den arteriellen Blutdruck nachhaltig und zeigen ihrerseits zirkadiane Rhythmen. Es liegt daher nahe zu vermuten, dass der Schlaf auch spezifische Einflüsse auf die Blutdruckregulation ausübt. Dies könnte einerseits über hormonelle Regelkreise, andererseits direkt über die Anpassung der Aktivität autonomer Regulationsmechanismen geschehen.

Morgan et al. vermuteten in einer 2002 veröffentlichten Studie, dass das „Dipping“ als physiologischer nächtlicher Blutdruckabfall eine wesentliche Voraussetzung für die stetig erforderliche Konstanzhaltung eines Blutdrucksollwertes (Baroreflexsetpoint, s.u.) im Sinne einer täglichen Herabregulierung darstellt (47). Weitere Hinweise in der Literatur deuten daraufhin, dass die Zeit des „Dippings“ eine wichtige Phase für die

Blutdruckregulation zu sein scheint. So entwickeln normotensive Menschen mit fehlendem nächtlichen Blutdruckabfall („Non-Dipper“) im weiteren Verlauf ihres Lebens häufiger eine Hypertonie als „Dipper“ (57). Ein Fehlen des Dippings scheint also auf eine tiefgreifende Störung der Blutdruckregulation hinzuweisen. Weiterhin wurde vermutet, dass ein ungestörter Schlaf Voraussetzung für ein physiologisches Dipping ist. So resultiert mehreren Studien zufolge nach Störung des Nachtschlafes gesunder Probanden („Dipper“) eine Steigerung des Blutdruckes am Tage, eine Erhöhung der Parameter sympathischer Aktivität und eine Änderung des „Baroreflexsetpoints“ (s.u.) (43;70). In diesem Zusammenhang ist pathophysiologisch bedeutsam, dass auch Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS) und fehlendem nächtlichen Dipping eine deutliche Veränderung der Blutdruckregulation zeigen. Bei diesen Patienten sind rezidivierende Hypoxämien mit Aktivierung des Chemoreflexes und intrathorakale Druckerhöhungen, die zu zentralnervös vermittelten Aufweckreaktionen („arousals“) führen, als ursächlich für die Störung des Nachtschlafes zu betrachten. Es kommt hierdurch neben einem Non-Dipping-Verhalten zu einer Reduktion der Tiefschlafdauer (28) und in einer Vielzahl der Fälle zu einer arteriellen Hypertonie mit starker sympathischer Grundaktivität am Tage (6;25;27;46;52;59).

Zusammenfassend sprechen viele Hinweise dafür, dass der Schlaf mit physiologischem, nächtlichen Blutdruckabfall („Dipping“) eine wichtige protektive Funktion in der Regulation des arteriellen Blutdrucks zu haben scheint. Die zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen sind bisher nur unvollständig bekannt. Insbesondere ist auch unbekannt, ob das Dipping lediglich als ein Phänomen passiver Inaktivität während des Schlafens aufgefasst werden muss oder ob ihm tatsächlich ein aktiver, schlafbezogener Mechanismus übergeordnet ist (27;46;48;51-53;56;70). Die Untersuchung eines solchen möglichen Mechanismus sollte die Funktion des Baroreflexes in der Blutdruckregulation besonders berücksichtigen.

## 1.2 Blutdruckphysiologie und Baroreflex

Voraussetzung sämtlicher Lebensvorgänge komplexer Organismen ist ein der Blutzirkulation dienendes Herz-Kreislaufsystem. Wesentlich für die Blutzirkulation ist, neben der Pumpleistung des Herzens und dem arterio-venösen Blutdruckgefälle, der vom Widerstand (Querschnitt, Tonus und Elastizität) der Blutgefäße abhängige arterielle Blutdruck.

Durch rhythmischen Wechsel von kardialen Blutausschuss (Systole) und Ventrikelfüllung (Diastole) resultiert ein diskontinuierlicher unidirektionaler Blutfluss. Nach Glättung des Blutflusses über die Windkesselfunktion der herznahen elastischen Arterien entsteht ein pulsatile, aber kontinuierlicher Blutfluss mit charakteristischer Pulsdruckkurve. Neben dem Maximal- und Minimalwert (systolischer und diastolischer Blutdruck) und der Druckdifferenz (Amplitude) kann mittels Division des Flächenintegrals unter der aufgezeichneten Kurve durch die Pulsdauer der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) angegeben werden. Dieser klinisch bedeutsame Wert liegt näherungsweise bei einem Drittel der Amplitude über dem diastolischen Wert (61).

### 1.2.1 Blutdruckregulationsmechanismen

Umfangreiche Mechanismen der Blutdruckregulation sind erforderlich, um dem teils sehr wechselhaften Perfusionsbedarf unterschiedlicher Organe zur Aufrechterhaltung der Homöostase zu genügen. Zielgröße ist hierbei der Perfusionsdruck; im Hinblick auf den Gesamtorganismus angegeben als systemischer arterieller Blutdruck. Stellgrößen der arteriellen Blutdruckregulation sind das intravasale Volumen, der periphere vaskuläre Gesamtwiderstand und das Herzzeitvolumen. Unterschieden werden langfristige, mittelfristige und kurzfristige Stellmechanismen. Diese Mechanismen arbeiten nicht isoliert voneinander, sondern stellen ineinander greifende Systeme dar (61).

Die langfristige Blutdruckregulation erfolgt hauptsächlich renal über eine Änderung des zirkulierenden Volumens. Wesentliche Mechanismen sind hierbei die Salz- und Wasserretinierende Wirkung vom Aldosteron und Adiuretin (ADH) des Hypothalamus-Hypophysensystems (siehe auch Übersichtsarbeit von Cowley (13)). Es wird vermutet,



dass im Hypothalamus und Hirnstamm gelegene Areale diese langfristige Blutdruckregulation steuern und hier ein Referenzwert („Blutdruck-Setpoint“) dieser langsamen Regelkreise konsolidiert wird (55;60). Mittelfristige Regulationsmechanismen wirken innerhalb von Minuten oder Stunden. Entscheidend sind hierbei systemische und lokale, überwiegend humorale Mediatoren, wie z.B. die hintereinander geschalteten Hormone Renin, Angiotensinogen sowie Angiotensin I und II des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) Bei verminderter Nierendurchblutung resultiert über eine Freisetzung dieser Botenstoffe u.a. eine Steigerung des total peripheren Widerstandes und eine Volumenretention, wodurch eine Anhebung des arteriellen Blutdrucks erfolgt (28;29).

Für die kurzfristige Blutdruckregulation spielt das vegetative Nervensystem und hierbei insbesondere der arterielle Baroreflexbogen eine entscheidende Rolle. Dies ist auch für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung: Bei kybernetischer Betrachtung des Baroreflexes fungieren die Dehnungsrezeptoren (Aortenbogen, Carotissinus), die Chemorezeptoren (Glomus aorticum, Glomus caroticum) und die Volumenrezeptoren des Herzens als Sensoren. Informationen über die Regelgröße und den „Istwert“ gelangen über den N. vagus und den N. glossopharyngeus zum Kreislaufzentrum (Regler) in der Medulla oblongata und ins Rhombenzephalon. Ausführende Stellgröße des Baroreflexes sind in erster Linie parasympathische und sympathische Efferenzen zu den Erfolgsorganen des hämodynamischen Systems (Myokard, glatte Gefäßmuskulatur der Widerstandsgefäße) (63).

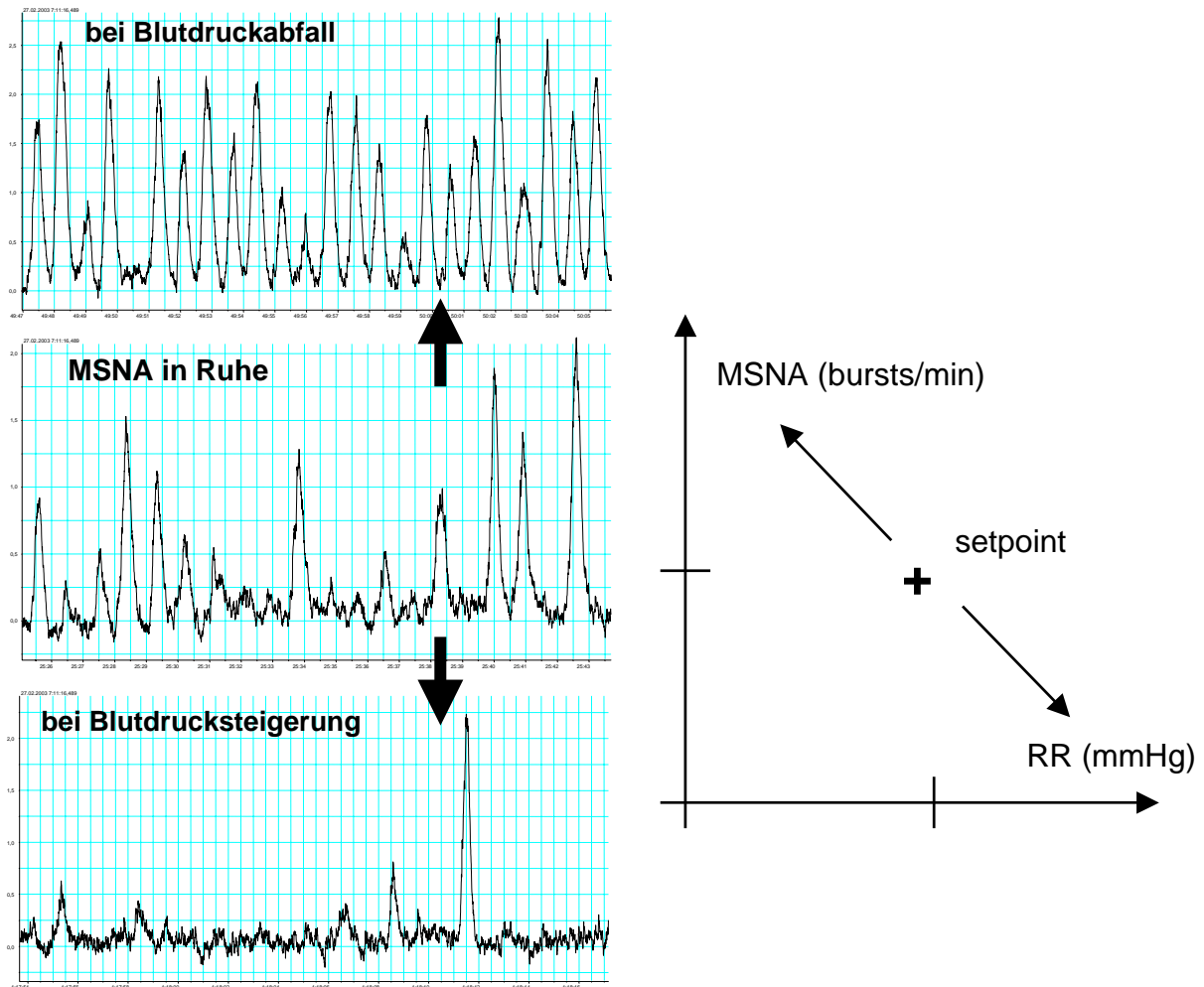
### **1.2.2 Baroreflex-Setpoint und Baroreflex-Sensitivität**

In der Baroreflex-Antwort kann ein vaskulärer von einem kardialen Schenkel unterschieden werden. Im vaskulären Schenkel gelangen vasokonstriktorische Impulse des Sympathikus (muskuläre sympathischen Nervenaktivität (MSNA)) an periphere arterielle Widerstandsgefäße. Noradrenalin interagiert mit den  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren der Gefäßwandmuskelzellen und bewirkt über eine Gefäßengstellung einen Blutdruckanstieg. Innerhalb weniger Sekunden kann hierdurch als prompte Reaktion auf geänderte Anforderungen an den Gewebeperdusionsdruck eine enorme Änderungen des Blutdrucks

resultieren. Veranschaulichend für die hohe Potenz der Sympathikus-vermittelten Blutdruckregulation sei daran erinnert, dass die veränderbare Fläche des menschlichen gefäßauskleidenden Endothels in etwa der Größe eines Fußballfeldes entspricht (62). Der kardiale Schenkel des Baroreflexbogens beeinflusst den Blutdruck durch Veränderungen des Herzzeitvolumens. Hier ist neben den positiv inotropen und chronotropen sympathischen Fasern die kardiale parasymphatische Innervation mit negativ chronotroper Wirkung von entscheidender Bedeutung.

Die im Tagesverlauf häufig und rasant wechselnden Bedürfnisse an die Gewebeerfusion erfordern eine schnelle, reflektorische Blutdruckanpassung über den Baroreflex. Jedes Blutdruckniveau wird daher von einer entsprechenden MSNA begleitet. Um den vaskulären Baroreflex nach unterschiedlichen Vorbedingungen vergleichen zu können, kann eine Definition des „Baroreflex-Setpoints“ als Verhältnis von MSNA zu resultierendem Blutdruck in körperlicher und geistiger Ruhe erfolgen. Ausgehend von diesem Setpoint erfolgt im efferenten Reflexbogen bei Blutdrucksteigerung eine Dämpfung der MSNA mit nachfolgender Vasodilatation und konsekutiver Blutdrucksenkung. Bei Blutdruckabfall hingegen resultiert über die MSNA-Steigerung und Vasokonstriktion eine Anhebung des arteriellen Blutdrucks. In beiden Fällen wird eine Restitution des Erfordernisdruckes erreicht. Die wechselsinnige Reagibilität zwischen Änderung der MSNA und resultierender Blutdruckschwankung wird als Sensitivität des Baroreflex bezeichnet (17;68). Veranschaulicht werden kann die vaskuläre Baroreflexsensitivität durch das Gefälle der Korrelationskurve zwischen Blutdruck und MSNA, die durch Gabe vasoaktiver Substanzen hervorgerufen wird (18;24;68). (siehe auch *Abb.1 a und b*).

Bekannt für den Baroreflexbogen ist, dass bei anhaltender Blutdruckänderung eine Adaptation an das jeweils vorherrschende Blutdruckniveau erfolgt (s. auch Übersichtsarbeit von Cowley (13)). Aus diesem als „Resetting“ bezeichneten Vorgang wurde zunächst geschlussfolgert, dass der Baroreflexbogen zwar für die kurzfristige Regulation plötzlicher Blutdruckschwankungen bzw. -erfordernisse essentiell, für die langfristige Blutdruckstabilisierung jedoch von untergeordneter Bedeutung sein müsste. Des weiteren wurde vermutet, dass aufgrund des ausgeprägten „Resettings“ eine stabile, übergeordnete Sollwertvorgabe zentralnervös verankert sein muss. Nur hierdurch könnte dauerhaft ein konstantes Blutdruckniveau gehalten werden.



← Abb. 1a); ↑ Abb. 1b)

Abb. 1a) und 1b):

- a) Mikroneurographische Aufzeichnung der MSNA-bursts unter Baseline-Bedingungen (MSNA in Ruhe, mittleres Diagramm) sowie die reaktive Änderung der MSNA bei Blutdruckabfall (MSNA-Aktivierung, oberes Diagramm) oder Blutdrucksteigerung (MSNA-Dämpfung, unteres Diagramm) unter Infusion vasoaktiver Substanzen.
- b) Graphische Veranschaulichung des Baroreflex-Setpoints (+) und der Baroreflex-Sensitivität ( $\leftrightarrow$ ) durch Korrelation von MSNA (bursts/min) und Blutdruck (RR) (mmHg). Der Baroreflex-Setpoint versteht sich statisch als das Verhältnis von MSNA zu resultierendem Blutdruck in Ruhe. Das Ausmaß der Änderung (Steilheit der Kurve) der beiden voneinander abhängigen Variablen unter Gabe vasoaktiver Substanzen beschreibt die Sensitivität des Baroreflexes.

### 1.3 „Dipping“ – Bestandteil des zirkadianen Blutdruckprofils

Neben kurzfristigen Änderungen des arteriellen Blutdrucks bedingt durch physikalisch oder psychisch einmalige Ereignisse gibt es charakteristische Schwankungen im Tagesverlauf, die in der Gesamtheit als „zirkadianes Profil“ des arteriellen Blutdrucks bezeichnet werden (26;47;75).

Morgens nach dem Aufwachen steigt der Blutdruck an. Dieser Anstieg wird, bezogen auf die ersten zwei Stunden nach dem Erwachen, auch als „morning surge“ bezeichnet (35). Im weiteren Tagesverlauf fällt der Blutdruck zunächst ab, um am späten Nachmittag erneut anzusteigen. Während des Abends fällt er wieder. Mit dem Einschlafen sinkt der Blutdruck weiter und bleibt dann während der Nacht auf diesem niedrigen Niveau (47). Bei gesunden Menschen sinkt der nächtliche Blutdruck während des Schlafens um mehr als 10% gegenüber den Tagesdurchschnittswerten. Dieses Phänomen wird als „Dipping“ bezeichnet (20) (siehe auch *Abb. 2*). Wird kein nächtlicher Blutdruckabfall von 10% gegenüber dem Tagesniveau beobachtet, spricht man vom „Non-Dipping“.

Klinische Beobachtungen unterstreichen die physiologische Bedeutung des zirkadianen Blutdruckprofils für die kardiovaskuläre Gesundheit. So ist ein Non-Dipping bei Hypertonikern prognostisch ungünstig, diese Patienten entwickeln schneller hypertensive Endorganschäden als Hypertoniker mit physiologischem nächtlichen Dipping (21;31;47;57). Auch die Blutdruckänderungen am frühen Morgen sind von großer Bedeutung. Altbekannt ist, dass kardiovaskuläre Todesfälle insbesondere in den frühen Morgenstunden auftreten (45;47;49;49;50;74;75). Als ursächlich werden hier neben starken Blutdruckabfällen ein ausgeprägter „morning surge“, eine nächtliche Veränderung der sympathischen Aktivität und eine verschobene Endorgansensitivität gegenüber sympathischen Neurotransmittern (71) diskutiert.

Die noradrenalinabhängigen Arme des sympathischen Nervensystems scheinen primär mit dem Schlafprozess verbunden zu sein (26;32;44;66;74). Beim Eintritt in den Schlaf reduziert sich die sympathische Nervenaktivität zum Gefäßbett und es wird eine Zunahme der kardialen parasympathischen Aktivität beobachtet (26;44;66). Während des Schlafens bleiben dann Herzfrequenz, kardiale Auswurfleistung, Plasma-Noradrenalin-Spiegel und

NoradrenalinKonzentration auf niedrigem Niveau (16). Diese schlafassoziierte Minderung der Regelgröße „Blutdruck“ bei gleichzeitiger Minderung der Stellgrößen „vaskuläre (MSNA) und kardiale sympathische Nervenaktivität“ deutet auf eine nächtliche Sollwertverschiebung („Resetting“) in der Blutdruckregulation hin. Ob diese Verschiebung als ein passives, schlafassoziiertes Phänomen körperlicher und geistiger Inaktivität aufgefasst werden muss, oder ob es Ausdruck eines aktiven, übergeordneten Mechanismen ist, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden.

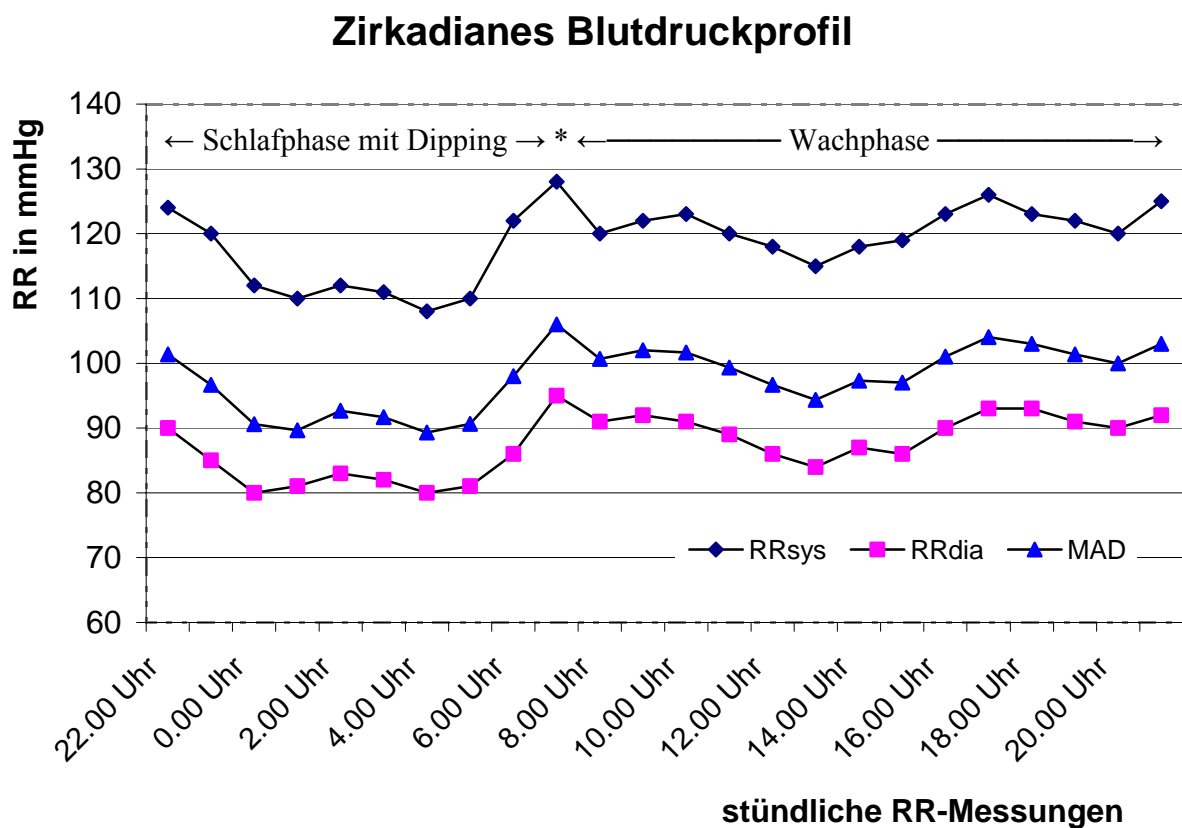


Abb. 2: Exemplarischer Verlauf des zirkadianen Blutdruckprofils mit nächtlichem Dipping. Während der Nacht fällt der arterielle Blutdruck um mehr als 10% gegenüber den durchschnittlichen Blutdruckwerten am Tage ab („Dipping“). Das Sternchen („\*“) kennzeichnet den physiologischen Blutdruckanstieg am Morgen („morning-surge“, siehe Text). Weiterhin ist in der Abbildung der hohe Blutdruck am späten Nachmittag erkennbar.

#### 1.4 Ziel der vorliegenden Studie

Die Bedeutung der nächtlichen Blutdruckregulation für die Blutdruckregulation am Folgetag ist gegenwärtig nicht abschließend geklärt. Ebenso ist unklar, ob der nächtliche, physiologische Blutdruckabfall („Dipping“) als ein passives Phänomen körperlich und geistig verminderter Aktivität zu verstehen ist, oder ob ihm ein aktiver, schlafassoziiertes Mechanismen übergeordnet ist.

Um diese Fragen näher zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Studie in einem einfach-verblindeten, randomisierten cross-over-Versuchsdesign bei gesunden Probanden der nächtliche Blutdruck mit Hilfe kontinuierlicher Infusion eines peripher wirksamen  $\alpha_1$ -Agonisten (Phenylephrin) auf Tagesniveau angehoben. Die Ergebnisse dieser Versuchsnächte („Non-Dipping“) wurden mit Versuchsnächten verglichen, in denen die selben Probanden lediglich Kochsalzlösung infundiert bekamen („Dipping“).

Aussagen sollten getroffen werden über die MSNA am Morgen nach den Versuchsnächten und den arteriellen Blutdruck im weiteren Tagesverlauf. Dass hierdurch auch eine Beurteilung eventueller Veränderungen von Baroreflexsetpoint und Baroreflexsensitivität möglich gemacht würde, war von besonderem Interesse.

## 1.5 Fragestellung

Folgende Fragen sollten durch die vorliegende Studie beantwortet werden:

- Führt die nächtliche Erhöhung des Blutdrucks während des Schlafens („pharmakogenes Non-Dipping“) zu einem veränderten Blutdruck am Folgetag?
- Resultiert am Folgetag nach nächtlicher Blutdruckerhöhung eine veränderte Funktion der vaskulären Baroreflexmechanismen?
- Wird durch nächtliche, kontinuierliche Infusion des  $\alpha_1$ -Agonisten Phenylephrin die Katecholaminsensitivität der Gefäßmuskulatur maßgeblich beeinflusst?
- Führt die Phenylephrininfusion zu einer Veränderung des Schlafverhaltens?
- Ergeben sich aus der Studie neue Erkenntnisse über den Mechanismus des nächtlichen Dippings und seine Bedeutung für die Blutdruckregulation am Folgetag?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Für die Studie konnten 14 (7 männliche und 7 weibliche) gesunde Nichtraucher als Probanden gewonnen werden. Vorab erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung über den Ablauf der Studie und die Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Lübeck genehmigt (Aktenzeichen: 06-094). Eine Probandin brach die weitere Teilnahme während der Studie auf eigenen Wunsch ab, ihre Daten flossen nicht in die Auswertung ein.

Die übrigen 13 Probanden waren zwischen 21 und 29 Jahre alt (24,8 Jahre  $\pm$  1,6 Jahre), gesund und normalgewichtig (BMI: Männer: 22,5 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  2,8 kg/m<sup>2</sup>; Frauen 21,3 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  2,3 kg/m<sup>2</sup>). Weitere Anforderungen an die Probanden waren ein Tages- und Nachtblutdruck im Normalbereich (<130/<85 mmHg) sowie eine negative Familienanamnese bezüglich einer arteriellen Hypertonie. Keiner der Probanden arbeitete zwei Wochen vor oder während des Versuchszeitraums im Schicht- oder Nachtdienst. Die einzelnen Versuchsnächte lagen mindestens vier Tage auseinander. Während dieser Zeit schliefen die Probanden ungestört zu Hause. Die Probanden wurden aufgefordert, während der Versuchstage auf coffein- und alkoholhaltige Getränke zu verzichten. Um hormonelle Einflüsse auf Blutdruck und Schlaf zu minimieren, befanden sich alle weiblichen Versuchspersonen zum Zeitpunkt der Versuchsnächte in der folliculären Zyklusphase.

### 2.2 Studiendesign

In der placebokontrollierten Studie nahmen die Probanden an je drei Nächten im Schlaflabor teil. Eine erste Nacht („*Eingewöhnungsnacht*“) diente der Gewöhnung der Probanden an die Schlafbedingungen im Schlaflabor. Die *Eingewöhnungsnächte* verliefen entsprechend der eigentlichen Versuchsnächte, es wurde jedoch auf die Durchführung einer Mikroneurographie im Anschluss verzichtet. Die während der *Eingewöhnungsnächte* erhobenen Daten flossen nicht in die Auswertung der Studie ein. Lediglich die im Anschluss an diese Nächte durchgeführte portable Langzeitblutdruckmessung wurde



ausgewertet, um vor Durchführung der eigentlichen Versuchsnächte eine Aussage über den individuellen Tagesblutdruck der Probanden treffen zu können. Die zwei folgenden Versuchsnächte („*Non-Dipping-Nacht*“ und „*Placebonacht*“) wurden in ihrer Reihenfolge randomisiert und einfach verblindet durchgeführt.

In der „*Non-Dipping-Nacht*“ sollte als „Behandlungsbedingung“ bei den Probanden das nächtliche Dipping pharmakogen verhindert werden. Dies geschah durch die kontinuierliche Infusion des peripher-wirksamen  $\alpha_1$ -Agonisten Phenylephrin (s.u.) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (Perfusor<sup>®</sup>, s.u.). In der „Kontrollbedingung“ („*Placebonacht*“) erfolgte die kontinuierliche Infusion einer isotonischen Kochsalzlösung (s.u.).

Über die ganze Dauer der Versuchsnächte wurde eine Polysomnographie (s.u.) durchgeführt und der Blutdruck oszillometrisch gemessen. Im Anschluss an die Versuchsnächte fand eine Mikroneurographie zur Erfassung der muskulären sympathischen Aktivität (MSNA) (s.u.) mit pharmakogener Baroreflextestung (s.u.) und eine portable Langzeitblutdruckmessung bis zum Abend des Tages nach der Nacht im Schlaflabor statt.

### **2.3 Durchführung**

#### **2.3.1 Ablauf der Versuchsnächte**

Gegen 21.00 Uhr fanden sich die Probanden nach normaler, alltäglicher Tätigkeit im Schlaflabor (Station 41c der Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck) ein. Im Schlaflabor standen zwei benachbarte, separate Zimmer zur Verfügung. Im „Versuchszimmer“ befand sich ein herkömmliches Stationsbett in dem die Probanden schliefen. Im „Kontrollzimmer“ verbrachte der Versuchsleiter die Nacht.

Zunächst erfolgte das Legen einer großlumigen Venenverweilkanüle („Braunüle“; 1,4 G, Fa. Braun, Melsungen) in eine oberflächliche Unterarmvene. Anschließend wurden zur Erfassung der nächtlichen Schlafstadien 10 Standard-Ableitelektroden am Kopf der Probanden angebracht. Im Einzelnen wurden Elektroden eines Elektroenzephalogramms (EEG) an den Vertex-Ableitpositionen C3/A2 und C4/A1, eines Elektrookulogramms

(EOG) und eines Elektromyogramms (EMG, Mentum) geklebt. Die Probanden konnten danach ein letztes Mal vor der Nachtruhe zum WC gehen.

Um ca. 21.30 Uhr legten sich die Probanden im „Versuchszimmer“ ins Bett. Mittels zweier Perfusorleitungen (Injectomat<sup>®</sup>-Leitung (150cm), Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) wurde die Venenverweilkanüle an eine Spritzenpumpe (Perfusor<sup>®</sup> securafT, B.Braun AG, Melsungen, Germany) im „Kontrollzimmer“ angeschlossen. Hierzu wurden die Perfusorleitungen durch ein Loch in der Wand zwischen Versuchszimmer und Kontrollzimmer geleitet. Durch das gleiche Loch wurden die Elektroden der Polysomnographie mit dem ebenfalls im „Kontrollzimmer“ befindlichen EEG-Verstärker (Neurofax EEG-4418G, Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan) verbunden. Mit Hilfe des Verstärkers konnten die Daten verstärkt, gefiltert und sowohl analog auf Papier aufgezeichnet als auch über einen PC und entsprechende Software (Powerlab<sup>®</sup>, s.u.) digitalisiert und gespeichert werden.

Zur Aufzeichnung des nächtlichen Blutdrucks wurde die Manschette eines portablen oszilloskopischen Langzeitblutdruckmessgeräts (SpaceLabs<sup>®</sup>, Redmond, Washington, USA) am Oberarm der venenverweilkanülenfreien Seite angebracht. Das Langzeitblutdruckmessgerät wurde vorher so programmiert, dass es alle 30 Minuten den systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie die Herzfrequenz aufzeichnete. Die vom portablen Langzeitblutdruckmessgerät gemessenen Werte konnten vom Versuchsleiter nachts nicht abgelesen werden. An den anderen Oberarm wurde eine weitere Blutdruckmanschette angelegt und durch das Loch in der Wand mit einem zweiten oszilloskopischen Blutdruckmessgerät (WelchAllyn<sup>®</sup>, Model 7052-34, Skaneateles Falls, NY, USA) im „Kontrollzimmer“ verbunden. Diese Blutdruckmessung konnte nachts bei Bedarf vom Versuchsleiter bedient werden und gab Auskunft über den aktuellen nächtlichen Blutdruck der Probanden.

Zum Ausschluss eines nächtlichen obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) wurde die thorakale Atemexkursion der Probanden kontinuierlich mittels eines Pulmobelt<sup>®</sup> (Ohmeda Medical, Ohio, USA) kontrolliert. Hierbei handelt es sich um einen elastischen Gurt mit Druckwandler, der um die untere Thoraxapertur des Probanden geschnallt wird. Durch den Druckwandler können atmungsbedingte Anspannung und Entspannung des Gurtes in elektrische Signale transformiert werden.

Ab 23.00 Uhr herrschte für die Probanden Bettruhe bei eingeschaltetem Deckenlicht. Die Probanden wurden gebeten, sich zu entspannen. Nachdem eine Überprüfung und Kalibrierung aller Versuchsgeräte durch den Versuchsleiter erfolgt war, konnte gegen 23.30 Uhr die Ableitung der Versuchsdaten gestartet und das Licht gelöscht werden. Hatte die Versuchsperson bereits eine „*Eingewöhnungsnacht*“ im Schlaflabor verbracht, folgte nun in einfach verblindeter, randomisierter Reihenfolge entweder die Durchführung einer „*Non-Dipping-*“ oder einer „*Placebonacht*“:

Während der „*Non-Dipping-Nacht*“ wurde um 23.30 Uhr die Infusion des Phenylephrins (American-Regent Laboratories, New York, USA (s. auch 2.3.3)) über den Perfusor<sup>®</sup> (s.o.) gestartet. Ausgehend von einer Initialdosis von 0,1 ml/kgKG Phenylephrin pro Stunde wurde die kontinuierlich applizierte Dosis so lange angepasst, bis der nächtliche Blutdruck dem individuellen Tagesblutdruck des jeweiligen Probanden entsprach. Als jeweiliger Tagesreferenzwert wurde der Mittelwert des mit Hilfe der portablen Langzeitblutdruckmessung gemessenen Blutdrucks nach „*Placebo-*“ oder „*Eingewöhnungsnacht*“ verwendet. In der „*Placebonacht*“ erfolgte über den Perfusor die Applikation isotoner Kochsalzlösung (Natriumchlorid-Infusionslösung 0,9%, Berlin-Chemie, Berlin, Germany). Als Infusionsgeschwindigkeit wurde konstant 0,1 ml/kgKG Kochsalzlösung pro Stunde gewählt. Bis auf die applizierte Substanz verliefen „*Placebo-*“ und „*Non-Dipping-Nacht*“ identisch. Die Probanden waren in Unkenntnis darüber, welche Versuchsnacht aktuell durchgeführt wurde. Eine Infrarotkamera (VC 1960, Sanyo Electric Co.Ltd., Tokyo, Japan) erlaubte während der Nächte die Beurteilung der Schlafposition der Probanden.

Um 6.30 wurde die Infusion über den Perfusor<sup>®</sup> gestoppt und die Probanden mit Hilfe eines standardisierten Sinus-Summtons geweckt. Um Verfälschungen der MSNA durch eine zu volle Harnblase (76) zu vermeiden, gingen die Probanden erneut kurz zum WC. Gegen 7.30 Uhr konnte mit der mikroneurographischen Messungen zur Bestimmung der sympathischen Nervenaktivität zum Gefäßmuskelbett (MSNA) (s.u.) begonnen werden. Nach durchgeführtem pharmakogenen Baroreflex-Test (s.u.) wurden die Elektroden der Mikroneurographie entfernt und die Messapparaturen abgerüstet. Um ca. 10.00 Uhr verließen die Probanden das Schlaflabor.

Der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz wurden im weiteren Tagesverlauf bis um 20.00 Uhr mit Hilfe des oszillometrischen, portablen Langzeitblutdruckmessgeräts dokumentiert. Für diese Zeitspanne waren im Langzeitblutdruckmessgerät Messintervalle von zwanzig Minuten programmiert.

Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Daten aus Mikroneurographie, Polysomnographie, EKG und Pulmobelt® wurden digitalisiert und mit Hilfe eines computergestützten Multifunktionsgerätes (PowerLab®, ADInstruments, Heidelberg, Germany) auf einem PC gespeichert.

Die Aufbereitung des mikroneurographisch gewonnenen Signals erfolgte mittels eines Verstärkersystems. Dieses bestand aus einem Vorverstärker (preamplifier, 1000-fache Verstärkung) und einem Hauptverstärker (amplifier, 50-fach), der in einem Frequenzbereich von 200 Hz – 8 kHz arbeitet. Das Signal, insgesamt 50.000-fach verstärkt, wurde gefiltert (Bandbreite 700-2000 Hz), diskriminiert, womit eine Verminderung des Grundrauschens erzielt wurde, und anschließend integriert (Zeitkonstante 0,1 sec.). Durch diese elektrische Aufbereitung und mit Hilfe der zugehörigen Software (chart for windows 5.0, ADInstruments, Heidelberg) konnte das Summenpotential als „burst“ (s.u.) erkannt werden.

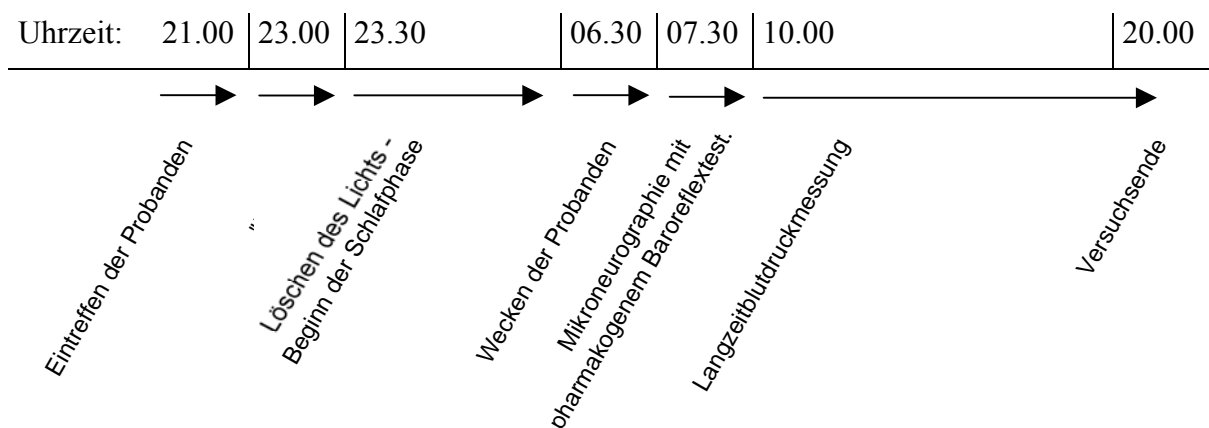


Abb. 3: Ablauf der Versuchsnächte

### 2.3.2 Mikroneurographie

Die Mikroneurographie nach Hagbarth und Vallbo (30) stellt eine minimal-invasive Methode zur präzisen intraneuralen Erfassung der blutdruckregulierenden efferenten sympathischen Nervenaktivität zum Muskelgefäßbett (muskuläre sympathische Nervenaktivität, MSNA) einer Extremität dar.

Zur Ableitung der MSNA wurden feine, isolierte, konisch zulaufende Wolfram-Mikroelektroden mit einem Durchmesser von 0,2 mm am Schaft und einer geätzten, wenige Mikrometer dünnen, nicht isolierten Spitze verwendet. Gemessen wurde gegen eine zweite, subkutan gelegene Referenzelektrode. Die Impedanz der Ableitelektrode (20-100 k $\Omega$ ) war dabei größer als die Impedanz der Referenzelektrode. Beide Elektroden wurden vor Gebrauch sterilisiert und die Ableitelektrode mikroskopisch auf evtl. Häkchen untersucht, um eine Schädigung des Nervens zu vermeiden.

Die Untersuchungen erfolgten in entspannter Rückenlage des Probanden mit leicht angehobener Lagerung eines Beines in einer eigens hierfür angefertigten Schaumstoffschiene. Nach palpatorischer Lagebestimmung des N. peroneus superficialis unterhalb des Fibulaköpfchens erfolgte dessen genauere Lokalisation durch transdermale elektrische Stimulation. Die applizierte Spannung betrug 30-70 Volt über eine Reizdauer von 1 msec bei einer Stimulationsfrequenz von 1 Hz. Immer wenn die Stimulation deutliche, unwillkürliche und impulssynchrone Kontraktionen in der innervierten Unterschenkelmuskulatur hervorrief, wurde die Stelle auf der Haut mit einem Filzstift markiert und auf diese Weise der Nervenverlauf über ca. 5 cm angezeichnet.

Anschließend wurde die Referenzelektrode ca. 3 cm vom Nervenverlauf entfernt im Subkutangewebe platziert und die Ableitelektrode durch die Haut in Richtung auf den Nerv vorgeschoben. Während des vorsichtigen Vorschiebens erfolgte eine erneute Stimulation des Nerven über die Ableitelektrode mit einer Spannung von 3-4 Volt über 1 msec bei einer Frequenz von 1 Hz. Der Versuchsleiter konnte am Ausmaß der resultierenden Muskelkontraktionen im M. tibialis anterior (Zehenstrecker) oder der Peroneausgruppe (Wadenbeinmuskulatur) die Nähe der Elektrode zum jeweiligen Nerv abschätzen. Die Spannung wurde sukzessive reduziert und die Lage der Elektrode solange geringfügig verändert, bis bereits bei einer Spannung von weniger als 1,5 Volt eine

deutliche Muskelkontraktion im Unterschenkel beobachtet werden konnte und die Probanden keine Parästhesien angaben.

Im nächsten Schritt musste die Position der Ableitelektrode durch minimale Lageveränderungen derart optimiert werden, dass sie intraneural unmittelbar in der Nähe sympathischer Nervenfasern zu liegen kam. Bei korrekter Platzierung der Ableitelektrode konnten die Entladungen des Sympathikus als Summenpotentiale („bursts“) abgeleitet werden. Die Bursts wurden sowohl akustisch über einen Verstärker mit Lautsprecher, sowie optisch auf dem Bildschirm eines PCs erkennbar gemacht. Eine MSNA-Ableitung wurde dann als auswertbar betrachtet, wenn die Burst-Amplitude mindestens dreimal höher als das Baseline-Rauschen war.

Innerhalb des N. peroneus superficialis finden sich sympathische Efferenzen zum Muskelgefäßbett und zu sympathischen Erfolgsorganen in der Haut. Zur Unterscheidung der MSNA (muscle sympathetic nerve activity) von der SSNA (skin sympathetic nerve activity) dienen einige charakteristische Phänomene, die im Folgenden kurz beschrieben werden sollen:

Neben einer schnelleren Anstiegsgeschwindigkeit der bursts (ca. 1,1 m/sec gegenüber 0,8-1, m/sec (19)) unterscheidet sich die MSNA von der SSNA durch ihre Pulssynchronität. Diese Synchronisation liegt an der Regulation der MSNA durch den Barorezeptorreflex (14). Eine weitere Methode zur Differenzierung der beiden sympathischen Zweige besteht im Manöver der inspiratorischen Apnoe. Über zweierlei Mechanismen kommt es hierbei zur Aktivierung der MSNA: Einerseits führt die Senkung des venösen Rückstroms zum Herzen mit Abfall des arteriellen Blutdrucks zu einer Aktivierung des Barorezeptorreflexes, andererseits stellt die beginnende Hyperkapnie einen aktivierenden Stimulus dar (14). Liegt die Elektrode in einem Faszikel mit SSNA, wird keine zunehmende Aktivität bei einer inspiratorischen Apnoe beobachtet. Des Weiteren führt die elektrische Stimulation bei Elektrodenlage in einem Hautfaszikel zu Parästhesien und das Bestreichen der innervierten Hautareale löst deutliche Signale aus. Diese Phänomene beruhen auf Stimulation sensorischer Afferenzen (72). Bei gewünschter Elektrodenposition in einem muskulären sympathischen Faszikel treten hingegen keinerlei Hautsignale auf. Die Lage der Elektrode innerhalb eines Muskelfaszikels lässt sich außerdem durch

Reizung von Dehnungsrezeptoren, z.B. durch Beklopfen des zugehörigen Muskelbauchs oder der Sehne verifizieren. Im Gegensatz zur MSNA unterliegt die SSNA zudem starker emotionaler Beeinflussung. Werden die Probanden einem Schreckreiz ausgesetzt (Schrei des Versuchsleiters, etc.), können SSNA-Bursts („Gänsehaut“), jedoch keinerlei MSNA-Bursts getriggert werden.

### 2.3.3 Pharmakogener Baroreflex-Test

Zur Untersuchung der Frage, ob eine nächtliche Steigerung des Blutdrucks eine Veränderung der morgendlichen sympathischen Baroreflex-Antwort auf aktivierende oder dämpfende Reize zur Folge hat, wurde während der Mikroneurographie ein pharmakogener Baroreflextest durchgeführt. Beim Baroreflextest nach Eckberg et al. (18) wird der arterielle Blutdruck mittels vasoaktiver Substanzen zunächst gesenkt, danach über das Ruhenniveau angehoben. Der Blutdruckabfall bewirkt eine gegenregulierende Stimulation im efferenten sympathischen Schenkel des Baroreflexbogens, unter Blutdruckerhöhung resultiert hingegen eine Dämpfung der MSNA.

Zur Blutdrucksenkung wurde der potente Vasodilatator Nipruss<sup>®</sup> (Nitroprussidnatrium, SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, Germany) verwendet. Nipruss<sup>®</sup> führt über eine NO-Freisetzung zur Reduktion des Tonus der Widerstands- und Kapazitätsgefäße (36). In der vorliegenden Studie wurde Nipruss<sup>®</sup> mit dem Faktor 1:10 in 5%-iger Glucoselösung verdünnt und lichtgeschützt in drei gewichtsadaptierten Stufen (N1 = 0,15 ml/kgKG/h, N2 = 0,35 ml/kgKG/h und N3 = 0,55 ml/kgKG/h) für jeweils fünf Minuten über einen Perfusor<sup>®</sup> appliziert. Darauf folgte eine 10-minütige Auswaschphase, die bei einer HWZ des Nitroprussid von 2-3 min. zu einer vollständigen Normalisierung des Blutdrucks führte. Anschließend erfolgte die Gabe des Imidazolin-Derivats Phenylephrin (American-Regent Laboratories, New York, USA). Phenylephrin ist ein ausschließlich peripher wirksames Sympathomimetikum (36), dessen Wirkmechanismus auf einer Stimulation des  $\alpha_1$ -Rezeptors der Gefäßmuskelzelle beruht und hierüber zur Vasokonstriktion mit konsekutiver Blutdrucksteigerung führt. Phenylephrin wurde in unserer Studie in drei gewichtsadaptierten Stufen (P1 = 0,09 ml/kgKG/h, P = 0,21 ml/kgKG/h und P3 = 0,30 ml/kgKG/h) über je fünf Minuten appliziert.

## 2.4 Datenanalyse und Statistik

### 2.4.1 Schlafarchitektur

Um eine Aussage über die Schlafarchitektur der Probanden zu treffen, erfolgte die Analyse der Polysomnographie gemäß der international etablierten Richtlinien von Rechtschaffen und Kales aus dem Jahr 1968 (58). Diese beinhalteten die Unterteilung der Nacht (23.30 Uhr bis 6:30 Uhr) in halbminütige Abschnitte („Epochen“), die jeweils einem Schlafstadium zugeteilt werden. Sechs Stadien (0-5) können dabei unterschieden werden:

Das Stadium 0 (S0) bezeichnet den wachen Zustand des Probanden. Kennzeichnend ist das Auftreten schneller, in ihrer Frequenz wechselnder Wellen ( $\alpha$ -Wellen).

Die Stadien 1 und 2 (S1 und S2) stehen für den leichten Schlaf. Stadium 1 ist durch Verlangsamung des EEGs mit Niedervoltage, langsames Augenrollen und Abnahme des  $\alpha$ -Rhythmus auf weniger als 50% der Zeit gekennzeichnet. Charakteristisch für Stadium 2 ist das Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen. Unter einer Schlafspindel versteht man 6-7 rasche Wellen, die innerhalb einer halben Sekunde auftauchen. Ein K-Komplex ist definiert als eine scharfe negative Welle, die direkt von einer positiven Komponente gefolgt wird. Die Gesamtdauer des Komplexes muss dabei definitionsgemäß über einer halben Sekunde liegen.

Die Stadien 3 und 4 (S3 und S4) werden auch als Tiefschlaf oder „Delta-Schlaf“ bezeichnet. Kennzeichnend hierfür sind langsame Wellen mit einer Frequenz von 0,5 Hz oder langsamer und einer Amplitude von über  $75\mu\text{V}$  ( $\delta$ -Wellen). Liegen in mehr als 20% der Zeit  $\delta$ -Wellen vor, spricht man vom Stadium 3, bei einem Anteil größer als 50% vom Stadium 4. In der vorliegenden Studie wurden die Stadien 3 und 4, wie in entsprechender Literatur üblich, als Tiefschlaf zusammengefasst.

Stadium 5 (S5) bezeichnet den REM-Schlaf. Dieses Schlafstadium ist durch einen stark reduzierten Skelettmuskeltonus gekennzeichnet, der durch eine weitgehende Abnahme der elektrischen Aktivität im EMG zu erkennen ist. Gleichzeitig werden im EEG schnelle Wellen mit niedriger Amplitude und charakteristische schnelle sakkadenartige Augenbewegungen (EOG) beobachtet.



Perioden, die aufgrund starker Bewegungen des schlafenden Probanden nicht klar einem Stadium zugeordnet werden konnten, wurden unter „movement“ (Stadium 8 (S8)) zusammengefasst (58).

Nachdem jeder „Epoche“ (30 Sekunden) zwischen 6:30 Uhr und 22:30 Uhr ein Stadium zugeteilt worden war, wurde die „absolute Schlafdauer“ während jeder Versuchsnacht ermittelt. Als „absolute Schlafdauer“ wurde dabei die Zeitspanne zwischen Schlafbeginn (definiert als erstes Auftreten einer S1-Periode, die von einer S2-Periode gefolgt war) und dem Zeitpunkt des morgendlichen Erwachens bezeichnet.

Anschließend erfolgte die Angabe der relativen Dauer der einzelnen Schlafstadien. Angegeben wurde sie als prozentualer Anteil des jeweiligen Schlafstadiums an der „absoluten Schlafdauer“. Zusätzlich wurde, wie in entsprechender Literatur üblich, eine Subanalyse der ersten und zweiten Nachthälfte vorgenommen. Dazu wurde als Grenze zwischen erster und zweiter Nachthälfte der Zeitpunkt nach Verstreichen der Hälfte der „absoluten Schlafdauer“ festgelegt.

Verglichen wurden sowohl die absolute Schlafdauer, wie auch die relative Dauer der einzelnen Schlafstadien während des pharmakogenen Non-Dippings („Versuchsbedingung“) mit den gepaarten Daten unter Placebobedingung („Kontrollbedingung“). Die bestimmten Werte wurden separat und für beide Versuchsbedingungen getrennt gemittelt. Die Analyse der Schlafstadien erfolgte hinsichtlich der vorausgegangen Versuchsbedingung verblindet. Alle Versuchs Nächte eines Probanden wurden von der gleichen Person ausgewertet.

### 2.4.2 Blutdruck und Herzfrequenz

Zur Auswertung des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden die mit Hilfe des portablen, oszillometrischen Blutdruckmessgerätes gemessenen Daten analysiert. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde dabei aus dem systolischen und diastolischen Blutdruck wie folgt berechnet:  $MAD = \text{diastolischer RR} + ((\text{systolischer RR} - \text{diastolischer RR}) / 3)$  (61).

Folgende Zeitabschnitte wurden vor der statistischen Analyse zusammengefasst:

1) Ruhephase vor dem Einschlafen

Zwischen 22:30 Uhr und 23:30 Uhr wurden je Versuchsnacht zwei Messungen in liegender Position in Ruhe durchgeführt.

2) Nachtschlaf

In der nächtlichen Schlafphase von 23.30 Uhr bis 6:30 Uhr wurden der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz alle dreißig Minuten gemessen. Für die statistische Analyse wurden die gemessenen Werte stundenweise gemittelt.

3) Ruhephase nach dem Aufwachen vor dem Baroreflextest („Baseline“)

Nach dem Wecken um 6:30 Uhr, vor dem darauffolgenden Baroreflextest, wurden bei den liegenden Probanden zwei Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz durchgeführt. Der Mittelwert dieser Messungen diente als Ausgangswert („baseline“) für den Baroreflextest.

4) Ambulante Messwerte im weiteren Tagesverlauf.

Zur Analyse der ambulanten Langzeitblutdruckmessung nach 10:00 Uhr wurden drei Abschnitte definiert: Der erste Abschnitt umfasste die gemittelten Werte der ersten Stunde nach Verlassen des Schlaflabores. Im zweiten Abschnitt wurden die gemittelten Werte der ersten bis dritten Stunde und im dritten Abschnitt der Zeitraum der vierten bis sechsten Stunde zusammengefasst.

Verglichen wurden zum Einen die Nachtwerte („Nachtschlaf“) mit den Tageswerten („Messwerte im weiteren Tagesverlauf“) innerhalb einer Versuchsbedingung, sowie die Werte der „Verumbedingung“ („Non-Dipping“) mit den Werten der „Kontrollbedingung“ („Placebo“).

### **2.4.3 MSNA**

Die Auswertung der mikroneurographischen Ableitung erfolgte in Unkenntnis der nächtlichen Versuchsbedingung. Es erfolgte die Kontrolle der Auswertung durch eine zweite Person, die ebenfalls bezüglich der Versuchsbedingung verblindet war.

Die sympathischen Bursts wurden im offline-Modus visuell am Computerbildschirm identifiziert und mittels eines Computerprogramms (chart for windows<sup>®</sup> 5.0, ADInstruments, Heidelberg) quantifiziert. Zunächst wurden die während fünf repräsentativer artefaktfreier Minuten der insgesamt 10-minütigen Ruhephase („Baseline“) mikroneurographisch erfassten MSNA-Bursts ausgezählt. Anschließend wurde die durchschnittliche Burstrate (Bursts/min) errechnet.

Um eine Aussage über den Baroreflexsetpoint zu treffen, wurde die Burstrate mit dem jeweiligen zeitgleichen mittleren arteriellen Blutdruck korreliert. Zur Analyse der Reaktivität von Herzfrequenz, Blutdruck und MSNA während des Baroreflextests wurde die jeweils letzte Minute jeder der drei Dosisstufen vom Phenylephrin bzw. Nitroprussid analysiert.

#### 2.4.4 Statistik

Die in der Datenzusammenfassung erhobenen Werte wurden als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts (SEM = standard error of mean) angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance) mit dem Messwiederholungsfaktor Zeit sowie dem Gruppenfaktor „treatment“ (Phenylephrin vs. Placebo). War in der ANOVA eine Signifikanz für einen der beiden Faktoren festzustellen, erfolgte eine Post-hoc-Analyse zur Spezifizierung der Signifikanzen mittels Paarvergleich der Einzelwerte. Die Freiheitsgrade wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Polysomnographie

Zur Beschreibung der Schlafarchitektur konnten die polysomnographisch erhobenen Daten von 12 Probanden ausgewertet werden. Wie aus *Tabelle 1* ersichtlich, zeigte der paarweise statistische Vergleich, dass es während der Nächte mit pharmakogen verindertem Dipping („Non-Dipping“) gegenüber der Kontrollbedingung („Placebo“) zu keiner signifikanten Änderung der „absoluten Schlafdauer“ kam. Auch bei Betrachtung des relativen Anteils der Schlafstadien an der „absoluten Schlafdauer“ konnte keinerlei signifikante Änderung unter nächtlicher Phenylephringabe festgestellt werden. Lediglich die relative Tiefschlafdauer (Stadien 3,4) hatte zugunsten der Schlafstadien 0 und 1 leicht, jedoch ohne statistische Signifikanz abgenommen.

Schlafstadien	Non-Dipping (n = 12)	Placebo (n = 12)	p
Absolute Schlafdauer (min)	421,1 ± 1,3	421,9 ± 1,3	n.s.
Stadium 1 (%)	10,5 ± 1,5	7,4 ± 1,3	n.s.
Stadium 2 (%)	44,2 ± 3,3	45,2 ± 2,2	n.s.
Stadien 3,4 (%)	17,2 ± 2,0	21,9 ± 2,3	n.s.
Stadium 5 (REM) (%)	20,6 ± 1,7	20,4 ± 1,3	n.s.
Stadium 0 (Wach) (%)	5,1 ± 1,5	1,8 ± 0,6	n.s.
Stadium 8 (Movement) (%)	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,3	n.s.

*Tab. 1: Polysomnographie über die ganze Nacht (23:30 Uhr – 6:30 Uhr). Neben der „absoluten Schlafdauer“ (Zeitspanne zwischen Schlafbeginn (definiert als erstes Auftreten einer S1-Periode, die von einer S2-Periode gefolgt war) und dem Zeitpunkt des morgendlichen Erwachens) erfolgte die Angabe des relativen Anteils der einzelnen Stadien an der absoluten Schlafdauer in %. (n.s. = nicht signifikant)*

Bei Subanalyse beider Nachthälften wurde deutlich, dass der beobachtete Trend einer verkürzten Tiefschlafdauer unter pharmakogener, nächtlicher Blutdruckerhöhung lediglich während der ersten Nachthälfte auftrat. Hier war die Tiefschlafdauer (Stadien 3,4) gegenüber der Kontrollbedingung („Placebo“) signifikant reduziert (s. Tabelle 2). Im Gegenzug kam es zu einer signifikanten Zunahme der intermittierend auftretenden, kurzen Wachphasen (Stadium 0) und einer leichten, jedoch nicht signifikanten Zunahme des Schlafstadiums 1 (s. Tabelle 2).

Schlafstadien	Non-Dipping (n = 12)	Placebo (n = 12)	p
<b>Erste Nachthälfte</b>			
Stadium 1 (%)	12,0 ± 3,0	6,9 ± 1,7	n.s.
Stadium 2 (%)	39,9 ± 4,3	41,2 ± 2,3	n.s.
Stadien 3,4 (%)	22,8 ± 3,8	33,0 ± 4,4	< 0,05
Stadium 5 (REM) (%)	13,7 ± 2,4	13,2 ± 1,6	n.s.
Stadium 0 (Wach) (%)	9,1 ± 2,6	2,4 ± 0,8	< 0,05
Stadium 8 (Movement) (%)	2,7 ± 0,9	2,3 ± 0,3	n.s.
<b>Zweite Nachthälfte</b>			
Stadium 1 (%)	9,0 ± 1,8	7,8 ± 1,6	n.s.
Stadium 2 (%)	48,5 ± 3,0	49,2 ± 2,7	n.s.
Stadien 3,4 (%)	11,6 ± 1,7	10,8 ± 2,3	n.s.
Stadium 5 (REM) (%)	27,5 ± 2,0	27,7 ± 2,3	n.s.
Stadium 0 (Wach) (%)	1,1 ± 0,5	1,3 ± 0,4	n.s.
Stadium 8 (Movement) (%)	1,8 ± 0,3	2,2 ± 0,3	n.s.

Tab. 2: Relativer Anteil der einzelnen Schlafstadien in % nach Aufteilung der absoluten Schlafdauer in erste und zweite Nachthälfte. Als Grenze zwischen erster und zweiter Nachthälfte wurde der Zeitpunkt nach Verstreichen der Hälfte der „absoluten Schlafdauer“ festgelegt (n.s. = nicht signifikant)

### 3.2 Blutdruck und Herzfrequenz

#### 1) Ruhephase vor dem Einschlafen:

Vor dem Einschlafen waren die Werte für Herzfrequenz und Blutdruck zwischen beiden Bedingungen („Non-Dipping“ und „Placebo“) nicht unterschiedlich (*Tab. 3*):

Kardiovaskuläre Parameter	Non-Dipping (n = 12)	Placebo (n = 12)	p
Systole (mmHg)	121,2 ± 1,5	121,5 ± 2,0	n.s.
Diastole (mmHg)	72,2 ± 1,4	71,8 ± 1,4	n.s.
MAD (mmHg)	88,8 ± 1,4	87,8 ± 1,5	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	66,6 ± 2,6	64,0 ± 1,4	n.s.

*Tab. 3: Ruhephase vor dem Einschlafen (22:30 Uhr bis 23:30 Uhr). Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz. Gemessen wurde in liegender, ruhender Position vor Durchführung der Versuchsnächte (n.s. = nicht signifikant)*

#### 2) Nachtschlaf:

Unter Placebobedingungen betrug der nächtliche mittlere arterielle Druck (MAD)  $77,9 \pm 0,7$  mmHg und entsprach damit 85,4 % der mittleren Tagesblutdruckwerte nach Placebogabe ( $91,2 \pm 1,4$  mmHg, errechnet aus  $(MAD_{1-3} + MAD_{4-6})/2$ ). Das Kriterium eines physiologischen Dippings (Sinken des Blutdrucks gegenüber Tageswerten um >10 %) war damit erfüllt.

Mit Hilfe der nächtlichen Phenylephringabe („Non-Dipping“) gelang es nicht nur, den systolischen Blutdruck während der Nachtstunden (23:30 - 6:30 Uhr) hochsignifikant gegenüber der Placebo-Schlafbedingung anzuheben. Der mittlere nächtliche Mitteldruck während der Verumbedingung („Non-Dipping“) entsprach zudem mit  $89,7 \pm 0,8$  mmHg (*siehe Tabelle 4*) annähernd dem durchschnittlichen ambulanten mittleren Tagesblutdruck nach der Kontrollbedingung („Placebo“) ( $91,2 \pm 1,4$  mmHg). Damit konnte durch die Phenylephringabe während des Nachtschlafes ein Blutdruck wie bei normaler täglicher Aktivität induziert werden. Die mittlere Herzfrequenz war zwischen 0:30 Uhr und 6:30

Uhr unter angehobenem nächtlichen Blutdruck („Non-Dipping“) gegenüber der Placebobedingung signifikant erniedrigt (siehe Tabelle 4).

Kardiovaskuläre Parameter	Non-Dipping (n = 12)	Placebo (n = 12)	p
Systole (mmHg)	123,6 ± 0,9	110,3 ± 1,0	< 0,01
Diastole (mmHg)	73,6 ± 0,9	60,8 ± 0,6	< 0,01
MAD (mmHg)	89,7 ± 0,8	77,9 ± 0,7	< 0,01
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	54,8 ± 1,1	62,3 ± 1,0	< 0,01

Tab. 4: Blutdruck und Herzfrequenz während des Nachtschlafes (23:30 Uhr bis 6:30 Uhr)

### 3) Ruhephase nach dem Aufwachen („Baseline“):

Die in dieser Phase gemessenen Blutdruckwerte waren nach der Non-Dipping-Bedingung signifikant erniedrigt, während sich für die Herzfrequenz kein signifikanter Unterschied zeigte.

Kardiovaskuläre Parameter	Non-Dipping (n = 12)	Placebo (n = 12)	p
Systole (mmHg)	110,2 ± 3,3	116,0 ± 3,9	< 0,05
Diastole (mmHg)	66,7 ± 2,1	71,0 ± 2,4	< 0,05
MAD (mmHg)	81,2 ± 2,4	85,9 ± 2,8	< 0,05
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	71,0 ± 3,7	66,1 ± 2,4	n.s.

Tab. 5: Blutdruck und Herzfrequenz morgens nach dem Wecken in liegender Position in Ruhe („Baseline“) (n.s. = nicht signifikant)

### 4) Ambulante Messwerte im weiteren Tagesverlauf

Nachdem die Probanden das Schlaflabor um ca. 10:00 Uhr verlassen hatten und ihren täglichen Verrichtungen nachgingen, persistierte der beobachtete signifikante Blutdruckunterschied: Nach vorhergehendem pharmakogenen „Non-Dipping“ zeigten sich,



verglichen mit der „Placebobedingung“, erniedrigte Durchschnittswerte des arteriellen Blutdrucks. Dieser Unterschied war während der ersten Stunde nach Verlassen des Schlaflabors am deutlichsten (s. *Tabelle 6*) und blieb während der ersten drei Stunden signifikant. Im weiteren Tagesverlauf war dann kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (s. *Tabelle 6*). Es konnte nach Beendigung des Baroreflex-Tests und Wechsel in eine aufrechte Position in der ersten Stunde eine signifikante Zunahme der Herzfrequenz nach nächtlichem „Non-Dipping“ gegenüber der Kontrollbedingung („Placebo“) beobachtet werden (s. *Tabelle 6*).

Kardiovaskuläre Parameter	Non-Dipping (n = 12)	Placebo (n = 12)	p
<b>1. Stunde</b>			
Systole (mmHg)	116,7 ± 3,7	126,5 ± 3,1	< 0,05
Diastole (mmHg)	74,8 ± 1,8	80,3 ± 1,8	< 0,05
MAD (mmHg)	89,3 ± 2,2	95,7 ± 2,3	< 0,05
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	103,7 ± 5,8	88,3 ± 2,7	< 0,05
<b>1. – 3. Stunde</b>			
Systole (mmHg)	117,2 ± 1,9	125,0 ± 1,6	< 0,05
Diastole (mmHg)	72,2 ± 1,0	76,4 ± 1,2	< 0,05
MAD (mmHg)	87,9 ± 1,1	92,9 ± 1,5	< 0,05
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	95,4 ± 2,7	92,1 ± 2,1	n.s.
<b>4. – 6. Stunde</b>			
Systole (mmHg)	117,2 ± 1,6	119,9 ± 1,6	n.s.
Diastole (mmHg)	72,1 ± 1,2	73,3 ± 1,4	n.s.
MAD (mmHg)	87,9 ± 1,2	89,5 ± 1,4	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	88,0 ± 3,0	84,5 ± 2,1	n.s.

Tab. 6: Blutdruck und Herzfrequenz während der täglichen Aktivität nach Verlassen des Schlaflabores um ca. 10:00 Uhr (n.s. = nicht signifikant)

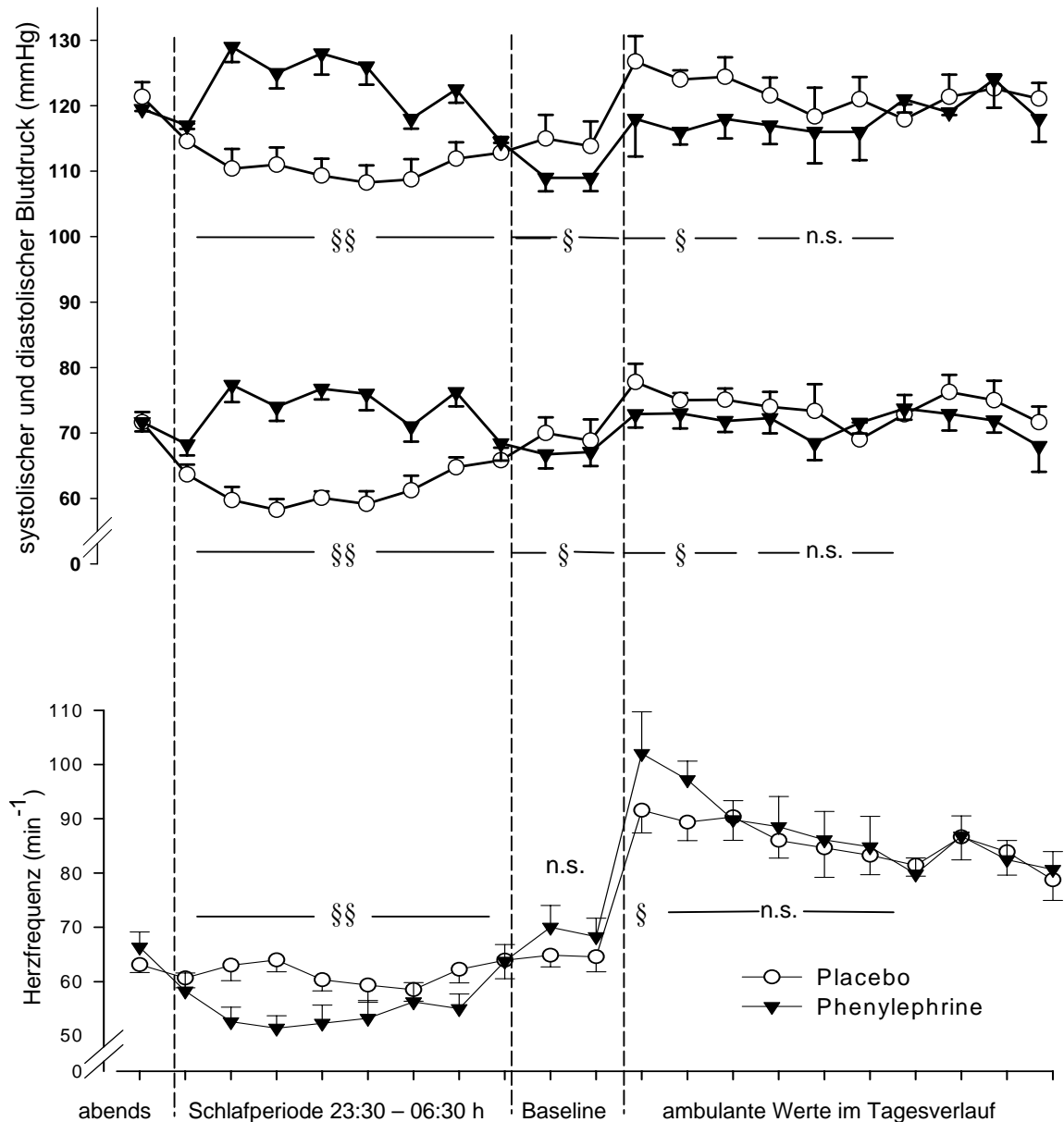
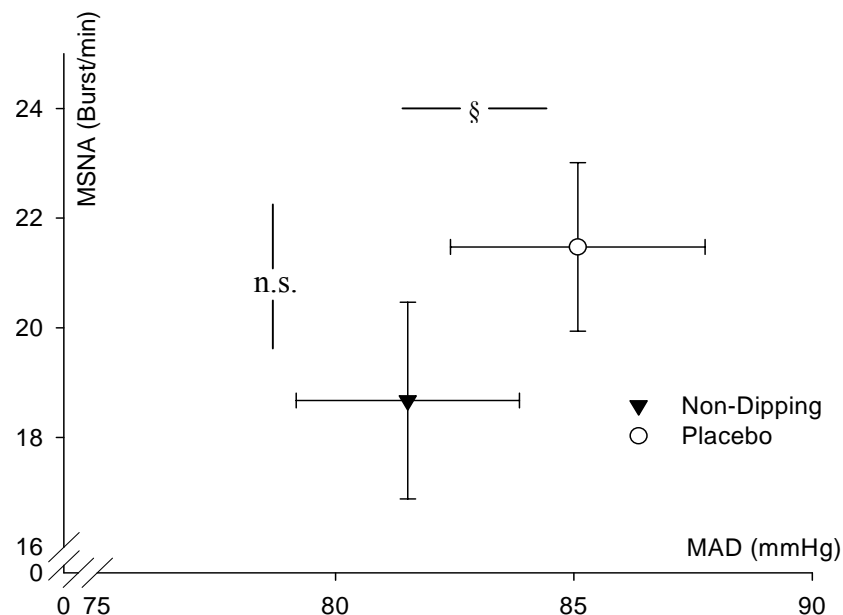


Abb. 4: Zusammenfassende Darstellung der mit dem portablen Blutdruckmessgerät gemessenen oszillometrischen Werte für Blutdruck und Herzfrequenz über den gesamten Beobachtungszeitraum. Der Beobachtungszeitraum setzt sich aus der „Ruhephase vor dem Einschlafen“ (abends), dem „Nachtschlaf“ (Schlafperiode, 23:30 Uhr - 6:30 Uhr), der Ruhephase nach dem Aufwachen vor dem Baroreflex test („Baseline“), sowie den „ambulanten Messwerten im weiteren Tagesverlauf“ (bis 20.00 Uhr) zusammen. (§ =  $p < 0,05$ ; §§ =  $p < 0,01$ ; n.s. = nicht signifikant) („Phenylephrine“ = Non-Dipping-Bedingung)

### 3.3 Baroreflex-Testung

#### 3.3.1 Morgendlicher vaskulärer Baroreflex-Setpoint

Trotz eines signifikant erniedrigten morgendlichen arteriellen Ruheblutdrucks nach „Non-Dipping“ (s. 3.2 und *Tabelle 5*) hatte sich die sympathische Ruheaktivität zum Muskelgefäßbett nicht kompensatorisch gesteigert (s. *Abb. 5*): Die morgendlichen MSNA-Werte unter Ruhebedingung („Baseline“) betragen nach nächtlichem pharmakogenen „Non-Dipping“  $18,7 \pm 1,8$  Bursts/min gegenüber  $21,8 \pm 1,6$  Bursts/min in der Kontrollbedingung („Placebo“).



*Abb. 5: MSNA (Bursts/min). vs. MAD (mmHg) während der Ruhephase nach dem Aufwachen („Baseline“) (§ =  $p < 0,05$ ; n.s. = nicht signifikant). In der graphischen Darstellung wird deutlich, dass eine Verschiebung der Beziehung der beiden Größen (MSNA und MAD) zu einem niedrigeren Blutdruckniveau stattgefunden hatte („Down-Regulation“ des morgendlichen, vaskulären Baroreflexsetpoints). (§ =  $p < 0,05$ , n.s. = nicht signifikant)*

### 3.3.2 Stimulation und Dämpfung der efferenten Baroreflex-Antwort

Bei Durchführung des pharmakogenen Baroreflextests lies sich unter stufenweiser Infusion des direkten Vasodilatators Nitroprussidnatrium (N1, N2, N3) der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) nach der Versuchsbedingung („Non-Dipping“) signifikant ( $p < 0,05$ ) um  $10,2 \pm 2,6$  mmHg und in der Kontrollbedingung („Placebo“) signifikant ( $p < 0,05$ ) um  $9,7 \pm 2,8$  mmHg absenken (siehe *Abbildung 6*). Die Blutdruckdifferenz war in beiden Bedingungen nicht unterschiedlich. Damit blieb die unter Ruhebedingung („Baseline“) gefundene signifikante Erniedrigung des Blutdrucks unter Stimulation der efferenten Baroreflex-Antwort bestehen. Die maximale, zur Blutdruckänderung gegenläufig gerichtete, reflektorische Stimulation der MSNA unter stärkster Vasodilatation (N3) war nach beiden Bedingungen nahezu identisch (siehe *Tabelle 7*, siehe auch *Abbildung 6*). Bei Vergleich der reflektorischen Pulsbeschleunigung (Herzfrequenz) unter maximaler Blutdrucksenkung (N3) konnte nach unterschiedlicher Vorbedingung ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe *Tabelle 7*).

Bei Dämpfung der efferenten Baroreflexantwort durch stufenweise Infusion von Phenylephrin (P1, P2, P3) wurde der Blutdruck nach beiden Versuchsbedingungen signifikant ( $p < 0,05$ ) angehoben: Nach „Non-Dipping“ um  $12,3 \pm 2,3$  mmHg, nach „Placebo“ um  $8,2 \pm 3,4$  mmHg (siehe *Abbildung 6*). Die Blutdruckwerte unter maximaler Phenylephrindosis (P3) waren dabei für beide Bedingungen nicht signifikant unterschiedlich (siehe *Tabelle 7*). Die Werte für MSNA und Herzfrequenz wurden nach beiden Versuchsbedingungen durch stufenweise durchgeführte Blutdruckanhebung (P1-P3) reflektorisch gemindert (siehe *Tabelle 7*, siehe auch *Abbildung 6*). Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen den beiden Bedingungen auch hier nicht gesehen werden (siehe *Tabelle 7*).

Pharmakogener Baroreflextest	Non-Dipping (n = 12)	Placebo (n = 12)	p
<b>Maximale Stimulation (N3)</b>			
MAD (mmHg)	71,0 ± 2,7	76,2 ± 2,8	< 0,05
MSNA (Bursts/min)	42,3 ± 4,5	42,3 ± 3,4	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	87,7 ± 3,7	84,3 ± 3,0	n.s.
<b>Maximale Dämpfung (P3)</b>			
MAD (mmHg)	93,5 ± 2,2	94,1 ± 4,0	n.s.
MSNA (Bursts/min)	4,2 ± 2,5	4,0 ± 1,8	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	55,4 ± 3,0	56,0 ± 2,4	n.s.

Tab. 7: MAD, MSNA und Herzfrequenz der maximalen Dosis Natriumnitroprussid (N3) (Stimulation der efferenten Baroreflexantwort) und Phenylephrin (P3) (Dämpfung der efferenten Baroreflexantwort) während des pharmakogenen Baroreflextests (n.s. = nicht signifikant) (MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler des MW)

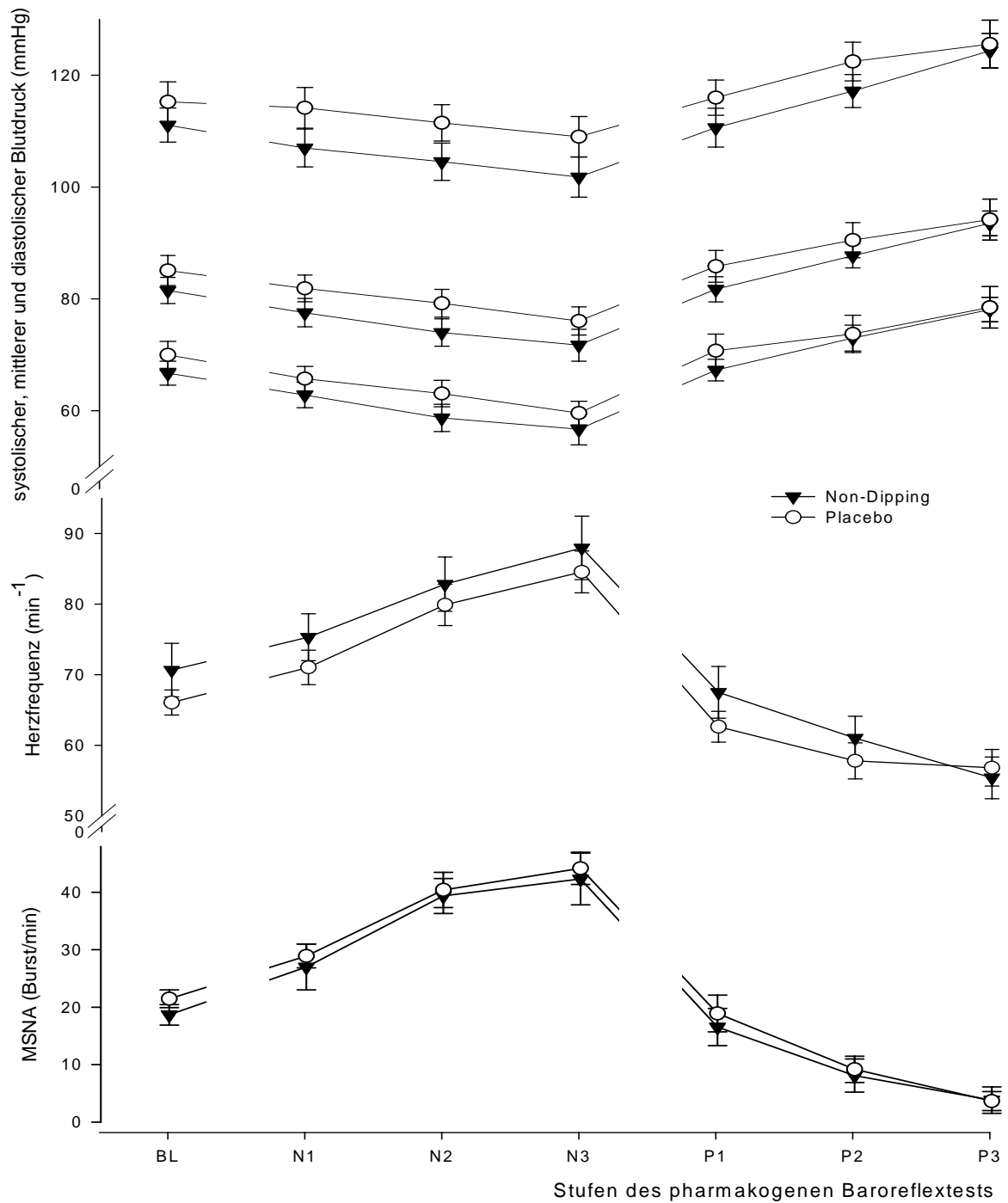


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf von systolischem Blutdruck, MAD (mittlerer arterieller Druck), diastolischem Blutdruck, Herzfrequenz und muskulärer sympathischer Nervenaktivität (MSNA) während des pharmakogenen Baroreflexes (N1= erste Nitropussidnatriumstufe, P1 = erste Phenylephrinstufe u.s.w.). BL = baseline, kennzeichnet die Wertepaare während der Ruhephase vor dem Baroreflextest.

### 3.3.3 Vaskuläre Baroreflexsensitivität

Um das Verhältnis von MSNA zu resultierendem arteriellen Blutdruck während des pharmakogenen Baroreflextests besser beurteilen zu können, erfolgte die graphische Korrelation der beiden Größen (*Abbildung 7*):

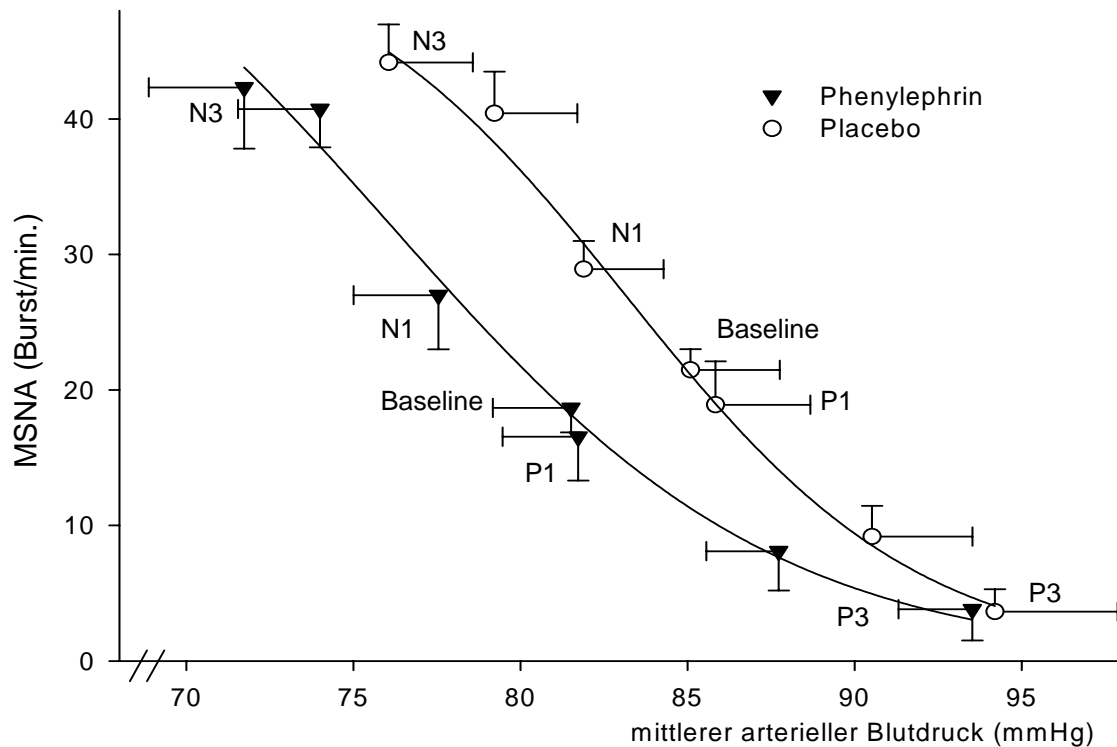


Abb. 7: Vaskulärer Baroreflex unter Blutdruckmodulation: MSNA (Bursts/min.) gegen mittleren arteriellen Druck (MAD in mmHg) (N1 = erste Nitropussidnatriumstufe, P1 = erste Phenylephrinstufe u.s.w.) („Phenylephrin“ = Non-Dipping-Bedingung)

Zwei Ergebnisse der vorliegenden Studie können an der *Abbildung 7* verdeutlicht werden: Erstens wurde ausgehend von einem signifikant erniedrigten Ruheblutdruck („Baseline“) nach „Non-Dipping“ (Phenylephrin) gegenüber der Placebobedingung während der maximalen Dämpfung (P3) des pharmakogenen Barreflextests kein signifikanter Blutdruckunterschied mehr gesehen. Dies bedeutet, dass es nach nächtlichem „Non-

Dipping“ während der maximalen Phenylephrindosis (P3) nicht zu einer geringeren Blutdruckerhöhung im pharmakogenen Baroreflextest gekommen war, als nach der Placebobedingung ( $\Delta$ MAD „Non-Dipping“:  $12,3 \pm 2,3$  mmHg vs.  $\Delta$ MAD „Placebo“  $8,2 \pm 3,4$  mmHg). Zweitens lässt sich bei Verbindung der Werte der Nitropussidnatriumstufen (N1 – N3), der „Baseline“ sowie der ersten Phenylephrinstufe (P1) nach beiden Versuchsbedingungen („Non-Dipping“ vs. „Placebo“) ein annähernd paralleler Kurvenverlauf erkennen ( $p < 0,05$ ) (s. *Abbildung 7*). Dies verdeutlicht, dass die „Baroreflexkurve“ insgesamt zu einem niedrigeren Blutdruckniveau („Down-Regulation“) verschoben wurde.

Eine weitere Aussage konnte über die Baroreflexsensitivität getroffen werden: Veranschaulichend erfolgte in *Abbildung 8* die Auftragung der Änderung der MSNA-bursts ( $\Delta$  MSNA) gegen die Änderung des mittleren Arteriellen Drucks ( $\Delta$  MAD) während der Stufen des pharmakogenen Baroreflextests. Mit dieser Abbildung gelingt der Vergleich der vaskulären Baroreflexsensitivität nach den beiden Versuchsbedingungen „Non-Dipping“ und „Placebo“. Es ist gut aus der graphischen Darstellung ersichtlich, dass nach unterschiedlichen Bedingungen keine eindeutige Änderung der Baroreflexsensitivität resultierte. Besonders eindrücklich ist dies für den stimulierenden Teil des Baroreflextests sichtbar (N1 – N3), aber auch die Wertepaare des dämpfenden Teils des Baroreflextests (P1-P3) unterschieden sich nicht signifikant ( $p > 0,05$ ) zwischen den beiden Versuchsbedingungen.



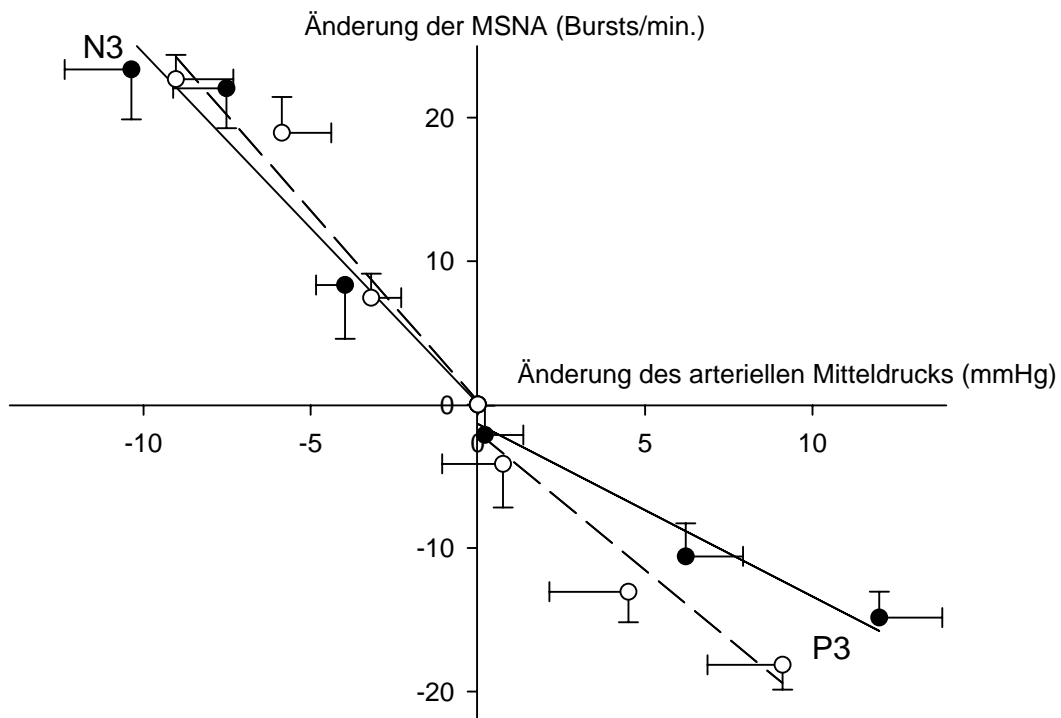


Abb. 8: Baroreflexsensitivität als Änderung der MSNA ( $\Delta$  MSNA (Bursts/min.)) vs. Änderung des arteriellen Mitteldruckes ( $\Delta$  MAD (mmHg)). ("Nullpunkt": Baroreflexsetpoint ( $\Delta$  MSNA /  $\Delta$  MAD in Ruhe)) (Ausgefüllte Symbole: Non-Dipping, Leere Symbole: Placebo)

## 4. Diskussion

### 4.1 Wechselsinnige Beeinflussung von Blutdruckverhalten und Schlafqualität

Veränderungen der Schlafarchitektur, also Veränderungen in der Abfolge und Dauer der Schlafstadien, gehen Hand in Hand mit Änderungen der Homöostase einher (11;15;67). Potentiell betreffen diese Änderungen natürlich auch die Blutdruckregulation.

In der vorliegenden Studie wurde während der nächtlichen Phenylephrininfusion eine geringe Zunahme der Wachheit sowie eine leichte Abnahme der Tiefschlafdauer beobachtet. Ob dieses durch das Phänomen des Non-Dippings als solches oder durch die Infusion des alphaadrenergen Agonisten Phenylephrin bedingt war, kann hier nicht abschließend geklärt werden. Dass der Effekt auf einer direkt zentralnervös bedingten Wirkung des Phenylephrins beruht, ist sehr unwahrscheinlich, da die Substanz nicht liquorgängig ist (36). Möglicherweise wurde die veränderte Schlafqualität dadurch hervorgerufen, dass der Organismus auf die  $\alpha$ -agonistische Infusion anfänglich mit einer gewissen Irritation reagierte. Die Unterschiede der Schlafqualität sind dementsprechend auf die erste Nachthälfte begrenzt. Bei isolierter Betrachtung der zweiten Nachthälfte sowie Beurteilung der gesamten Nacht konnte kein signifikanter Unterschied gesehen werden. Dass die diskrete Änderung der Schlafarchitektur maßgeblich im Zusammenhang mit dem morgendlich erniedrigten Blutdruck steht, ist unwahrscheinlich, zumal vorangegangene Studien dokumentieren, dass totaler (37;54) oder partieller (22;23;42;70) Schlafentzug zu einer Blutdruckerhöhung am Folgetag führt.

Zusammenfassend spricht die beobachtete, lediglich geringe Änderung der Schlafqualität bei pharmakogener Beeinflussung eher für eine gute Vergleichbarkeit der beiden Versuchsbedingungen. Der beobachtete Effekt scheint nicht auf einer Störung des Schlafverhaltens zu beruhen, sondern in einem schlafstadienunabhängigen Mechanismus begründet zu sein.

#### **4.2 Phenylephrininfusion zur Erhöhung des nächtlichen Blutdrucks auf Tagesniveau**

Mit dem Schlafbeginn werden charakteristische Veränderungen im autonomen Nervensystem induziert. Es resultiert eine Reduktion der sympathischen Aktivität zum Herzen und zum muskulären Gefäßbett (MSNA) (5;8;16;32;44;66;73) und eine Steigerung der parasympathischen Aktivität zum Herzen (8;44;73). Für den Blutdruckabfall ist die parasympathische Aktivierung offensichtlich von geringerer Bedeutung als die Hemmung der sympathoneuronalen Aktivität zum Muskelgefäßbett: Mancina et al. konnten feststellen, dass das nächtliche Dipping des Blutdrucks in erster Linie über eine Abnahme des Sympathikotonus hervorgerufen wird und nicht über die hauptsächlich parasympathisch bedingte nächtliche Bradykardie (44). Mit dieser Erkenntnis decken sich die Ergebnisse der Forschungsarbeiten von Imai et al.. Hier konnte beschrieben werden, dass es bei Patienten, die bedingt durch einen kardialen Schrittmacher keine nächtliche parasympathisch vermittelte Herzfrequenzabsenkung mehr haben, es trotzdem zu einem Dipping kommt (33).

Bezüglich der Aktivität der einzelnen Äste des autonomen Nervensystems hatte die Infusion des Phenylephrins in unserer Studie zweierlei Wirkungen: Zum einen überspielte es die physiologische nächtliche Abnahme der postsynaptischen sympathischen Aktivität zu den verschiedenen Gefäßregionen, zum anderen bewirkte es eine weitere Steigerung der vagalen kardialen Aktivität, die sich über die gesamte Infusionszeit hinweg in einer deutlichen Herzfrequenzabsenkung ablesen ließ. Die Tatsache, dass während des Schlafens, ausgenommen in den REM-Phasen, eine beinahe vollständige Hemmung des sympathischen Nervensystems besteht (32), bedeutet, dass bei einem pharmakogenen Überspielen dieser Reduktion eine weitere Hemmung der MSNA als baroreflexmediierter Mechanismus zur Kompensation einer exogenen Blutdruckerhöhung nicht ausreichend möglich war. Es ist daher wahrscheinlich, dass neben den Funktionen des autonomen Nervensystems alternative Kompensationsmechanismen, wie z.B. die Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Systems aktiviert wurden. Dies könnte über einen übergeordnet integrativen Mechanismus des zentralen Nervensystems geschehen sein, der die Verschiebung eines zentralnervösen Blutdrucksollwerts bewirkt.

Es könnte vermutet werden, dass die kontinuierliche Phenylephringabe zu einer konsekutiven Desensibilisierung der vaskulären,  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren (Verlust der Endorgansensitivität) geführt hat. Dagegen spricht Folgendes: Nachdem die Phenylephrindosis nachts so titriert wurde, dass der Blutdruck in etwa dem mittleren Tagesblutdruck entsprach, blieb der Blutdruck während der Nacht erhöht, ohne dass eine weitere Änderung der Phenylephrinzufuhr notwendig gewesen wäre. Bei maßgeblicher „Downregulation“ der  $\alpha$ -Rezeptoren hätte es zu einer Blutdruckabnahme bei gleicher Phenylephrindosis kommen müssen. Des Weiteren wurde beobachtet, dass die Phenylephringabe während des morgendlichen pharmakogenen Baroreflextests nach nächtlichem exogenen Non-Dipping (nächtliche Phenylephrinexposition) keine geringere Blutdruckantwort zur Folge hatte als nach nächtlicher Placebogabe. Bei Abnahme der  $\alpha$ -Rezeptordichte oder -sensitivität hätte auch hier die Blutdrucksteigerung schwächer ausfallen müssen. Letztlich sei angefügt, dass nach nächtlichem, pharmakogenen Non-Dipping keine Zunahme der MSNA gegenüber der Placebobedingung gesehen werden konnte. Wäre eine alleinige periphere „Downregulation“ der  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren die Ursache für den erniedrigten Blutdruck nach nächtlicher Phenylephringabe gewesen, hätte es kompensatorisch zu einem morgendlichen Anstieg der MSNA kommen müssen. Dies wurde nicht beobachtet.

#### **4.3 Endogene und exogene Faktoren des Dippings: Ausdruck eines aktiven Prozesses oder passiv-konsekutiver Effekt schlafinduzierter Inaktivität?**

Auf die physiologische nächtliche Blutdruckabsenkung können neben möglichen endogenen Mechanismen auch exogene Faktoren, wie z.B. wechselnde physische und psychische Aktivität oder Nahrungsaufnahme wesentliche Einflüsse ausüben (38;43;64). Diese exogenen Faktoren bewirken eine Synchronisierung unter anderem auch über endogene circadiane Taktgeber, wie z.B. über das Melatonin der Hypophyse (2;9). In meiner Studie wurde deswegen auf eine strenge Standardisierung exogener Einflussfaktoren geachtet. Bis auf die applizierte Substanz (Phenylephrin vs. Kochsalzlösung) verliefen die Versuchsnächte in der vorliegenden Studie absolut identisch. Die äußeren Umstände wurden standardisiert, die Reihenfolge der Versuche randomisiert und die Probanden für die Versuchsbedingung verblindet. Hierdurch ist sehr

unwahrscheinlich, dass der beobachtete Effekt auf exogenen Einflüssen beruhte. Die gesehene Erniedrigung des Tagesblutdrucks nach pharmakogenem Non-Dipping weist deshalb auf einen endogenen Mechanismus hin.

Unabhängig von äußeren Faktoren strebt der Organismus mit dem Schlafbeginn einen niedrigeren Blutdruck an. Unsere Studie zeigt, dass das exogene Überspielen der dafür maßgeblich verantwortlichen Reduktion der sympathischen Aktivität eine Aktivierung gegenregulatorischer Mechanismen induziert. Die Ergebnisse legen damit nahe, dass die schlafbezogene körperliche Inaktivität und der Entzug externer kognitiver Stimuli nicht der alleinige Grund für das physiologische Dipping zu sein scheinen. Vielmehr können wir annehmen, dass schlafassoziierte Mechanismen eine aktive Blutdrucksenkung bewirken; bei pharmakogenem Non-Dipping wird über diese Mechanismen eine anhaltende Gegenregulation initiiert. Dass diese Gegenregulation bis in den Folgetag anhält, verdeutlicht gleichzeitig, welche Auswirkungen eine Änderung des nächtlichen Blutdrucks auf die Kreislauffunktion am Tage hat. Nähere Kenntnisse über einen endogenen, schlafassoziierten und aktiven Mechanismus eröffnen neue Perspektiven für die Erforschung der nächtlichen Kreislaufphysiologie.

#### **4.4 Tagesblutdruck während des Nachtschlafes verändert die morgendliche Baroreflexfunktion**

Der aktuelle Blutdruck wird maßgeblich durch die MSNA im vaskulären Baroreflexbogen reguliert. In unserer Studie wurde die MSNA mittels Mikroneurographie hochspezifisch erfasst und exakt quantifiziert. Durch Korrelation der MSNA zu dem jeweils gemessenen Blutdruck war es möglich, den vaskulären Baroreflexbogen optimal zu beschreiben (12;24;68). Als „vaskulärer Baroreflexsetpoint“ wurde dabei das Verhältnis von MSNA und resultierendem Blutdruck in Ruhe definiert. Durch Verabreichung vasoaktiver Substanzen zum Anheben und Absenken des Blutdrucks konnte neben dem „Baroreflexsetpoint“ auch die „Baroreflexsensitivität“ bestimmt werden. Die vaskuläre Baroreflexsensitivität wurde dabei durch die Steigung der Korrelationskurve zwischen Blutdruck und MSNA auf unterschiedlichem Aktivitätsniveau veranschaulicht (18;24;68). Bei Vergegenwärtigung dieser engen Kopplung verwundert, dass in der vorliegenden Studie die signifikante Erniedrigung des Tagesblutdruckniveaus nach der Non-Dipping-

Bedingung nicht gleichzeitig von einer Erhöhung der MSNA begleitet war. Funktionell ist dies nur dadurch zu erklären, dass die Blutdruckerniedrigung in den Morgenstunden nicht durch eine primäre Änderung der peripheren Erfolgsorgane der Blutdruckregulation verursacht wurde. Z.B. hätte eine verstärkte Vasodilatation im Rahmen einer Sensitivitätsabnahme gegenüber dem postsynaptisch unverändert freigesetzten vasokonstriktorisches Noradrenalin eine gegenregulatorische MSNA-Erhöhung zur Folge haben müssen. Eine Abnahme des Blutdrucks ohne kompensatorische Zunahme der MSNA wäre gut zu erklären durch die Verschiebung eines zentralnervösen Sollwertes innerhalb des Baroreflexbogens hin zu niedrigeren Blutdruckwerten. Es kann angenommen werden, dass eine solche Sollwertverschiebung die Erklärung für den erniedrigten Blutdruck in den Morgenstunden nach der Non-Dipping-Nacht ist. Eine Veränderung der Baroreflexsensitivität wurde nicht beobachtet.

#### **4.5 Exogenes Non-Dipping senkt den Morgenblutdruck über mehrere Stunden**

Während die Bedeutung des Baroreflexes in der kurzfristige Blutdruckregulation unbestritten ist, wird seine Bedeutung für die langfristigen Blutdruckregulation kontrovers diskutiert. Ältere Studien legen nahe, dass der Baroreflexbogen wenig Einfluss auf die langfristige Blutdruckregulation hat, nicht zuletzt aufgrund seiner ausgeprägten Eigenschaft zum „Resetting“ (13;18). Als „Resetting“ wird hier ein Adaptieren der arteriellen Barorezeptoren in Richtung der initialen Blutdruckänderung bezeichnet. Es resultiert dadurch ein Verschieben des operierenden Blutdruckbereiches in Richtung des vorherrschenden Blutdrucks (1). In der vorliegenden Studie konnte ein solches „Resetting“ allerdings nicht beobachtet werden. Beim gegenwärtigen Kenntnisstand wäre zu erwarten gewesen, dass durch pharmakogenes Anheben des nächtlichen Blutdrucks ein „Resetting“ des Baroreflexes die Blutdruckkurve zu einem höheren Blutdruckniveau verschoben hätte. Das Gegenteil war jedoch der Fall: Die Verschiebung des vorherrschenden Blutdrucks über mehrere Stunden auf höhere Werte führte bei gesunden Probanden zu einer Gegenregulation, die eine langanhaltende Erniedrigung des Blutdrucksollwertes während des Tages bewirkte. Die MSNA adaptierte nicht auf das höhere Blutdruckniveau. Diese prolongierte Beeinflussung des Blutdrucks passt zu kürzlich veröffentlichte Studien an Tieren von Lohmeier (40), Thrasher (69) und Malpas (4), die eine Bedeutung des

Baroreflexes für die Langzeitkontrolle des Blutdrucks nachwiesen (Vergleiche hierzu auch (7)). Experimentell wurde hier gezeigt, dass eine erhöhte oder erniedrigte Barorezeptoraktivität eine Änderung des arteriellen Blutdrucks für mindestens eine Woche hervorrufen kann.

#### **4.6 Aktive Regulation eines „Setpoints“ in der Blutdruckregulation durch einen schlafassoziierten, zentralnervösen Mechanismus**

Wie unter 4.4 bereits erwähnt, legen die Befunde unserer Studie nahe, dass der Baroreflex zentralnervös über einen Blutdrucksollwert gesteuert wird. Möglicherweise wird dabei der jeweilige Sollwert des Blutdrucks vorherbestimmt und durch unterschiedliche, zentralnervös koordinierte Mechanismen zur Konstanthaltung des Blutdrucks konserviert. Kürzlich durchgeführte Tierstudien unterstreichen die Annahme, dass ein zentralnervöser „Setpoint“ dem komplexen System der Blutdruckregulation übergeordnet ist (55). Für jedes Aktivitätsniveau resultierte hierdurch ein entsprechender „setpointgesteuerter“ Blutdrucksollwert. Während des Schlafens könnte es nach oben erläuterten Verständnis zu einer zentralnervös gesteuerten physiologischen Sollwerterniedrigung in der Blutdruckregulation kommen, die das Dipping erklärt. Dass sich diese Verschiebung sowohl auf unterschiedlichen Aktivitätsniveaus (pharmakogener Baroreflextest) wie auch während alltäglicher Tätigkeit (Blutdruckwerte im Tagesverlauf) hält, reflektiert eine andauernde Verschiebung des zentralnervösen „Setpoints“. Über die funktionelle Topographie eines solchen sollwertregulierenden zentralnervösen Zentrums kann hier nur spekuliert werden. Möglicherweise handelt es sich um eine schon früh beschriebene schlafassoziierte kortikale Inhibition des aktivierenden retikulären Systems des Hirnstamms (65), die auch autonome blutdruckregulierende Zentren mitbeeinflusst. Die anhaltende Dauer der beobachteten Blutdruckerniedrigung spricht dabei für ein tonisches Geschehen.

Ein möglicher übergeordneter zentralnervöser Mechanismus müsste neben den hier untersuchten kardiovaskulären Reflexen die Integration multipler Inputs gewährleisten. In diesem Zusammenhang sind endokrine Einflüsse durch zirkumventrikuläre Organe sowie Effekte der Osmolalität und Elektrolytkonzentration (3;5;17;33;39;41;55) zu nennen. Die Gewichtung der regulatorischen Einflüsse verschiedener interagierender Systeme muss

hier weitgehend unbeantwortet bleiben, da die vorliegende Studie nicht auf diesen Mechanismen fokussierte.

#### **4.7 Klinischer Bezug und Ausblick**

Meine Studie unterstreicht die Bedeutung der nächtlichen Blutdruckregulation für die Blutdruckwerte am Folgetag bei gesunden Probanden. Sie weist darauf hin, dass die nächtliche Blutdruckregulation über aktive, zentralnervöse Mechanismen mit dem Schlafprozess verbunden zu sein scheint und nicht nur eine Folge schlafbedingter körperlicher und physischer Inaktivität darstellt. Schon Morgan et al. vermuteten 2002, dass das nächtliche, physiologische Dipping eine wesentliche Voraussetzung für die stetig erforderliche Neukonsolidierung des vaskulären Baroreflexsetpoints im Sinne einer täglichen Herabregulierung darstellt (47). Dieser Hypothese entspricht, dass normotensive „Non-Dipper“ sehr viel häufiger eine Hypertonie entwickeln als normotensive „Dipper“ (57). In diesem Zusammenhang könnte die vorliegende Studie darauf hinweisen, dass bei primären Non-Dippern eine Störung der Blutdruckregulation im Sinne eines Ausfalls schlafbezogener aktiver blutdrucksenkender Mechanismen vorliegt. Dass dies beträchtliche Konsequenzen haben kann, wird auch durch die Tatsache unterstrichen, dass hypertensive „Non-Dipper“ hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität eine schlechtere Prognose haben als hypertensive „Dipper“ (21;31;47;57).

Von Interesse wäre, unser Studiendesign mit hypertensiven Dippern und Non-Dippern als Probanden durchzuführen. Es müsste untersucht werden, ob diese Menschen auf eine pharmakogene nächtliche Blutdruckanhebung ähnlich reagieren wie Gesunde. Natürlich könnte bei hypertensiven Non-Dippern auch pharmakogen ein Dipping erzeugt werden. Gerade der Vergleich solcher Studien mit den Ergebnissen der Vorliegenden könnte Rückschlüsse auf die Pathologie einer gestörten Blutdruckregulation während der Nacht und des Tages zulassen.

Ein weiteres Modell für das nächtliche Non-Dipping ist das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom. Patienten, die an dieser Krankheit leiden, haben häufige nächtliche Hypoxämien und starke intrathorakale Druckschwankungen (34). Dies führt zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und einer Erhöhung des Blutdrucks in der Nacht und während des Tages (10;27). Aus der Tatsache, dass auch der Tagesblutdruck bei diesen



Patienten deutlich erhöht ist, wird klar, dass bei diesen Menschen ein sonst vorhandener Kompensationsmechanismus, der eine Gegenregulation bei erhöhten nächtlichen Blutdrücken bewirkt, gestört sein muss. Es ist möglich, dass eine solche Störung an der Pathogenese der arteriellen Hypertonie dieser Patienten beteiligt ist.

Schließlich erscheint mir auf dem Hintergrund dieser Studie besonders interessant, welche zentralnervöse Mechanismen für die schlafbezogene Blutdruckerniedrigung verantwortlich sind. Da es sich offensichtlich um einen sehr potenten physiologischen blutdrucksenkenden Mechanismus handelt, könnte ein Einblick in seine Funktionalität auch neue Optionen für eine antihypertensive Therapie eröffnen.

#### 4.8 Beantwortung der Fragestellung

- Führt die nächtliche Erhöhung des Blutdrucks während des Schlafens („pharmakogenes Non-Dipping“) zu einem veränderten Blutdruck am Folgetag?

Nach nächtlichem, pharmakogenem Anheben des Blutdrucks auf Tageswerte („pharmakogenes Non-Dipping“) ist der arterielle Blutdruck gegenüber der Placebobedingung bis zum Mittag signifikant erniedrigt. Dieser Effekt war nicht nur im Labor, sondern auch unter den Bedingungen des täglichen Lebens zu beobachten.

- Resultiert am Folgetag nach nächtlicher Blutdruckerhöhung eine veränderte Funktion der vaskulären Baroreflexmechanismen?

Der erniedrigte Tagesblutdruck nach nächtlichem Non-Dipping war durch eine Verschiebung des vaskulären Baroreflexsetpoints auf ein niedrigeres Blutdruckniveau zu erklären. Es resultierte ein signifikant erniedrigter arterieller Blutdruck am Folgetag ohne signifikant veränderter MSNA. Die Baroreflexsensitivität wurde durch das pharmakogen erzeugte Non-Dipping nicht signifikant verändert.

- Wird durch nächtliche, kontinuierliche Infusion des  $\alpha_1$ -Agonisten Phenylephrin die Katecholaminsensitivität der Gefäßmuskulatur maßgeblich beeinflusst?

Gegen eine maßgebliche Desensibilisierung der  $\alpha$ -Rezeptoren sprach:

1. Nach nächtlicher Titration des Blutdrucks mit Hilfe des Phenylephrins auf Tagesniveau konnte die kontinuierlich applizierte Dosis konstantgehalten werden, ohne dass es zu einem Wirksamkeitsverlust mit Absinken des Blutdrucks gekommen wäre.
2. Eine reflektorische Steigerung der morgendlichen MSNA zur Kompensation einer möglichen Abnahme der  $\alpha$ -Rezeptordichte wurde nicht beobachtet.
3. Während des pharmakogenen Baroreflextests hatte die Phenylephringabe nach Non-Dipping keine geringere Blutdruckantwort zur Folge als nach Placebo.

- Führt die Phenylephrininfusion zu einer Veränderung des Schlafverhaltens?

Während der Non-Dipping-Nächte kam es zu einer signifikanten Abnahme der Tiefschlafphasen und zu einer leichten Zunahme der Wachphasen. Dieser Effekt blieb auf die erste Nachthälfte beschränkt. Bei Betrachtung der gesamten Nacht konnte keine signifikante Veränderung des Schlafverhaltens gesehen werden.

- Ergeben sich aus der Studie neue Erkenntnisse über den Mechanismus des nächtlichen Dippings und seine Bedeutung für die Blutdruckregulation am Folgetag?

Ein nächtliches „Resetting“ des Baroreflexes im Sinne einer Anpassung des Setpoints in Richtung des erhöhten Blutdruckniveaus fand während pharmakogenem Non-Dipping nicht statt. Es wurde vielmehr eine anhaltende und ausgeprägte Verschiebung des vaskulären Baroreflexes auf ein niedrigeres Blutdruckniveau im Sinne einer aktiven Gegenregulation beobachtet. Offensichtlich ist das nächtliche Dipping des Blutdrucks nicht allein passive Folge der körperlichen Inaktivität und der Abschirmung gegenüber äußeren Reizen. Die Ergebnisse unserer Arbeit weisen auf eine aktive, schlafbezogene Blutdrucksenkung hin.

## 5. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine einfach verblindete, placebokontrollierte Fall-Kontroll-Studie, die eine Anhebung des nächtlichen arteriellen Blutdrucks bei 14 jungen, gesunden Probanden auf Tagesniveau („exogenes Non-Dipping“) mit Hilfe des peripher-wirksamen  $\alpha$ -Sympathikomimetikums Phenylephrin beinhaltete.

Nach pharmakogenem Non-Dipping wurde gegenüber der Placebobedingung eine anhaltende Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks sowie des vaskulären Baroreflexsetpoints gesehen: Das artifizielle Non-Dipping bewirkte bei den gesunden Probanden eine anhaltende Gegenregulation mit Nachwirkung weit in den Folgetag. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass übergeordnete aktive Mechanismen für das Phänomen des nächtlichen Dippings mitverantwortlich sind. Hierdurch scheint eine aktive nächtliche Protektion des Baroreflexes gewährleistet zu werden, die auch für die Blutdruckregulation am Folgetag wichtig ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Andresen MC, Yang M. **Arterial baroreceptor resetting: contributions of chronic and acute processes.** Clin Exp Pharm and Phys 1989;15 Suppl:19-30.
2. Arendt J. **Melatonin, circadian rhythms, and sleep.** N Engl J Med. 2000;343(15):1114-6.
3. Barrett CJ, Malpas SC. **Problems, possibilities, and pitfalls in studying the arterial baroreflexes` influence over long-term control of blood pressure.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005;288:837-45.
4. Barrett CJ, Ramchandra R, Guild SJ, Lala A, Budgett DM, Malpas SC. **What sets the long-term level of renal sympathetic nerve activity: a role for angiotensin II and baroreflexes?** Circ Res. 2003;92:1330-6.
5. Brandenberger G, Follenius M, Goichot B. **Twenty-four-hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle.** J Hypertens 1994;12:277-83.
6. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Philipson EA. **Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model.** J Clin Invest 1997;99:106-9.
7. Brooks VL, Sved AF. **Pressure to change? Re-evaluating the role of baroreceptors in the long-term control of arterial pressure.** Am J Physiol 2005;288:R815-R818.
8. Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. **Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity.** Am J Physiol 1997;273:H1761-H1768.
9. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. **Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep .** J Neuroendocrinol. 2003;15(4):432-7.
10. Carlson JT, Hedner JA, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. **Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea.** Chest 1993;103:1763-8.
11. Cauter E, Spiegel K. **Hormones and metabolism during sleep.**/ In: Schwartz W.J., ed. Sleep science: integrating basic research and clinical practice. Monogr.Clin Neurosci 1997;15:144-74.
12. Charkoudian Neal. **Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: a role in arterial pressure regulation.** J Physiol. 2005;568:315-21.
13. Cowley AW. **Long-term control of arterial blood pressure.** Physiol Reviews 1992;72:231-300.

14. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. **General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves.** Acta physiol.scand. 1972;84:65-81.
15. Dinges DF, Douglas SD, Hamaman S, Zaugg L, Kapoor S. **Sleep deprivation and human immune function.** Adv.Neuroimmunol. 1995;5:97-110.
16. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm H, Born J. **Plasma Epinephrine and Norepinephrine Concentrations of Healthy Humans Associated With Nighttime Sleep and Morning Arousal.** Hypertens 1997;30 [part1]:71-6.
17. Dodt C, Keyser B, Mölle M, Fehm H, Elam M. **Acute Suppression of Muscle Sympathetic Nerve Activity by Hydrocortison in Humans.** Hypertension 2000;35:758-63.
18. Eckberg DL. **Human Baroreflexes in Health and Disease.** Oxford: Clarendon Press; 1992.
19. Fagius J, Wallin BG. **Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in patients with polyneuropathy.** J.Neurol.Sci 1980;47:449-61.
20. Frattolla, A., Parati, G., Albin, F., and Mancia, G. **Prognostic value of 24-hour blood pressure variability.** J Hypertens 11, 1133-1137. 1993.
21. Frisina N, Pedulla M, Mento G, Lanuzza B. **Frequency domain of heart rate and blood pressure variability in essential hypertensive patients during sleep: differences between dippers and non-dippers.** Blood Press Monit 1996;1(5):425-31.
22. Furlan Real. **Modifications of Cardiac Autonomic Profile Associated With a Shift Schedule of Work.** Circulation 2000;102:1912-6.
23. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG et al. **Short Sleep Duration as a Risk Factor for Hypertension - Analyses of the First National Health and Nutrition Examination Survey.** Hypertension 2006;47:833-9.
24. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. **Baroreflex Control of Sympathetic Nerve Activity in Essential and Secondary Hypertension.** Hypertension 1998;31:68-72.
25. Grote L. **Exploring the Link between OSA and Hypertension.** Sleep Review 2002;Sept. 2002:1-9.
26. Grote L. **Zirkadiane Einflüsse auf die Kreislaufregulation.** Internist 2004;45:994-1005.
27. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. **Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension .** Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1875-82.

28. Herold. **Innere Medizin - eine vorlesungsorientierte Darstellung**. 2004. p. 283-4.
29. Hick C. **Physiologie, Blutdruckregulation**. Urban-Fischer; 2000. p. 92-4.
30. Hla M, Young T, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dembsy J. **Sleep apnea and hypertension**. Arch Intern Med 1994;120:382-8.
31. Hojo, Y., Noma, S., Ohki, T., Nakajima, H., and Satoh, Y. **Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers**. J Hum Hypertens 11 (10), 665-671. 1997.
32. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin GB. **Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man**. Brain 1991;114:1281-95.
33. Imai Y, Abe K, Munakata M. **Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions**. J Hypertens 1990;8:S125-S132.
34. Jiva TM. **Hypertension and OSA**. Sleep Review 2001.
35. Kaplan NM. **Morning Surge in Blood Pressure**. Circulation 2003;107:1347.
36. Karow T, Lang-Roth R. **Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie**. Köln: Vorlesungsorientierte Darstellung; 2003.
37. Kato M, Philips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K. **Effects of Sleep Deprivation on Neural Circulatory Control**. Hypertension 2000;35:1173-5.
38. Kerkhof GA, Van Dongen PA, Bobbert AC. **Absence of Endogenous Circadian Rhythmicity in Blood Pressure?** Am J Hypertens 1998;11:373-7.
39. Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, May PJ, Cunningham T. **Recent insights into the interaction between the baroreflex and the kidneys in hypertension**. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005;288:828-36.
40. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. **Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension**. Hypertens 2004;43:306-11.
41. Lombardi F, Parati G. **An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects**. Cardiovasc Res 2000;45:200-11.
42. Lusardi P, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G, Fogari R. **Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects**. Am J Hypertens 1996;9(5):503-5.
43. Lusardi P, Zoppi A, Preti P, Pesce RM, Piazza E, Fogari R. **Effects of Insufficient Sleep on Blood Pressure in Hypertensive Patients**. Hypertens 1999;12:63-8.

44. Mancia G. **Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep.** N Engl.J Med. 1993;328:347-9.
45. Middlekauf HR, Sontz EM. **Morning sympathetic nerve activity is not increased in humans.** Circulation 1995;91:2549-55.
46. Millman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf AR, Levinson PD. **Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factor.** Chest 1991;99:861-6.
47. Morgan TO. **Is non-dipping status a predictor of cardiac morbidity?** Journal of Hypertension 2002;20:1469-71.
48. Motta J, Guilleminault C, Schroeder JS, Dement WC. **Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-induced apnea.** Ann Intern.Med 1978;89:454-8.
49. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH. **Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death.** Circulation 1987;75:131-8.
50. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C et al. **Circadian variation in the onset of acute myocardial infarction.** N Engl.J Med. 1985;313:1315-22.
51. Narkiewicz K, Borne PJH, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. **Contribution of Tonic Chemoreflex Activation to Sympathetic Activity and Blood Pressure in Patients with obstructive sleep apnea.** Circulation 1998;98:1071-7.
52. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Born PJH, Dyken ME, Somers VK. **Altered Cardiovascular Variability in Obstructive Sleep Apnea.** Circulation 1998;98:1071-7.
53. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. **Influence of movement arousal on circadian rhythm of blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome.** Journal of Hypertension 2000;18:539-44.
54. Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y. **Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique.** SLEEP 2003;26:986-9.
55. Osborn JW, Jacob F, Gunzmann P. **A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond the arterial baroreceptor reflex.** Am J Physiol 2005;288:R846-R855.
56. Phillips BG, Somers VK. **Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea.** Respiration Physiology 2000;119:181-7.



57. Ragot S, Herpin D, Siche JP, Ingrand P, Mallio JM. **Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences?** J Hypertens 1999;17(12Pt2):1805-11.
58. Rechtschaffen A, Kales A. **A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects.** Washington D.C.: Government Printing Office; 1968.
59. Rogers, Naomi L, Dorrian J, Dinges DF. **Sleep, Waking and Neurobehavioural Performance.** Albertson, NY: Frontiers in Bioscience 2003:1056-67.
60. Scheer FA, Kalsbeek A, Buijs RM. **Cardiovascular control by the suprachiasmatic nucleus: neural and neuroendocrine mechanisms in human and rat.** Biol Chem. 2003;384:697-709.
61. Schmidt RF, Thews G, Lang F. **Physiologie des Menschen.** Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2000.
62. Siegel JM. **The REM Sleep-Memory Consolidation Hypothesis.** Science 2001;294:1058-63.
63. Silbernagel S, Despopoulos A. **Taschenatlas der Physiologie.** Georg Thieme Verlag Stuttgart; 1994.
64. Silva AP, Moreira C, Bicho M. **Nocturnal sleep quality and circadian blood pressure variation.** Rev Port Cardiol. 2000;19:1007-12.
65. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. **Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: Baroreflex sensitivity in man asleep and awake.** Circ Res. 1969;24:109-21.
66. Somers VK, Dyken ME, Mark AL. **Sympathetic-Nerve Activity during Sleep in Normal Subjects.** N Engl.J Med. 1993;328:303-7.
67. Spiegel K, Leproult R, Cauter EV. **Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function.** Lancet 1999;354:1435-9.
68. Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. **Baroreflex Regulation of Heart Rate and Sympathetic Vasomotor Tone in Women and Men.** Hypertension 2005;45:1159-64.
69. Thrasher TN. **Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002;282:1044-53.
70. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. **Effects of Insufficient Sleep on Blood Pressure Monitored by a New Multibiomedical Recorder.** Hypertension 1996;27:1318-24.
71. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Williams GH et al. **Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of**

- myocardial infarction and sudden cardiac death.** N Engl.J Med. 1987;316:1514-8.
72. Vallbo AB, Hagbarth K-E, Torebjörk HE, Wallin BG. **Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerves.** Physiol Rev 1979;59:919-57.
73. van de Born PJH, Nguyen H, Biston P. **Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men.** Am J Physiol 1994;266(35):H548-H554.
74. Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. **Heart Rate Variability During Specific Sleep Stages.** Circulation 1995;91:1918-22.
75. Veerman DP, Imholz BPM, Wieling W, Wesseling KH, van Montfrans GA. **Circadian Profile of Systemic Hemodynamics.** Hypertension 1995;26:55-9.
76. Wallin BG, Elam M. **Microneurography and Autonomic Dysfunction.** In: P.A.Low, editor. Clinical Autonomic Disorders. Evaluation and Management. Rochester: 1993. p. 243-52.
77. Zimmer DE. **Wie man in Deutschland schläft und träumt.** DIE ZEIT 2004;11/04:40-1.

## **7. Danksagung**

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Christoph Dodt und Herrn Dr. med. Friedhelm Sayk. Neben ihrer ärztlichen Vorbildfunktion wurde mir durch ihre gewissenhafte Betreuung dieser wissenschaftlichen Arbeit ein wertvoller und prägender Teil meiner Ausbildung geschenkt.

Weiterer Dank gebührt meiner Familie, meiner Mitdotorandin C. Teckentrup und helfenden Freunden, namentlich erwähnt J. Glodde und A. Wöhrmann.

**8. Lebenslauf****Persönliche Daten**

Name	Christoph Becker
Geboren	07. Juni 1979 in Bünde
Adresse	Minden-Weseler-Weg 55 32130 Enger
Familienstand	ledig
Konfession	evangelisch

**Schulbildung**

1985 - 1989	Grundschule Belke-Steinbeck/Besenkamp, Enger
1989 - 1998	Widukind-Gymnasium-Enger
Juni 1998	Abitur am Widukind-Gymnasium-Enger

**Zivildienst**

August 98 – September 99	Feuerwehr der Stadt Bünde Ausbildung zum Rettungssanitäter in Bielefeld
--------------------------	--

**Studium**

Oktober 1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin, Medizinische Universität zu Lübeck
September 2001	Ärztliche Vorprüfung, Lübeck
September 2002	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Lübeck
März 2005	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Lübeck
Mai 2006	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Lübeck

**Famulaturen und Praktika**

September 1999	Praktikum, Kinderklinik Herford
Februar 02 – März 02	Innere Medizin, Lukaskrankenhaus Bünde
August 03 – September 03	Orthopaedics and Fracture Clinic, Royal Cornwall Hospitals Trust, Truro, England
Februar 04 – März 04	Chirurgie, Lukaskrankenhaus Bünde
September 04	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

**Praktisches Jahr**

April 05 – August 05	Chirurgie, Kantonsspital Chur, Schweiz
August 05 – Oktober 05	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Oktober 05 – März 06	Innere Medizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

**Assistenzarzt:**

Seit Juli 2006	Innere Medizin, Lukaskrankenhaus Bünde
----------------	--

Enger, 06.01.2007

## 8.1 Veröffentlichungen

1. „To dip or not to dip” - Pharmakogenes Non-Dipping führt bei gesunden Probanden zu einem erniedrigten Blutdruck am Folgetag.

Becker C., Sayk F., Teckentrup C., Dodt C.

Abstract, 30. Wissenschaftlicher Kongress Hypertonie 2006, 22.-24.11.2006 München  
(Poster auf Seite 57)

2. To dip or not to dip - On the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans

Sayk F., Becker C., Teckentrup C., Dodt C.

Zur Veröffentlichung angenommen bei HYPERTENSION  
(MS ID#: HYPERTENSION/2006/084343)

8.2 Poster



„To dip or not to dip“ – Pharmakogenes Non-Dipping führt bei gesunden Probanden zu einem anhaltend erniedrigten Blutdruck am Folgetag.



C. Becker, F. Sayk, C. Teckentrup, C. Dodt

Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

**Einleitung:**

Die Bedeutung des physiologischen nächtlichen Blutdruck-Dippings für die Blutdruckregulation am Tage ist unklar. Nächtliches Dipping ist charakterisiert durch verminderte sympathische Nervenaktivität zum Muskelgefäßbett. Unklar ist, ob diese Minderung der efferenten Baroreflexaktivität passive Folge körperlicher Inaktivität ist oder durch schlafinhärente Mechanismen aktiv induziert wird. Aktive Mechanismen würden während experimentell-pharmakogenem Non-Dipping gegenregulatorisch wirken, passive Mechanismen hingegen zur Adaptation des Baroreflexes mit Blutdruckerhöhung am Folgetag führen.

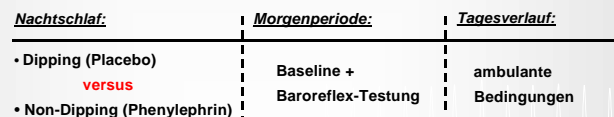
**Methoden:**

In einer placebokontrollierten Fall-Kontrollstudie wurde der nächtlichen Blutdruck während des polysomnographisch kontrollierten Schlafens bei 12 gesunden Probanden durch kontinuierliche Infusion eines peripheren  $\alpha_1$ -Agonisten (Phenylephrine) auf Tagesniveau angehoben. Zur Evaluation von morgentlichem Baroreflex-Setpoint und -Sensitivität wurden Blutdruck, Herzfrequenz und muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) mikroneurographisch in Ruhe und während Baroreflex-Manipulation gemessen und der ambulante Blutdruck im Tagesverlauf ermittelt.



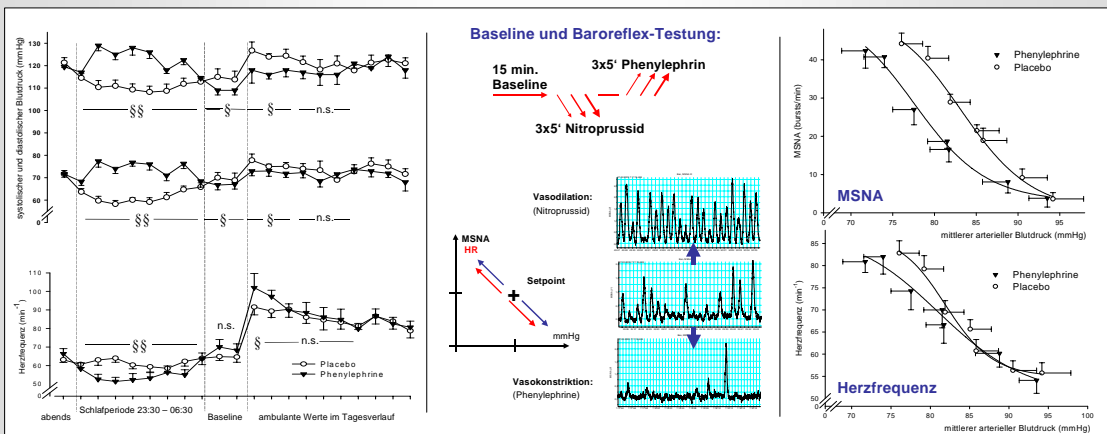
(Mikroneurographie N. peroneus)

**Versuchsablauf:**



**Ergebnisse:**

Pharmakogenes Non-Dipping führte gegenüber Dipping (Placebo) zu niedrigeren morgentlichen Blutdruckwerten (arterieller Mitteldruck:  $81.2 \pm 2.4$  vs.  $85.9 \pm 2.8$  mmHg;  $p < 0.005$ ). Dieser Unterschied blieb auch unter ambulanten Bedingungen über weitere drei Stunden signifikant. Herzfrequenz ( $71.0 \pm 3.7$  vs.  $66.1 \pm 2.4$   $\text{min}^{-1}$ ), MSNA ( $18.7 \pm 1.8$  vs.  $21.8 \pm 1.6$  bursts/min) noch die periphere  $\alpha_1$ -Rezeptorsensitivität (s. u.) waren hierbei reduziert. Dies zeigt, dass der Setpoint für die vaskuläre Baroreflexregulation bei unveränderter Sensitivität auf ein niedrigeres Blutdruckniveau verschoben war.



**Schlussfolgerung:**

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass das physiologische nächtliche Blutdruck-Dipping durch aktive, endogene Mechanismen induziert wird. Eine pharmakogene Verhinderung dieses Dipping induziert gegenregulatorische, dem peripheren Baroreflexbogen übergeordnete Mechanismen mit nachhaltiger Auswirkung bis weit in den Folgetag. Dies unterstreicht die Bedeutung des nächtlichen Dippings für die Blutdruckregulation am Folgetag und den protektiven Effekt gesunden Schlafes hinsichtlich der Pathogenese der arteriellen Hypertonie.

