

Diplomarbeit

Orthostatic Tolerance Across Seasons

eingereicht von

Bernhard Zirm

Geb.Dat.: 15.09.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Physiologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Hinghofer-Szalkay, Helmut

Dr.med. Goswami, Nandu

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Ich bedanke mich an dieser Stelle bei meinen Betreuern Prof. Dr. Helmut Hinghofer-Szalkay sowie Dr. med. Nandu Goswami für ihre maßgebliche Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Ohne ihre Hilfsbereitschaft und ständige Verfügbarkeit wäre es mir nicht möglich gewesen, die Diplomarbeit so rasch und komplikationslos zu erstellen. Desweiteren möchte ich auch Prof. Mag. Dr. rer. nat. Andreas Rössler meinen Dank für die Zurverfügungstellung der Daten aussprechen.

Darüberhinaus gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern sowie meiner Schwester, die mir im Laufe des Studiums der Humanmedizin immer den Rücken freigehalten haben und mir mit ihrer Liebe und Fürsorge auch in kritischen Zeiten zur Seite gestanden sind.

Zusammenfassung

Die vorliegende Diplomarbeit dient zur Beantwortung der Frage, ob die orthostatische Toleranz einer jahreszeitlichen Abhängigkeit unterliegt. Zu diesem Zweck wurden Daten der letzten Jahre von insgesamt 54 gesunden Versuchspersonen vor und nach Kreislaufbelastung mit 70° HUT (head up tilt) und LBNP (lower body negative pressure) steigender Intensität herangezogen und nach Zuteilung zu einer der beiden Studiengruppen Season 1 (März-September) oder Season 2 (Oktober-Februar) miteinander verglichen. Bestimmt wurden in erster Linie die „standing time“ (ST) als Maß für die orthostatische Toleranz sowie die basalen und präsynkopalen Spiegel kreislaurelevanter Hormone.

Die ST betrug in Season 1 10,4 +/- 4,1 Minuten, in Season 2 11,4 +/- 5,0 Minuten ($p=0.52$). Weiters ergaben sich im Vergleich der basalen Hormonspiegel von Season 1 vs. Season 2 für Vasopressin (AVP) 1,08 +/- 1,03 pg/ml vs. 5,63 +/- 5,31 pg/ml ($p<0,01$), für Noradrenalin (NE) 147 +/- 46 pg/ml vs. 302 +/- 152 pg/ml ($p=0,004$), für Adrenalin (Epi) 15,4 +/- 11,8 pg/ml vs. 50,4 +/- 58,0 pg/ml ($p=0,031$), für Aldosteron (Aldo) 72,1 +/- 49,4 pg/ml vs. 77,7 +/- 39,5 pg/ml ($p=0,465$), für die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) 0,68 +/- 0,32 vs. 0,87 +/- 0,46 ($p=0,27$) und für Adrenocorticotropin (ACTH) 22,5 +/- 7,0 pg/ml vs. 22,2 +/- 6,3 pg/ml ($p=0,98$). Bei Erreichen der Präsynkope wurden folgende Anstiege der Hormonkonzentrationen beobachtet (Season 1 vs. Season 2, relativ zum jeweiligen Liegebasiswert): für AVP 32 +/- 49-fach vs. 10,9 +/- 17,8-fach ($p=0,012$), für NE 5,6 +/- 1,3-fach vs. 2,0 +/- 2,1 ($p=0,003$), für Epi 2,5 +/- 2,5-fach vs. 5,3 +/- 10-fach ($p=0,65$), für Aldo 0,6 +/- 0,6-fach vs. 0,4 +/- 0,6-fach ($p=0,023$), für die PRA 2 +/- 2-fach vs. 1,7 +/- 1,4-fach ($p=0,783$) und für ACTH 1,7 +/- 2,2-fach vs. 1 +/- 1,2-fach ($p=0,314$). Die ST war bei männlichen Probanden mit 11,0 +/- 4,7 Minuten fast doppelt so lang wie bei weiblichen mit 6,0 +/- 3,8 Minuten ($p=0,0009$).

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass die orthostatische Toleranz keiner saisonalen Abhängigkeit unterliegt.

Abstract

The following thesis wants to answer the question: Is there a seasonal variation of orthostatic tolerance or not. To answer this data from 54 healthy volunteers was collected over the last years and compared before and after the subjects were exposed to 70 degrees HUT (head-up-tilt) and LBNP (lower body negative pressure) of increasing intensity. The volunteers were either put into group season 1 (March-September) or season 2 (October-February) depending on when the experiments were conducted.

We measured "standing time" (ST) as a quantity of orthostatic tolerance as well as basal (supine) and presyncopal levels of hormones influencing circulation.

For ST we measured 10,4 +/- 4,1 minutes in season 1 and 11,4 +/- 5,0 minutes in season 2 (p=0,52). The comparison of basal hormone-levels of season 1 vs. season 2 was 1,08 +/- 1,03 pg/ml vs. 5,63 +/- 5,31 pg/ml (p<0,01) for vasopressin (AVP), 147 +/- 46 pg/ml vs. 302,8 +/- 152,0 pg/ml (p=0,004) for norepinephrine (NE), 15,4 +/- 11,8 pg/ml vs. 50,4 +/- 58,0 pg/ml (p=0,0307) for epinephrine (Epi), 72,1 +/- 49,4 pg/ml vs. 77,7 +/- 39,5 pg/ml (p=0,47) for aldosterone (Aldo), 0,68 +/- 0,32 vs. 0,87 +/- 0,46 (p=0,27) for plasma-renin-activity (PRA) and 22,5 +/- 7,0 pg/ml vs. 22,2 +/- 6,3 pg/ml (p=0,98) for adrenocorticotrop hormone (ACTH). The increase of hormonal concentrations due to HUT and LBNP until presyncope occurred for season 1 vs. season 2 in relative change was: 32 +/- 49-fold vs. 10,9 +/- 17,8-fold (p=0,012) for AVP, 5,6 +/- 1,3-fold vs. 2 +/- 2,1-fold (p=0,003) for NE, 2,5 +/- 2,5-fold vs. 5,3 +/- 10-fold (p=0,65) for Epi, 0,6 +/- 0,6-fold vs. 0,4 +/- 0,6-fold (p=0,023) for Aldo, 2 +/- 2-fold vs. 1,7 +/- 1,4-fold (p=0,782) for PRA and 1,7 +/- 2,2-fold vs. 1 +/- 1,2-fold (p=0,314) for ACTH. In addition the orthostatic tolerance of males was about twice as high compared to those of females (11,0 +/- 4,7 minutes vs. 6,0 +/- 3,8 minutes; p=0,0009). In summary, we observed that orthostatic tolerance does not depend on seasonal influence.

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen	3
1.1.1 Physiologische Grundlagen	3
1.1.2 Orthostatische Toleranz und Jahreszeit	12
2 Material und Methoden	18
2.1 Studienteilnehmer	19
2.2 Studienprotokoll	20
2.3 Blutabnahmen	24
2.4 Hormonelle Messungen	24
2.5 Datenauswahl, -analyse und statistische Auswertung	25
3 Ergebnisse – Resultate	26
3.1 Orthostatische Toleranz	28
3.2 Basale Hormonspiegel	29
3.2.1 Vasopressin (AVP)	30
3.2.2 Katecholamine	31
3.2.3 Aldosteron	32
3.2.4 Plasma-Renin-Aktivität	34
3.2.5 ACTH	35
3.3 Endokrine Antwort auf orthostatischen Stress	36
3.3.1 AVP	36
3.3.2 Katecholamine	37
3.3.3 Aldosteron	39
3.3.4 Plasma-Renin-Aktivität	40
3.3.5 ACTH	41

3.4	Unterschiede der orthostatischen Toleranz zwischen Frauen und Männern	42
4	Diskussion	43
4.1	Orthostatische Toleranz	43
4.2	Endokrinum und Jahreszeiten	44
4.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede der orthostatischen Toleranz.....	47
4.4	Zusammenschau der Ergebnisse.....	47
5	Literaturverzeichnis	49

Glossar und Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropin
AHST	Automated Human Multi-Stimulation Test Device
Aldo	Aldosteron
AVP	Vasopressin
Epi	Adrenalin
HUT	Head-up-tilt
HZV	Herzzeitvolumen
LBNP	lower body negative pressure
NE	Noradrenalin
PRA	Plasma-Renin-Aktivität
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SV	Schlagvolumen
TPR	Totaler Peripherer Widerstand

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Mittlere arterielle und venöse Drücke beim ruhig stehenden Menschen ^{2b} ...	Seite 4
Abb.2 Rückkopplungsschleife Niere, Nebenniere und Kreislauf	Seite 8
Abb. 3 Automated Human Multi-Stimulation Test Device.....	Seite 20
Abb. 4 Proband im AHST.....	Seite 22
Abb. 5 Experimenteller Zeitplan.....	Seite 23
Abb. 6 durchschnittliche Standzeiten der Probanden in Season 1 und Season 2...	Seite 28
Abb. 7 Jahreszeitlicher Rhythmus der orthostatischen Toleranz.....	Seite 29
Abb. 8 basale AVP-Spiegel in Season 1 und Season 2.....	Seite 30
Abb. 9 Saisonaler Rhythmus von Vasopressin.....	Seite 31
Abb. 10 basale NE-Spiegel in Season 1 und Season 2.....	Seite 32
Abb. 11 basale Epi-Spiegel in Season 1 und Season 2.....	Seite 32
Abb. 12 basale Aldo-Spiegel in Season 1 und Season 2.....	Seite 33
Abb. 13 Saisonaler Rhythmus von Aldosteron.....	Seite 33
Abb. 14 basale PRA-Werte in Season 1 und Season 2.....	Seite 34
Abb. 15 Saisonaler Rhythmus der PRA.....	Seite 34
Abb. 16 basale ACTH-Spiegel in Season 1 und Season 2.....	Seite 35
Abb. 17 Saisonaler Rhythmus von ACTH.....	Seite 35
Abb. 18 relative und absolute Konzentrationsänderungen von AVP	Seite 36
Abb. 19 relative und absolute Konzentrationsänderungen von NE.....	Seite 37
Abb. 20 relative und absolute Konzentrationsänderungen von Epi	Seite 38
Abb. 21 relative und absolute Konzentrationsänderungen von Aldo.....	Seite 38
Abb. 22 relativer und absoluter Anstieg der PRA.....	Seite 39
Abb. 23 relative und absolute Konzentrationsänderungen von ACTH.....	Seite 40
Abb. 24 durchschnittliche standing times männlicher und weiblicher Probanden....	Seite 40

Tabellenverzeichnis

Tab.1 Zuteilung und Anzahl männlicher Probanden in den Studiengruppen.....	Seite 27
Tab. 2 standing time und Jahreszeiten.....	Seite 29

1 Einleitung¹

Der Begriff „Orthostase“ kommt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Wörtern „orthos“ (zu Deutsch „recht“, „richtig“) und „stare“ („stehen“) zusammen.² In den medizinischen Wissenschaften versteht man darunter die Haltung des Körpers in aufrechter Position. Es handelt sich hierbei um eine häufig auftretende Belastungssituation für den menschlichen Organismus, insbesondere für das Kreislaufsystem und dessen Regulationsmechanismen.

Die Besonderheit des aufrechten Standes auf festem Untergrund liegt aus hydrostatischer Sicht in der Tatsache, dass die auf den Körper gerichtete Gravitationskraft durch eine entgegen gesetzte Kraft egalisiert wird. Dies führt, im Gegensatz zum freien Fall in aufrechter Körperposition, zu einer Blutumverteilung in die unteren Extremitäten.

Der menschliche Körper ist in dieser Situation einer Belastung ausgesetzt, die es durch unterschiedliche Anpassungsmechanismen zu bewältigen gilt. Hierbei stellen in erster Linie die Sicherstellung der Perfusion der Körperorgane und die Stabilisierung des Blutdrucks die Hauptaufgaben dar. Diese Kompensationsmechanismen werden als „Orthostase-Reaktion“ bezeichnet und betreffen vor allem das Vegetative Nervensystem und Mechanismen zur Erhöhung des venösen Rückstroms. Hierbei nimmt insbesondere die Muskelpumpe eine besondere Stellung ein, auch Atmungspumpe und der sogenannte Ventilebenenmechanismus des Herzens dürften einen Einfluss auf den Rückstrom haben, obwohl der Nettoeffekt dieser Mechanismen nicht besonders groß sein dürfte. Als dritte wesentliche Säule darf die Ausschüttung verschiedener blutdruckregulierender Hormone angesehen werden.³ Wirft man einen Blick in aktuelle Lehrbücher der Physiologie, so wird die zuletzt genannte endokrine Beeinflussung des Blutdrucks eher als ein langfristig modulierender Faktor, als ein kurzfristiger Kompensationsmechanismus auf orthostatische Belastung angesehen. Studien haben jedoch ergeben, dass es während orthostatischer Belastung zu teils intensiven Veränderungen der Konzentrationen diverser Hormone kommt.^{3,4,15,16,17,18,22} Betroffen sind Vasopressin (AVP), Noradrenalin (NE), Adrenalin (Epi), Adrenocorticotropin (ACTH), Aldosteron (Aldo), Renin, etc..

All diese Hormone haben in ihrer physiologischen Wirkung einen bedeutenden Einfluss auf Gefäßwiderstand, Herzfrequenz und/oder Wasserhaushalt und damit auf Parameter wie peripherer Gefäßwiderstand und Herzminutenvolumen, die letztendlich den Blutdruck bestimmen.

Die Beobachtung, dass der Organismus mit einer Erhöhung diverser Hormonkonzentrationen auf orthostatischen Stress im Sinne einer Kompensation reagiert, legt auch nahe, dass zwischen den Hormonkonzentrationen vor bzw. deren Änderung während orthostatischer Belastung und der Widerstandsfähigkeit gegenüber orthostatischem Stress, also der „orthostatischen Toleranz“, ein Zusammenhang besteht.

Interindividuelle Unterschiede dieser orthostatischen Toleranz sind von mehreren Faktoren abhängig und erklären die unterschiedliche Anpassungsfähigkeit einzelner Personen. Im Falle einer orthostatischen Intoleranz, also eines mangelnden Adaptationsmechanismus des Kreislaufs, können orthostatische Hypotonie und Symptome wie Schwindel, Schwitzen, Schwarzwerden vor Augen, Ohrensausen und Kopfschmerzen bis hin zur Synkope mit Bewusstlosigkeit die Folge sein. Die Prävalenz solcher orthostatischer Dysregulationen in der Bevölkerung beträgt 10-15%.⁵

Je nach Anpassungsfähigkeit des Kreislaufs können also verschiedene Personen unter identischer Belastung eine unterschiedliche orthostatische Toleranz aufweisen.

Aus mehreren Studien ist bekannt, dass die Konzentrationen einiger Hormone, die mit der orthostatischen Toleranz potentiell in Zusammenhang stehen, einer jahreszeitlichen Abhängigkeit unterliegen.^{6,7,8,32,33,34,35} Vasopressin stellt hier ein

besonders gut beforschtes Hormon dar. Desweiteren ist ein Zusammenhang zwischen erhöhter Venencompliance (und dadurch erniedrigtem venösem Rückfluss in aufrechter Körperposition) und der Umgebungstemperatur bekannt.⁹

Diese Überlegungen haben uns zur Frage geführt, ob, beziehungsweise in welchem Ausmaß die orthostatische Toleranz einer jahreszeitlichen Abhängigkeit unterliegt und ob ein solcher Unterschied auf jahreszeitlich veränderliche Einflüsse) zurückführbar ist. Die Beantwortung dieser Frage ist zentrales Thema der vorliegenden Diplomarbeit.

1.1 Grundlagen

Im Folgenden werden die für die Beantwortung der formulierten Fragen relevanten physiologischen Grundlagen beschrieben und ein Einblick in die aktuelle Literatur gegeben.

1.1.1 Physiologische Grundlagen

1.1.1.1 Kreislauf in Orthostase

Um die Hauptaufgaben des Kreislaufs, wie etwa die Versorgung von Körperzellen mit ausreichend Sauerstoff und Nährstoffen, den Abtransport von Abfallprodukten des Stoffwechsels, die Vermittlung der chemischen Kommunikation über Hormone und die Temperaturregulation, vollbringen zu können, bedarf es einer adäquaten Zirkulation von Blut durch das Röhrensystem Kreislauf. Die für diese Zirkulation zwischen arteriellem und venösem System treibende Größe ist die arteriell-venöse Druckdifferenz, also die Druckdifferenz zwischen Aorta und rechtem Vorhof. Diese wird in Anlehnung an das Ohm'sche Gesetz von den Faktoren Herzzeitvolumen (=Herzfrequenz x Schlagvolumen) und Totalem Peripheren Widerstand (TPR) bestimmt. Im Normalfall beträgt die Druckdifferenz zwischen Hoch- und Niederdrucksystem in etwa 100 mmHg (ca. 13 kPa).

Beim Wechsel der Körperlage von einer liegenden in eine aufrechte Position treten zusätzlich zum hydrodynamischen Druck durch die Blutumverteilung nach caudal hydrostatische Drücke auf. Diese Drücke erreichen im Stehen ihre größten Werte und sind im Liegen gering. Die Veränderungen der Druckwerte sind jedoch nicht an jedem Punkt des Gefäßsystems gleich, sondern von der vertikalen Position, also der Höhe, abhängig. Jener Ort im System, in dem sich der Druck durch Wechsel zwischen zwei definierten Körperlagen nicht verändert, wird als der betreffende hydrostatische Indifferenzpunkt bezeichnet. Für den Wechsel von liegender zu stehender Position liegt dieser Punkt für das Venensystem des Menschen einige Zentimeter unterhalb des Zwerchfells. Das in der Literatur nach wie vor beschriebene Konzept der hydrostatischen Indifferenzebene kann nicht als gültiges Erklärungsmodell angesehen werden, da sich in Abhängigkeit der Freiheitsgrade einer Bewegung jeweils nur ein hydrostatischer Indifferenzpunkt (bei dreidimensionaler Bewegung) beziehungsweise bei einer Rotation in der Ebene eine hydrostatische Indifferenzachse ergeben¹¹. Beim Wechsel in aufrechte Körperlage steigt in Gefäßen unterhalb des hydrostatischen Indifferenzpunktes der

Blutdruck an, darüber fällt er dementsprechend ab. Abbildung 1 zeigt mittlere arterielle und venöse Drücke beim ruhig stehenden Menschen.

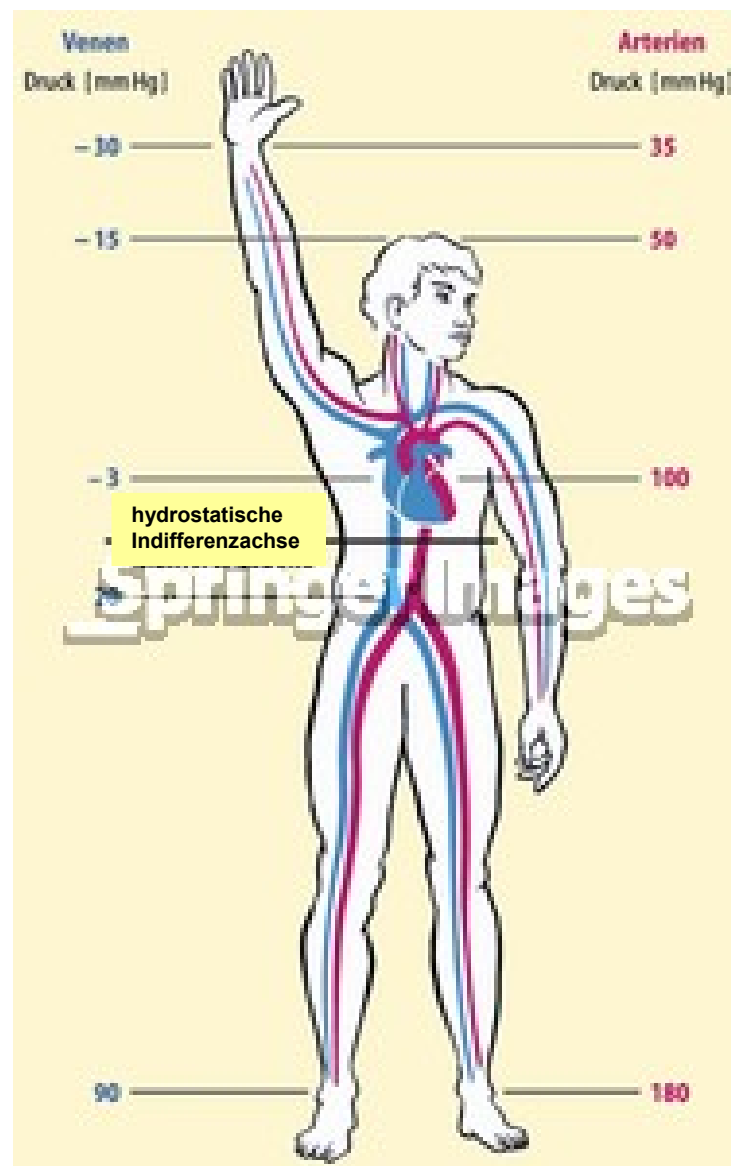


Abb. 1 Mittlere arterielle und venöse Drücke beim ruhig stehenden Menschen^{2b}

Die nach kaudal immer größer werdenden Drücke sind von der Höhe der darüber liegenden Flüssigkeitssäule abhängig und erreichen auf Höhe der Füße Werte um 90 mmHg (venös) bis 180 mmHg (arteriell).¹⁰ Da es sich bei unseren Gefäßen nicht um starre Rohre, sondern, vor allem durch elastische Fasern der Gefäßwand bedingt, um dehnbare Hohlkörper handelt, kommt es insbesondere in den Venen, geringfügig jedoch auch in den Arterien, zu einer Erweiterung des Gefäßdurchmessers. Die dadurch bedingte Volumenschiebung in dehnbare Gefäße der Peripherie führt zu einem Pooling von Blut in den unteren Extremitäten. So werden beim Wechsel vom horizontalen Liegen zum aufrechten

Stehen in etwa 400 – 600 ml Blutvolumen in den Kapazitätsgefäßen der Beine zusätzlich gespeichert. Dementsprechend wird auch das intrathorakale Blutvolumen um einen ähnlichen Betrag reduziert, wobei vor allem Gefäße der Lungenstrombahn wegen ihrer besonders hohen Compliance Volumen entspeichern.

1.1.1.2 Orthostase-Reaktion

Das vermehrt in den Beinen gespeicherte Blut fehlt zumindest vorübergehend zur ausreichenden Füllung des Herzens. Die wirkenden Gravitationskräfte führen also durch die Volumenverlagerung nach distal zu einer Verringerung des venösen Rückstroms. Folge sind ein reduzierter zentraler Venendruck sowie kardialer Füllungsdruck und weiter eine über den Frank-Starling-Mechanismus bedingte Abnahme des Schlagvolumens und schließlich des systolischen Blutdrucks. Ohne eine adäquate Anpassung an diese neue Belastungssituation wäre mit einer Verminderung der zerebralen Perfusion und unangenehmen Folgen bis hin zur Bewusstlosigkeit und Kollaps zu rechnen. Um beschriebene Konsequenzen umgehen zu können, verfügt der Körper über unterschiedliche Adaptationsmechanismen. Ziel dieser ist eine möglichst rasche Anpassung an die neue Situation mit Stabilisierung des Blutdrucks zur Sicherstellung einer ausreichenden Perfusion.

Ein möglicher Angriffspunkt stellt die Erhöhung/Stabilisierung des venösen Rückstroms zum Herzen dar. Als bedeutendster Mechanismus ist dabei wohl die Muskelpumpe anzusehen. Dieses Phänomen beruht auf der Tatsache, dass absolut ruhiges Stehen äußerst unnatürlich ist und wir im Stehen ständig unbewusst von einem Bein auf das andere treten. Das Kontrahieren der Beinmuskeln führt zum Zusammenpressen der Beinvenen und damit zur Förderung des Rückstroms in Richtung Herz. Hierbei spielt auch die Ventilwirkung der Venenklappen, die die Blutsäule in mehrere Segmente unterteilen und einen Reflux des Blutes nach caudal verhindern, eine nicht unbedeutende Rolle. Neben der Muskelpumpe beeinflusst auch die Atemtätigkeit den venösen Rückstrom. So wird während der Inspiration durch einen zunehmend negativ werdenden Druck im Thorax der transmurale Druck der intrathorakalen Gefäße mit inklusive rechtem Atrium und Herzkammer gesteigert, was zur Dilatation und schließlich einem

gesteigerten Bluteinstrom von abdominellen in intrathorakale Venen führt. Außerdem nimmt während der Inspiration der intraabdominelle Druck zu, was ebenfalls zu einem Weiterpressen von Blut in den Thorax führt. Diese Phänomene werden mit dem Begriff der „Atmungspumpe“ zusammengefasst. Desweiteren wird der venöse Rückstrom durch den Ventilebenenmechanismus des Herzens gefördert, indem die systolische Verschiebung der kardialen Ventilebene mit jedem Herzschlag eine Druckerniedrigung in den Hohlvenen und dem rechten Vorhof bedingt. Jedoch ist der Nettoeffekt der abdominothorakalen Saugpumpe beziehungsweise des Ventilebenenmechanismus wegen Reduktion der Vorlast während Expiration beziehungsweise während der Diastole nicht besonders hoch.

Einen sehr rasch einsetzenden Regulationsmechanismus stellt die gesteigerte sympathische Aktivität als Antwort auf den Lagewechsel dar. Bedingt durch die Verminderung des Schlagvolumens kommt es zu einem geringeren Druck in den herznahen Arterien. Dies führt auch zu einer geringeren Aktivierung der Baro- oder Pressorezeptoren im Aortenbogen und dem Karotissinus. Die Rezeptoren liegen als Nervenendigungen in der Tunica media und der Adventitia im Bereich des Aortenbogens und des Karotissinus und sorgen über aufsteigende inhibitorische Reize für einen dauerhaften hemmenden Einfluss auf die sympathische Aktivität. Bei einem Abfall des Schlagvolumens und damit des arteriellen Drucks, wie etwa unter orthostatischer Belastung, kommt es zu einer Disinhibition der Sympathikusaktivität, weil die Barorezeptoren nun weniger hemmende afferente Signale in Richtung Medulla oblongata entsenden. Entscheidend für diese Form der Kreislaufregulation ist auch die Position der beiden Pressorezeptorenfelder oberhalb des arteriellen und venösen hydrostatischen Indifferenzpunktes.¹¹ Dadurch kommt es auch unter Vernachlässigung des verminderten Schlagvolumens alleine aufgrund der positionsbedingten hydrostatischen Druckabnahme zur Gegenregulation. Neben den Pressorezeptoren haben auch Dehnungsrezeptoren des Niederdrucksystems einen ähnlichen Einfluss auf den Sympathikotonus. Sie befinden sich in den Wänden der herznahen Venen, der Pulmonalarterie, den Vorhöfen und auch den Ventrikeln. Ihre Aufgabe liegt in der Messung der Füllung der herznahen Venen und des Herzens, damit fungieren sie indirekt als Messfühler für die Größe des Blutvolumens. Durch die gesteigerte Erregung von A-Rezeptoren und die

erniedrigte Erregung von B-Rezeptoren kommt es ebenso zum erhöhten Sympathikotonus. Folge der gesteigerten sympathischen Aktivität sind eine Steigerung der Herzfrequenz sowie des totalen peripheren Widerstandes. Erstere nimmt dabei um durchschnittlich 25%, letzterer um ca. 40% zu. Die periphere Vasokonstriktion erfolgt hierbei vor allem in der Muskulatur und im Mesenterialkreislauf, aber auch in den Gefäßen der Haut. Durch diese Prozesse kann der arterielle Mitteldruck trotz Einwirken der Schwerkraft konstant gehalten werden, genau betrachtet steigt er nach einer initialen Depression sogar leicht an. Dabei bleibt der systolische Blutdruck relativ konstant, während der diastolische Druck um einige Prozentpunkte zu steigen tendiert. Die Erhöhung der Herzfrequenz dient dem Aufrechterhalten des Herzminutenvolumens, jedoch kann dieses aufgrund des diastolischen Druckerhöhungs und der daraus resultierenden gesteigerten Nachlast mit anhaltender Verringerung des Schlagvolumens nicht ganz konstant gehalten werden.

Als „dritte Säule“ zur Aufrechterhaltung von Blutdruck und Perfusion in Orthostase dient die endokrine Antwort. Zahlreiche verschiedene Hormone spielen mit ihrem Einfluss auf den Wasserhaushalt beziehungsweise auf den Gefäßwiderstand eine erhebliche Rolle in der Regulation des Kreislaufes. Ein Blick in aktuelle Lehrbücher der Physiologie macht deutlich, dass der Veränderung von hormonellen Konzentrationen in der kurzfristigen Adaptation auf spezielle Belastungen des Kreislaufs nur wenig Bedeutung zugeschrieben wird. Klassischerweise wurden Hormone eher als mittel- und längerfristige Regulationsmechanismen angesehen und mit orthostatischem Stress nicht in Verbindung gebracht.

Eines der wichtigsten hormonellen Systeme in Sachen Kreislaufregulation stellt mit Sicherheit das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) dar.

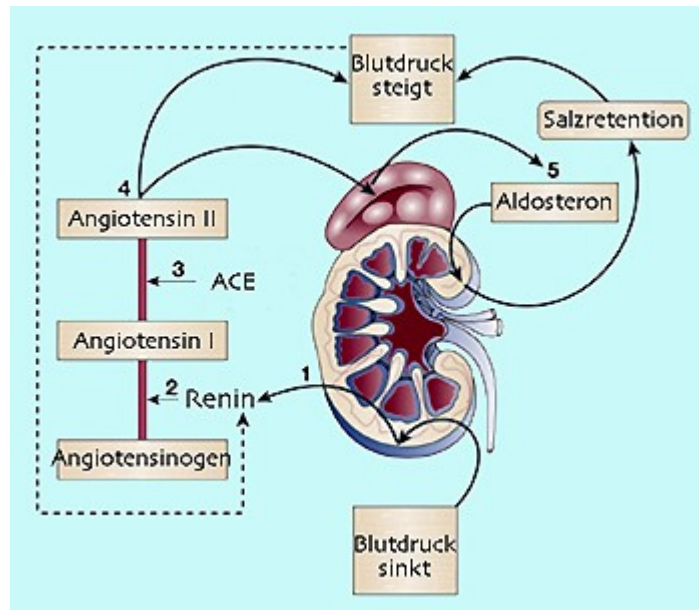


Abb.2 Rückkopplungsschleife Niere, Nebenniere und Kreislauf¹²

Renin wird in den Granulazellen des juxtaglomerulären Apparats der Niere gebildet. An sich handelt es sich bei Renin nicht um ein Hormon, sondern um ein Enzym, welches aus Angiotensinogen, das seinerseits aus der Leber stammt, Angiotensin I abspaltet. Das Angiotensin-Converting-Enzyme katalysiert in weiterer Folge die Reaktion von Angiotensin I zu Angiotensin II. Dieses wirkt einerseits vasokonstriktorisch (Erhöhung des TPR), und führt darüberhinaus zu einer Erhöhung der Aldosteronproduktion in der Nebennierenrinde. Aldosteron bewirkt eine Wasser- und Salzresorption in der Niere, was zur Erhöhung des Blutvolumens führt. Somit führt die gesteigerte Aktivität des RAAS durch zweierlei Mechanismen zur Stabilisierung/Erhöhung des Blutdrucks.

Neben dem RAAS ist auch Vasopressin (AVP) als wichtiges, kreislaufregulierendes Hormon anzusehen. Es wird im Hinterlappen der Hypophyse gespeichert und freigesetzt und gelangt über die Blutbahn zur Niere. Dort bindet das auch als Antidiuretische Hormon (=Adiuretin, ADH) bezeichnete Hormon an V_2 -Rezeptoren der Hauptzellen des Sammelrohrs und führt dort rasch zu einem Einbau von Wasserkanälen (Aquaporinen) in die luminale Zellmembran.^{13,14} So kann reichlich Wasser aus den Sammelrohren in den interstitiellen Raum des Nierenmarks abfließen. Darüberhinaus kann Vasopressin, wie aus dem Namen hervorgeht, bei höheren Blutspiegeln durch Bindung am

V₁-Rezeptor von Gefäßen zu einer Vasokonstriktion und damit Steigerung des Gefäßwiderstands führen.

Desweiteren sind auch Katecholamine wesentlich an der endokrinen Beeinflussung des Kreislaufs beteiligt. Adrenalin (Epi) und Noradrenalin (NE) als Neurotransmitter beziehungsweise Hormone des Nebennierenmarks entfalten durch unterschiedliche Rezeptorbindungen an α - oder β -Rezeptoren des Herzens bzw. der Gefäßmuskulatur kreislaurelevante Wirkungen. Die teilweise ähnlichen, teils aber auch antagonistischen Effekte von Epi und NE erklären sich aus der unterschiedlichen Rezeptoraffinität dieser Stoffe. So weist Noradrenalin eine höhere Bindungsaffinität zu β_1 -Rezeptoren, Adrenalin hingegen eine höhere Affinität zu α_2 und β_2 Rezeptoren auf. Im Bereich der glatten Gefäßmuskulatur führt ein erhöhter Sympathikotonus zu einer Freisetzung von NE aus postganglionären sympathischen Neuronen und Varikositäten. Durch α_1 -Rezeptorbindung wird eine Kontraktion der glatten Muskulatur und dadurch eine Vasokonstriktion bewirkt. Eine Abnahme des Sympathikotonus führt analog dazu zur Erschlaffung und Vasodilatation. Am Herz führt ein erhöhter sympathischer Grundtonus durch Katecholaminbindung am β_1 Adrenozeptor zu einer Steigerung der Inotropie und der Herzfrequenz und damit zur Erhöhung des Herzzeitvolumens. Adrenalin, als Hormon der Nebennierenrinde, unterstützt auf humoralem Wege die nervale Sympathikuswirkung, kann aber durch Bindung am β_2 -Rezeptor auch antagonistisch zu Noradrenalin wirken, indem es durch intrazelluläre cAMP-Steigerung und Calciumerniedrigung zur Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur und damit Vasodilatation führt.

Auch die Bedeutung der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde sei bei der hormonellen Kreislaufregulation erwähnt, als dass die Freisetzung von Adrenocorticotropin (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen neben einer erhöhten Produktion von Glukokortikoiden (v.a.Cortisol) aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde auch zu einer Steigerung der Bildung von Mineralkortikoiden (v.a. Aldosteron) aus der Zona glomerulosa führt und damit den Wasserhaushalt und Blutvolumen beeinflusst.

In den letzten Jahren konnte in zahlreichen Studien belegt werden, dass orthostatischer Stress, meist in Form von head up-tilt (HUT) und/oder lower body negative pressure (LBNP) appliziert, zu sehr rasch einsetzenden Konzentrationsänderungen von kreislaufregulierenden Hormonen führt. So

konnten schon um die Jahrtausendwende signifikante Plasmakonzentrationssteigerungen der Hormone Vasopressin¹⁵, Angiotensin II^{15,16}, Plasma Renin Aktivität^{15,16,17,18}, ACTH¹⁷, Adrenomedullin¹⁸, Adrenalin¹⁸, Noradrenalin¹⁸ und Aldosteron¹⁸, sowie ein Abfall von Atriale Natriuretischem Peptid¹⁷ nachgewiesen werden. Durch diese und weitere Studien konnte also die Bedeutung der hormonellen Kreislaufregulation betont und weiter beforscht werden. Hinghofer-Szalkay et. al.³ konnten die genannten hormonellen Veränderung nach HUT und LBNP mit Ausnahme von Adrenomedullin, welches keinen signifikanten Veränderungen unterlag, bestätigen und weiters die längerfristige hormonelle Regulation untersuchen. Hierzu wurden neben den basalen Hormonspiegeln vor Versuchsbeginn und den Konzentrationen zum Zeitpunkt präsynkopaler Symptome auch 20 Minuten nach dem Auftreten von Symptomen die Plasmakonzentrationen von Aldosteron, ACTH, AVP, Adrenomedullin und die PRA bestimmt. Interessanterweise stellte sich heraus, dass 20 Minuten nach dem Eintreten präsynkopaler Symptome die Konzentrationen von ACTH und Aldosteron weiter anstiegen, während die übrigen Werte zwar weiterhin deutlich über den Basalwerten, jedoch unter den Spiegeln zum Zeitpunkt der Symptomatik lagen.

Die orthostatische Toleranz einer Person ist also von vielerlei Faktoren abhängig. Mehrere Studien konnten zeigen, dass einige objektiv gesunde junge Menschen die durch HUT und/oder LBNP bedingten Volumensverschiebungen in die unteren Extremitäten weniger gut, andere hingegen ohne Probleme kompensieren können.^{15,16,17,19,20} Wie bereits ausreichend detailliert dargestellt kann die Ursache hierfür in kardiovaskulären (z.B.: Schlagvolumen, Herzminutenvolumen), neurovegetativen und endokrinen Faktoren liegen. Experimentelle Studien über die Bedingungsfaktoren der orthostatischen Toleranz haben bereits einige Erkenntnisse gebracht, jedoch liegen auch widersprüchliche Ergebnisse vor. Ludwig et al.²⁰ konnten zeigen, dass die Toleranz gegenüber LBNP bei größeren Menschen geringer ist als bei kleineren. Fu Q et al.¹⁹ machten ähnliche Erkenntnisse hinsichtlich Unterschieden zwischen Männern und Frauen, wobei sich zeigte, dass weibliche Versuchspersonen eher zu niedriger Toleranz neigen. Dies konnte durch weitere Studien belegt werden.⁵¹⁻⁵⁵ Levine et al.²¹ beobachteten schließlich weniger orthostatische Probleme bei untrainierten Personen als bei Ausdauersportlern. Gasiorowska A et al.²² fanden paradoxerweise bei Probanden

mit orthostatischer Intoleranz vor Anwendung von LBNP ein höheres basales Schlagvolumen (SV) und eine höhere Herzfrequenz als bei Personen mit hoher Toleranz, jedoch ergaben sich bereits basal signifikant niedrigere TPR-Werte. Desweiteren beobachteten sie bei Personen mit geringer orthostatischer Toleranz einen signifikant stärkeren Abfall des SV und des „cardiac output“ bereits bei geringer, jedoch nicht bei mittelstarker und starker LBNP-Belastung. Auch ein stärkerer Anstieg der Herzfrequenz wurde von ihnen bei Versuchspersonen mit geringerer Toleranz notiert. Die Korrelation zwischen erniedrigtem Gefäßwiderstand und geringer orthostatischer Toleranz wurde auch von Convertino et al.¹⁵ gefunden.

Als Ursachen des nicht ausreichenden Anstiegs des Gefäßwiderstandes werden in der Literatur eine inadäquate vaskuläre Antwort auf NE sowie eine unzureichende Ausschüttung anderer vasoaktiver Substanzen angenommen.²² Beispielsweise konnten Greenleaf et al.¹⁶ eine geringere basale PRA sowie einen verzögerten Anstieg der PRA und der Plasmakonzentration von Angiotensin II mit schlechter orthostatischer Toleranz in Verbindung bringen. Außerdem erwies sich bei Ihnen der Anstieg von AVP bei Probanden mit orthostatischer Intoleranz als stärker als bei symptomfreien Personen, signifikante Unterschiede im Anstieg der Katecholaminspiegel konnten jedoch nicht festgestellt werden. Ähnliche Resultate hinsichtlich PRA und Katecholaminspiegel konnten auch von Convertino et al.¹⁵ festgestellt werden, jedoch wurden in dieser Studie ein geringerer AVP-Anstieg in der Gruppe mit niedriger Toleranz beobachtet. Andererseits konnten in einer früheren Studie Harrison et al.⁴ einen höheren Anstieg von PRA und Adiuretin bei geringer orthostatischer Toleranz zeigen. Entgegen den Ergebnissen von Greenleaf et al. konnten Gasiorowska et al.²² keine niedrigen basalen PRA-Werte bei Personen mit mangelhafter Orthostase-Reaktion nachweisen, jedoch konnten signifikant höhere basale Adrenomedullinspiegel, ein ACTH-Anstieg und signifikant höhere Steigerungen der NE-Konzentrationen beobachtet werden. Letztere Beobachtung lässt nahelegen, dass der geringere Gefäßwiderstand als potentielle Ursache der Intoleranz nicht durch eine erniedrigte sympathische Aktivität, sondern durch eine inadäquate vaskuläre Antwort bedingt sein dürfte. Die Erforschung von Ursachen orthostatischer Intoleranz stellt also eine durchaus interessante Aufgabe dar, die jedoch nicht immer zu eindeutigen und teilweise kontroversen Ergebnissen führt. Aufgrund dessen sind weitere Untersuchungen

notwendig, um offene Fragen zu klären und die zugrunde liegenden Mechanismen besser verstehen zu können. Die vorliegende Arbeit soll einen kleinen Schritt dieser Entwicklung verkörpern.

1.1.2 Orthostatische Toleranz und Jahreszeit

1.1.2.1 Einflussfaktor Jahreszeit

Der Einfluss der Jahreszeiten auf physiologische Vorgänge ist beträchtlich. Die jahreszeitlichen Schwankungen relevanter Umgebungsfaktoren wie Temperatur, Sonneneinstrahlung und Nahrungsangebot haben sichtlich massive Auswirkungen auf das Verhalten von Lebewesen. Viele Charakteristika der Natur unterliegen mehr oder weniger offensichtlichen Rhythmen, die sich in etwa jährlich wiederholen.

Solche Abhängigkeiten kann der aufmerksame Beobachter nicht nur in Flora und Fauna, sondern auch im menschlichen Leben ausfindig machen. Seien es unser Kleidungsstil, unsere Freizeitgestaltung oder unser Essverhalten, jahreszeitliche Schwankungen von Umweltfaktoren induzieren jahreszeitliche Rhythmen menschlichen Verhaltens. Aus astronomischer Sicht ergeben sich durch die jahreszeitlich bedingte Stellung von Erde zu Sonne für einen bestimmten Ort typische Werte für Intensität, Einfallswinkel und Dauer der eintreffenden Lichtstrahlung.²³ Diese Werte haben gemeinsam mit anderen Bedingungsfaktoren einen entscheidenden Einfluss auf Klima, Niederschlag, etc.

Nachforschungen haben ergeben, dass nicht nur unsere Gewohnheiten, sondern auch die Regulation zahlreicher physiologischer Funktionen, wie beispielweise die des Blutdrucks^{24,29,30,31,39}, einer jahreszeitlichen Abhängigkeit unterliegen. Andere Beispiele für wahrscheinlich jahreszeitliche gekoppelte Schwankungen betreffen Reproduktionsverhalten, Energiestoffwechsel oder Nahrungszufuhr.⁷

Die periodisch schwankenden Lebensbedingungen haben im Laufe der Evolution offensichtlich dazu geführt, dass sich eine Art „innere biologische Uhr“ entwickelt und als nützlich erwiesen hat. Als Bestandteile dieser biologischen Uhr können das Melatoninsystem, die Retina sowie der hypothalamische Nucleus suprachiasmaticus (SCN) angesehen werden.^{25,26,27} Neben der jahreszeitlichen Steuerung gewisser Funktionen obliegt dieser inneren Uhr natürlich auch die

Kontrolle tageszeitlicher Veränderungen, wie beispielsweise der circadiane Rhythmus von Plasmahormonkonzentrationen.

Aber nicht nur physiologische Parameter variieren im Jahresverlauf, auch die Inzidenz verschiedener Erkrankungen zeigt sichtbare jahreszeitliche Häufungen. So sind traumatische Verletzungen der unteren Extremitäten aufgrund erhöhter Sturzgefahr wegen Glätte und Sportverletzungen (Skifahren, Snowboarden) in der kalten Jahreszeit häufiger anzutreffen. Ein weiteres Beispiel hierfür ist durch die erhöhte kardiale und generelle Mortalität in den Wintermonaten in den meisten hochentwickelten Staaten gegeben.²⁸ Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass möglicherweise bedeutend mehr Pathologien einer solchen zeitlichen Schwankung unterliegen, möglicherweise auch die der orthostatischen Intoleranz. Diese Hypothese würde insbesondere dann gestützt werden, wenn sich auch in den Bedingungsfaktoren der orthostatischen Toleranz jahreszeitliche Unterschiede zeigen.

1.1.2.2 Jahreszeitliche Schwankungen kreislaufrelevanter Faktoren

Wie bereits erwähnt unterliegen zahlreiche Aspekte des menschlichen Lebens einer saisonalen Rhythmik. In diesem Kapitel soll nun analysiert werden, welche der bereits ausführlich erläuterten kreislaufrelevanten Faktoren eine saisonale Schwankung aufweisen und welchen Einfluss diese auf die orthostatische Toleranz haben könnte.

So konnten bereits in mehreren Studien signifikante Unterschiede des mittleren arteriellen Blutdrucks zwischen den Monaten eines Jahres nachgewiesen werden.^{24,29,30,31,39} Die im Literaturverzeichnis angeführten Studien brachten allesamt ähnlich Ergebnisse. Hozawa et al.²⁹ beobachteten die geringsten Blutdruckwerte in den warmen Monaten. Jedoch fanden sie die höchsten Blutdruckwerte nicht in der kältesten Jahreszeit, jedoch im März, also kurz danach. Kimura et al.³⁰ konnten die niedrigsten Blutdruckwerte im August bestimmen, die höchsten hingegen im Februar. Diese Ergebnisse korrelierten interessanterweise mit der durchschnittlichen Außentemperatur insofern, als dass im Februar die niedrigsten, im August die höchsten Temperaturen beobachtet werden konnten. Dies lässt auf einen indirekt proportionalen Zusammenhang

zwischen Temperatur und Blutdruck schließen. Auch die Arbeitsgruppe um Imai et al.³¹ erforschte die Fragestellung saisonaler Blutdruckschwankungen und notierte im Juli die geringsten, im Januar und Februar die höchsten systolischen und diastolischen RR-Werte. Temperaturmaxima im August und –minima im Jänner sprechen ebenfalls für den Zusammenhang zwischen Temperatur und Blutdruck. Die Temperaturabhängigkeit des Blutdrucks könnte natürlich auch mit einer Temperaturabhängigkeit der orthostatischen Toleranz einhergehen. Diese Hypothese wird insbesondere dadurch gestützt, dass bei steigender Temperatur der Venentonus deutlich abnimmt.⁹ Dies führt zur Erhöhung der Venencompliance und damit zu einer bedeutend größeren Menge an Blut, die pro Druckerhöhung in den Venen gespeichert werden kann. Darüberhinaus sind es jedoch auch vasoaktive oder den Wasserhaushalt regulierende Stoffe, die einer saisonalen Abhängigkeit zu unterliegen scheinen. Als Ausdruck einer erhöhten sympathischen Aktivität kommen hierfür Katecholaminspiegel in Frage. Und tatsächlich konnten Kanikowska et. al.³² signifikant höhere Spiegel der Katecholaminderivate Homovanillinsäure und Vanillinmandelsäure im Sommer nachweisen. Ähnliches berichteten bereits einige Jahre zuvor Hansen et al.³³, die NE und Epi Spiegel im Harn bestimmten und höhere Werte im Juni und Juli als im übrigen Jahr ausfindig machten. Die höheren Katecholaminspiegel sprechen für eine erhöhte Sympathikusaktivität in den Sommermonaten. Es fällt schwer, den Einfluss dieser Rhythmik auf die orthostatische Toleranz abzuschätzen, da hinsichtlich des Einflusses von Katecholaminwerten auf die orthostatische Regulation widersprüchliche Daten vorliegen.^{15,16,22} Kanikowska et. al.³² wiesen darüberhinaus auch höhere Bluspiegel von ACTH im Sommer nach, was ebenfalls Relevanz für die Orthostase-Reaktion haben könnte. Als besonders interessantes Hormon stellte sich bei Recherche der Literatur Vasopressin dar. So beeinflusst AVP sowohl den Gefäßtonus als auch die Wasserausscheidung, darüberhinaus konnte für dieses Hormon bereits in mehreren Studien eine saisonale Rhythmik nachgewiesen werden.^{6,7,8,34,35}

Hofman et al.^{7,34,35} erforschten in mehreren Studien saisonale Unterschiede im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) sowie im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus. Diese beiden Kerngebiete sind für die neuronale Bildung von Adiuretin verantwortlich. Ihre Erkenntnisse stützen die These, dass der SCN als zentraler Organisator biologischer Rhythmen, sowohl circadianer als auch jahreszeitlicher, anzusehen ist. Sie fanden eine signifikante saisonale Veränderung des Volumens und der Anzahl Vasopressin produzierenden Zellen des SCN. Das Volumen der Vasopressin-Zellpopulation war 2,5 mal größer im Oktober und November als im Mai und Juni und beinhaltete 2,7 mal mehr Vasopressin-immunoreaktive Zellen. Der menschliche SCN zeigte einen saisonalen Rhythmus mit einem Maximum im Herbst, ein niedrigeres Plateau im Winter und einen starken Abfall in den Sommermonaten. In einer weiteren Studie konnte sogar nachgewiesen werden, dass die Anzahl der vasopressinproduzierenden Neuronen beinahe doppelt so hoch im Herbst als im Sommer war.³⁵ Auf der anderen Seite zeigte die Anzahl der Vasopressin-immunoreaktiven Neuronen im Nucleus paraventricularis keine saisonale Periodik, was die Spezifität des Rhythmus des SCN unterstreicht. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse gehen die Autoren davon aus, dass die jahreszeitliche Schwankung des Sonnenlichts der entscheidende Faktor für die saisonalen Veränderungen der vasopressinproduzierenden Zellen des SCN ist. Darüberhinaus gelang es auch nachzuweisen, dass der beschriebene jahreszeitliche Rhythmus des SCN nur bei jungen Personen, jedoch nicht bei älteren eine signifikante Ausprägung annimmt.⁷ Die Autoren meinen, dass die kürzer werdenden Tage im Herbst und die länger werdenden im frühen Frühling Veränderungen in der AVP-Synthese des SCN bewirken. Das meine aber nicht, dass der SCN alleine jene biologische Uhr, die jahreszeitliche Veränderungen verantwortet, darstellt, die Autoren vermuten auch noch andere, nicht photoperiodische Einflüsse, die in saisonale Zyklen involviert sind.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen Hofmanns konnten auch Asplund et al.⁸ einen jahreszeitlichen Rhythmus für Vasopressin finden. Die Arbeitsgruppe untersuchte jedoch nicht den hypothalamische SCN, sondern bestimmte direkt ADH-Werte im venösen Blut. Messungen wurden zu drei Zeitpunkten durchgeführt, im Februar, April und November. Bei den männlichen Versuchspersonen ergaben sich die höchsten AVP-Werte im November, gefolgt

vom Februar und die deutlich niedrigsten Werte ergaben sich im April. Dabei betragen die durchschnittlichen Werte im November das Fünffache, im Februar noch immer das Dreifache der im April gemessenen Spiegel. Leider wurden im Rahmen dieser Studie keine Proben im Sommer entnommen, jedoch ist analog zur abnehmenden Anzahl vasopressinproduzierender Zellen auch mit einem Abfall der Hormonkonzentrationen im peripher Blut in der heißesten Jahreszeit mit der längsten Tageshelligkeit anzunehmen. Interessanterweise ergaben sich bei weiblichen Teilnehmerinnen keine derartigen AVP-Schwankungen. Die Werte variierten auf die drei Untersuchungszeitpunkte bezogen bei Frauen nicht signifikant. Eine interessante Entdeckung, die sich aus den Ergebnissen Hofmanns nicht ableiten lassen. In einer weiteren Studie⁶ konnte die Arbeitsgruppe rund um Asplund mit Messungen im März, Juni, September und Dezember maximale AVP-Spiegel im Winter nachweisen. Der Nachweis höherer Vasopressinspiegel im Winter als im Sommer könnte mit einer potentiell besseren orthostatischen Toleranz in der kalten Jahreszeit einhergehen, da niedrigere AVP-Konzentrationen im Sommer mit geringerem Gefäßtonus und weniger Blutvolumen einhergehen. Die nachgewiesenen Ergebnisse führen also genauso wie die saisonalen Blutdruckschwankungen zur Hypothese geringerer orthostatischer Toleranz im Sommer.

Desweiteren konnten Asplund et al. auch einen Rhythmus für Melatonin feststellen, jedoch dürfte sich hieraus keine kreislaurelevante Wirkung erschließen. Auf die Beschreibung weiterer Hormone, die einer jahreszeitlichen Abhängigkeit unterliegen, jedoch wahrscheinlich keinen Einfluss auf Kreislauf und damit auf die orthostatische Toleranz haben, soll hier bewusst verzichtet werden.

1.1.2.3 Jahreszeitliche Abhängigkeit der orthostatischen Toleranz

Im letzten Unterkapitel wurde die saisonale Schwankung einiger kreislauf- und damit auch orthostaterelevanter Faktoren beschrieben. Die Tatsache, dass einige Anpassungsmechanismen an die aufrechte Körperlage von den Jahreszeiten mit beeinflusst werden, hat uns zur Hypothese gebracht, dass auch die orthostatische Toleranz selbst einer jahreszeitlichen Abhängigkeit unterliegen könnte. In der Literatur sind diesbezüglich wenig experimentelle Ergebnisse auffindbar. Bei der Suche nach vergleichbaren Studien konnten lediglich Arbeiten gefunden werden,

die nicht selbst die orthostatische Toleranz, sondern das Auftreten von orthostatischer Hypotonie in den unterschiedlichen Jahreszeiten untersuchte. Weiss et al.³⁶ untersuchten im Jahr 2006 die saisonale Abhängigkeit von orthostatischer Hypotonie bei älteren Patienten. Hierzu wurden 502 Patienten mit einem durchschnittlichem Alter von 81,6 Jahren bezüglich ihrer systolischen und diastolischen Blutdruckveränderungen nach orthostatischer Belastung untersucht. Orthostatische Hypotonie wurde hierbei definiert als Abfall des systolischen Blutdrucks um mindestens 20 mmHg und/oder des diastolischen Blutdrucks um mindestens 10 mmHg nach Einnehmen einer aufrechten Körperposition, wobei diese Bedingungen an mindestens zwei von drei Testzeitpunkten erfüllt sein mussten. Die Ergebnisse der Studie brachten durchaus interessante Erkenntnisse. So gab es hinsichtlich des Ausgangsblutdrucks vor orthostatischer Belastung entgegen den Ergebnissen einiger anderer Studien^{24, 29, 30, 31, 39} keine Differenzen zwischen Winter und Sommer. Jedoch erwies sich der Abfall des morgendlichen Blutdrucks bei Lagewechsel im Sommer mit durchschnittlich 8,4 mmHg beinahe doppelt so hoch wie im Winter mit 4,3 mmHg. Auch die Prävalenz der orthostatischen Hypotonie war im Sommer signifikant höher als in den Wintermonaten. Summa summarum wurde das Risiko einer orthostatischen Hypotonie im Sommer um 64% höher angegeben als im Winter. Als erklärende Mechanismen beschreiben die Autoren zweierlei Hypothesen. Einerseits könnte Hypovolämie aufgrund von übermäßigem nächtlichem Schwitzen im Sommer mit Wasser und Salzverlust für die vor allem morgendlichen Unterschiede verantwortlich sein. Die Autoren favorisieren jedoch den bereits von Wilson et al.³⁷ formulierten Mechanismus, wonach periphere Vasodilatation als Antwort auf die erhöhte äußere Temperatur für die schlechtere orthostatische Toleranz verantwortlich ist.

Zu widersprechenden Ergebnissen kamen jedoch Ryyänen et al.³⁸, die keine tageszeitliche oder saisonale Abhängigkeit hinsichtlich des Auftretens von Synkopen fanden. Jedoch konnten andere Arbeitsgruppen ähnliche Ergebnisse wie Weiss et al. nachweisen. So berichten Verdon et al.³⁹ über einen stärkeren Abfall des systolischen Blutdrucks, häufigere Episoden orthostatischer Hypotonie sowie mehr Symptome einer cerebralen Minderperfusion bei orthostatischer Belastung im Sommer als im Winter.

2 Material und Methoden

Im Kapitel 1 wurde bereits ausführlich über die in Orthostase relevanten hämodynamischen und endokrinen Faktoren gesprochen. Auch konnte eine jahreszeitliche Schwankung einiger dieser Faktoren sowie der Häufigkeit von Orthostatischer Hypotonie dargelegt werden. Diese in der Literatur beschriebenen Beobachtungen brachten uns auf die Idee, die jahreszeitliche Abhängigkeit der orthostatischen Toleranz experimentell zu überprüfen. Hierzu wurden Versuchspersonen, wie im Folgenden beschrieben wird, mit Hilfe der Kombination von head-up-tilt (HUT) und LBNP (Lower body negative pressure, siehe unten) orthostatischer Belastung ausgesetzt.

Es wurden die Daten von insgesamt 54 Versuchspersonen miteinander verglichen und auf uns interessierende Fragestellung einer statistischen Analyse unterzogen. Hierzu zählte in erster Linie die Analyse von eventuell vorhandenen saisonalen Unterschieden der orthostatischen Toleranz. Parallel dazu untersuchten wir, ob kreislauf- und damit auch orthostaserelevante endokrine Faktoren (basale Hormonkonzentrationen im venösen Blut) sowie deren Änderung durch orthostatischen Stress quantitative Unterschiede innerhalb eines Jahres aufweisen. Da sowohl Frauen als auch Männer an der Studie teilnahmen, wurden auch Werte zwischen weiblichen und männlichen Probanden miteinander verglichen.

Dabei muss erwähnt werden, dass es sich hierbei um keine primär geplante Studie handelt. Die in die Untersuchung inkludierten Personen nahmen ursprünglich an anderen Projekten der vergangenen Jahre teil. Die im Rahmen dieser Projekte erhobenen Daten wurden zur Auswertung herangezogen und miteinander verglichen. Es handelt sich also um eine retrospektive Analyse bereits vorhandener Daten. Insgesamt wurden hierbei Personen von drei verschiedenen Projekten inkludiert. Es wurden innerhalb dieser Projekte zwar nicht ausschließlich die identischen Größen untersucht, jedoch lag bei allen Studien stets ein identisches Studienprotokoll vor, weswegen die Ergebnisse miteinander verglichen werden können.

2.1 Studienteilnehmer

In die Studie wurden insgesamt 54 Versuchspersonen mit eingeschlossen. 12 von diesen waren weibliche, 42 männliche Teilnehmer. Die Versuche wurden von 2004 bis 2011 über das gesamte Jahr verteilt durchgeführt. Messungen erfolgten in den Monaten Jänner, Februar, März, April, Mai, Juni, September, Oktober und Dezember.

Bei den männlichen Teilnehmern handelte es sich um gesunde, 25,80 +/- 3,40 Jahre alte Versuchspersonen. Das durchschnittliche Gewicht betrug 74,7 +/- 6,4 kg, die durchschnittliche Körpergröße 180,8 +/- 4,4 cm. Bei den weiblichen Teilnehmerinnen betrug das Körpergewicht 62,2 +/- 7,8 kg, während die Körpergröße mit 167 +/- 5,1 cm beziffert wurde. Um potentielle Confounder auszuschließen, wurden die Probanden nach Variablen wie Körpergröße oder körperlicher Fitnesszustand ausgewählt.⁴⁰

Ausschlusskriterien stellten das Auftreten von Synkopen in der Anamnese, das Vorhandensein von prädisponierenden Faktoren wie Pathologien neurologischer, kardiovaskulärer und endokriner Natur sowie die Einnahme von Medikamenten jeglicher Art dar. Zum Vergleich der Ergebnisse untereinander wurden die Versuchspersonen je nach Datum des Experiments in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Details hinsichtlich der Zuteilung zu den Gruppen sind aus dem Kapitel „Ergebnisse-Resultate“ zu entnehmen.

Die Versuchspersonen verzichteten in den 48 Stunden vor dem Experiment auf den Genuss von Alkohol, Nikotin und Koffein und durften innerhalb dieser Zeit auch keinen Sport ausüben. Außerdem wurden die Probanden dazu angehalten, ihre Flüssigkeits- und Salzzufuhr wie gewohnt zu gestalten und keine diätetischen Umstellungen gegenüber dem Normalfall vorzunehmen. Am Tag der Experimente durfte ein leichtes Frühstück unter adäquater Wasserzufuhr vor dem Versuch eingenommen werden. Die Versuche erfolgten jeweils vormittags zwischen 09:00 und 12:00 Uhr bei einer Raumtemperatur von 22,5 +/- 1,5°C, mit einer Luftfeuchtigkeit zwischen 50 und 55%. Dabei wurden die Untersuchungen stets im selben halbdunklen Raum unter ständiger Betreuung ohne akustische Belastung durchgeführt.

Die Teilnehmer wurden dazu angehalten, ihre Blase vor der Untersuchung zu entleeren und ihre Beine während des Versuches nicht zu bewegen. Die

Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hat für sämtliche drei Projekte einen positives Votum im Vorhinein bescheinigt.

2.2 Studienprotokoll

Zur Durchführung der Versuche wurden die Probanden in das Institut für Physiologie der Medizinischen Universität Graz eingeladen. Dort erfolgten die Experimente mit Hilfe des „Automated Human Multi-Stimulation Test Device“ (AHST).⁴¹ Es handelt sich hierbei um ein vom „Institute for Adaptive and Spaceflight Physiology“ hergestelltes Gerät, mit dessen Hilfe orthostatischer Stress in einer experimentellen Situation reproduzierbar simuliert werden kann.



Abb. 3 Automated Human Multi-Stimulation Test Device mit Versuchsperson in head down-Position⁴²

Die Testeinrichtung ist zu einer frei einstellbaren, automatisierten und kombinierten Veränderung der Neigung in der Sagittalebene (pitch, 70° head-up bis 70° head-down tilt) und der seitlichen Neigung (yaw, +30° bis -30°) fähig. Zusätzlich können mit Hilfe von AHST durch eine spezielle Druckkammer positiver (Lower body positive pressure, LBPP) und negativer (Lower body negative pressure, LBNP) Druck hinzugeschaltet werden. In unserer Versuchsanordnung wurde eine Kombination aus 70° head up tilt (HUT) und LBNP gewählt. Mit Hilfe von HUT kann der Proband innerhalb weniger Sekunden von einer horizontalen in eine beinahe aufrechte Position gebracht werden. Wie in echter Orthostase kommt es hierbei zu einer Reduktion des venösen Rückstroms zum Herzen. HUT stellt heutzutage ein weit verbreitetes diagnostisches Werkzeug dar und hat durch die Erforschung von physiologischen Veränderungen unter orthostatischem Stress unser pathophysiologisches Verständnis in der Entstehung von Synkopen bedeutend verbessert.⁴² Durch die Anwendung von negativem Druck im Bereich der unteren Extremitäten wird das Pooling von Blut in diesen zusätzlich verstärkt. Der durch LBNP realisierte Mechanismus wurde in den letzten Jahrzehnten in der Erforschung von luftfahrt- und physiologierelevanten Fragen als wichtiges Werkzeug häufig eingesetzt.⁴³

Die Druckkammer reichte von den Füßen bis auf Beckenhöhe mit der Begrenzungsebene genau auf dem Niveau der spinae iliaceae anteriores superiores, da diese Begrenzung in vorangegangenen Versuchen zu guten hämodynamischen Veränderungen führte.⁴⁴ Mit Hilfe zweier gepolsterter Manschetten wurde die Versiegelung auf Höhe der spinae gewährleistet. Während LBNP-Belastung wurden die Versuchspersonen dazu angehalten, die Beine nicht zu bewegen und normal weiter zu atmen. Die Druckkammer war mit einer Fußstütze ausgestattet, welche vor Anwendung von LBNP individuell angepasst wurde. Die Probanden wurden vor Beginn des Versuchs gesichert und hatten während des gesamten Versuchs Zugang zu einem Not-Aus-Schalter, durch dessen Betätigung es zu sofortiger Rückkehr in eine horizontale Position bei Druckneutralisation kam. Sowohl das Aufstellen des Kipptisches von der Horizontalen in eine 70° Neigung als auch das Zuschalten beziehungsweise die Erhöhung von LBNP wurden innerhalb von 10 Sekunden generiert. Die 70° HUT-Neigung wurde gewählt, da sie 94% der vollen orthostatischen Belastung entspricht⁴⁵ und sich ein Winkel von unter 60° als weniger sensitiv erwiesen hat.⁴⁶

Außerdem werden in der Literatur meist Versuchsanordnungen mit Kippwinkel zwischen 60° und 80° gewählt, da damit besonders gut hämodynamisch wirksame Bradykardie und Hypotension ausgelöst werden kann.⁴⁷

Der experimentelle Zeitplan ist aus Abbildung 5 zu entnehmen. Jeder Versuch begann mit einer 20 minütigen horizontalen Liegephase, um ein kardiovaskuläres Fließgleichgewicht sicherzustellen. In der Zwischenzeit wurde in der Kubita auf Höhe des Herzens ein venöser Katheter gelegt, um später Blutproben aus diesem zu entnehmen. Die Blutabnahme erfolgte auf Herzniveau, um falsche Messwerte aufgrund hydrostatischer Einflüsse zu vermeiden.¹¹ Gemessen wurden in erster Linie die venösen Konzentrationen von kreislaurelevanten Hormonen. Es wurden zwei Blutproben entnommen, die erste eine Minute vor HUT und die zweite eine Minute nach dem Auftreten einer Präsynkope, direkt nachdem die horizontale Ausgangssituation wieder erreicht wurde. Während des Versuchs erfolgte eine Aufzeichnung von hämodynamischen Parametern wie Blutdruck und Herzfrequenz (3-lead ECG) mittels intermittierender Messung durch eine brachiale Blutdruckmanschette sowie kontinuierlich durch Messungen am Finger.



Abb. 4 Proband im AHST⁴²: die Begrenzung der Druckkammer erfolgt auf Höhe der spinae iliacaе anteriores superiores

Dies erfolgte zur sicheren Überwachung der Probanden sowie zur Beurteilung der Kriterien einer Präsynkope (siehe unten). In jenen Projekten, in denen die thorakale Impedanz von Bedeutung war, wurde diese ebenfalls gemessen (Task Force ® Monitor; CNSystems, Graz, Austria). Hierzu wurden Elektroden im Bereich des Nackens und des Brustkorbes angebracht, vor allem im Bereich der Medioklavikularlinie auf Höhe des Xyphoids. Ein auf Lab View © basierendes Programm steuerte die Einhaltung des zuvor programmierten Testprotokolls und die synchrone Aufzeichnung aller Daten des kardiovaskulären Monitoring-Systems.

Nach der 20 minütigen horizontalen Position wurde kurz vor Beginn von HUT die erste Blutprobe entnommen.(Abb.5) Anschließend wurde mit dem Kippen des Tisches bis zur 70°-Neigung begonnen. Nach weiteren 5 Minuten wurden -20 mmHg LBNP zugeschaltet, um die orthostatische Belastung zu erhöhen. Die LBNP-Belastung wurde in weiterer Folge alle 3 Minuten um 10 mmHg erhöht. Sobald definierte hämodynamische Zeichen oder Symptome einer Präsynkope auftraten, wurde der Versuch sofort gestoppt und der Tisch wurde in seine Ausgangsposition unter Wegschaltung von LBNP gebracht.

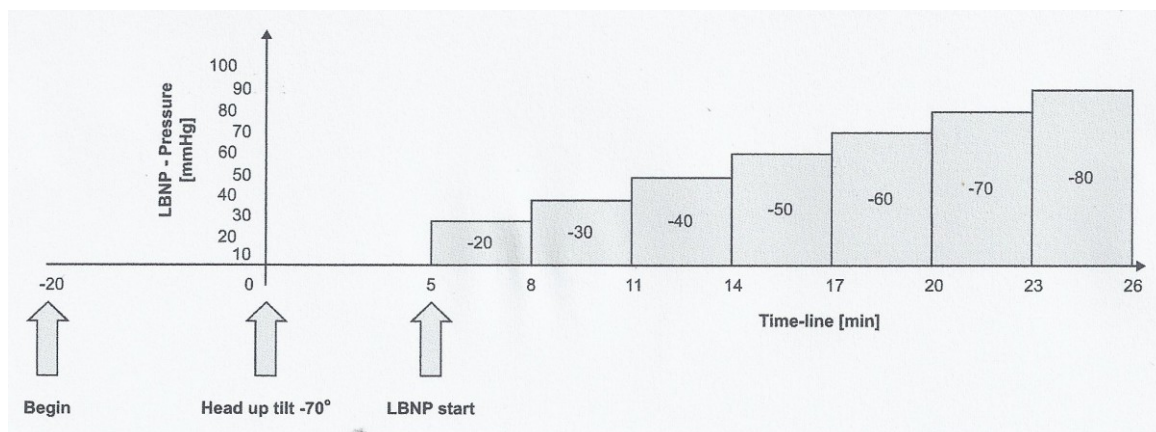


Abb. 5 Experimenteller Zeitplan: -20: Beginn Liegephase, 0: Beginn HUT, 5: Zuschalten von -20mmHg HUT, Verstärkung um -10mmHg alle 3 Minuten

Zur Abschätzung der Größe „Orthostatische Toleranz“ wurde von uns die „standing time“ herangezogen, welche als Zeit in aufrechter (70° HUT) Position, also von Erreichen der definitiven Kippneigung bis zur Präsynkope, definiert

wurde. Die Kriterien für das Erreichen der Präsynkope wurden im Vorhinein mit einem Abfall des systolischen Blutdrucks unter 80 mmHg beziehungsweise einem Abfall von mindestens 20 mmHg pro Minute und/oder einem Abfall des diastolischen Drucks von mindestens 10 mmHg pro Minute und/oder einer Reduktion der Herzfrequenz um zumindest 15 Schläge in der Minute angegeben. Alternativ wurde auch das Auftreten von Symptomen wie Benommenheit, Schwindel, Sehstörungen, Übelkeit, abdominale Beschwerden in Kombination mit feuchter Haut und starkem Schwitzen als Präsynkope interpretiert.⁴⁸ Unmittelbar danach wurden Tisch und Kammerdruck wieder auf die Ausgangswerte zurückgesetzt und die zweite Blutabnahme durchgeführt. Wie bereits erwähnt konnten die Versuchspersonen das Experiment jederzeit per Knopfdruck abbrechen, jedoch wurden alle Versuche bis zum Auftreten einer Präsynkope durchgeführt.

2.3 Blutabnahmen

Die venösen Blutabnahmen erfolgten zu zwei Zeitpunkten, unmittelbar vor Anwendung von HUT und direkt nach Auftreten der Präsynkope. Die Proben wurden auf Herzhöhe unter Zuhilfenahme eines 17G-1.4 x 40 mm Teflon® Katheters in Aprotinin-/EDTA Röhrchen abgenommen. Anschließend wurden sie sofort auf Eis gelegt und bei 1500 G und 4°C für 15 Minuten zentrifugiert, um Plasma von Blutzellen zu trennen (Ivan Sorvall, New York, NY, USA, RC2-B). Eine Plasmamenge von 0,1 ml wurde zur Plasmadensitometrie entfernt, das restliche Plasma wurde bei -80° C für weitere hormonelle Analysen gelagert. In jenen Projekten, in denen die Bestimmung des Hämatokrits von Relevanz war, wurde bereits vor Zentrifugation eine kleine Menge Blut zur Bestimmung dessen separiert.

2.4 Hormonelle Messungen

Im Rahmen der Projekte wurden aus den verbliebenen gekühlten Plasmaproben die Konzentrationen kreislauffrelevanter Hormone bestimmt. Es sei hier gleich erwähnt, dass je nach Projekt nicht immer alle der folgenden Hormonwerte von Bedeutung waren und deshalb auch nicht immer bestimmt wurden. Bei einigen Probanden finden sich deshalb Lücken im hormonellen Protokoll. Zur statistischen

Auswertung der Ergebnisse wurden für die einzelnen Vergleiche immer nur jene Personen herangezogen, für die Werte der jeweils interessanten Hormonkonzentrationen vorlagen. Daraus ergibt sich leider das Problem von sich von Fragestellung zu Fragestellung ändernden Studiengruppen. Dies wird jedoch weiter unten noch näher beschrieben und diskutiert.

Bestimmt wurden folgende hormonellen Konzentrationen: Vasopressin (AVP), Noradrenalin (NE), Adrenalin (Epi), Aldosteron (Aldo), die Plasma Renin Aktivität (PRA) und Adrenocorticotropin (ACTH).

Die Messung der PRA (RENCTK, DiaSorin S.p.A., Italy) basiert auf der konkurrierenden Bindung von markiertem Angiotensin-1 und nativen Angiotensin-1 Molekülen der Probe mit der Bindungsstelle einer limitierten Anzahl von Radioimmunoassay (RIA) Antikörpern. Die PRA wird hierbei als Nanogramm (ng) Angiotensin-1, welches pro Milliliter Plasmavolumen und pro Stunde Inkubationszeit an Rezeptoren von Antikörpern bindet ($\text{ng ANG1 ml}^{-1} \text{ h}^{-1}$), angegeben. Plasmaaldosteron wurde mit einem modifizierten RIA bestimmt (ALDOCTK-2, DiaSorin S.p.A., Italy) und auch Plasma-Cortisol Werte wurden mit Hilfe von Radioimmunoassay ermittelt (GammaCoat™, Cortisol, 125I RIA Kit, and DiaSorin S.p.A., Italy). Katecholamine wurden mit einer isokratischen Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit einer elektrochemischen Detektion bei einem Oxidationspotential von 400-500 mV bestimmt (Chromosystems CLC 100, solid phase extraction: Chromosystems, Munich, Germany). Die mobile Phase der Chromatographie wurde mit einer Agilent 1100 Pumpe in Bewegung (1ml/min) versetzt (Hewlett Packard GmbH, Germany). Die Auswertung erfolgte unter Benutzung von Waters Empower™ Software (Waters, Milford, MA). ACTH-Werte wurden mit einem immunoradiometrischen Assay gemessen (DiaSorin ACTH IRMA kit REF 27130), AVP mittels RIA Kits (Stillwater, MN, USA). Die Hormonspiegel überschritten in sämtlichen Proben die Detektionsgrenzen.

2.5 Datenauswahl, -analyse und statistische Auswertung

Da die vorliegende Studie primär nicht geplant war, wurde auf bereits vorliegende Daten der vergangenen Jahre zurückgegriffen. Dabei wurden sämtliche Ergebnisse in Betracht gezogen, die den beschriebenen Zeitplan des Experiments erfüllten und bei denen zumindest die meisten der uns interessierenden Werte

bestimmt wurden. Die Ergebnisse wurden zunächst zusammengesucht und anschließend in eine eigens angelegte Excel-Tabelle übertragen. Zur statistischen Auswertung wurden mit Hilfe von Excel beziehungsweise GraphPad Prism 6 zweiseitige Students t-Tests bzw. Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt. Werte werden im Folgenden, sofern nicht anders beschrieben, als arithmetischer Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Signifikanz wird ab einem Alpha-Fehler kleiner 0,05 ($p < 0,05$) angenommen.

3 Ergebnisse – Resultate

Im vorliegenden Kapitel werden nun die Ergebnisse unserer Untersuchungen präsentiert und mit Hilfe einiger Diagramme dargestellt. Dabei konzentrierten wir uns vor allem auf die Beantwortung folgender Fragen:

1. Bestehen Unterschiede in der Orthostatischen Toleranz (standing time) in Abhängigkeit von der Jahreszeit?
2. Gibt es hinsichtlich der basalen Hormonkonzentrationen im Laufe eines Jahres wesentliche Unterschiede und wie hängen diese, sofern vorhanden, mit der orthostatischen Toleranz zusammen?
3. Welche saisonalen Unterschiede lassen sich in der endokrinen Antwort auf orthostatischen Stress finden?
4. Inwiefern unterscheiden sich Frauen und Männer in ihrer orthostatischen Toleranz?

Zur Beantwortung dieser Fragen verglichen wir vorliegende Daten von Versuchen der letzten Jahre. Dabei galt es zunächst eine sinnvolle Zuteilung der Probanden zu Studiengruppen zu finden. Hierbei erwies sich vor allem die Unterteilung des Jahres als Problem. Es waren sowohl klimatische Gegebenheiten zu berücksichtigen als auch die Problematik, dass in einer retrospektiven Analyse einer primär nicht geplanten Untersuchung die jahreszeitliche Aufteilung der Experimente nicht gesteuert werden kann. Die klassische Unterteilung des Kalenders in 4 Jahreszeiten erwies sich für unsere Studie als nicht brauchbar, einerseits aufgrund einer ungleichmäßigen Verteilung der Experimente innerhalb des Jahres, was Studiengruppen mit sehr großen und Gruppen mit ziemlich

kleinen Teilnehmerzahlen zu Folge hätte und diese nicht vergleichbar machen, andererseits, da aus den Monaten Juli, August und November gar keine Daten vorliegen und deshalb Löcher zu Stande kämen. Aufgrund dessen entschieden wir uns, zur Beantwortung der primären Forschungsfragen das Jahr in lediglich zwei Gruppen zu unterteilen und diese miteinander zu vergleichen. Die Einteilung der ursprünglich 54 Versuchspersonen erfolgte in zwei „Seasons“, wobei nur die 42 männlichen Probanden aufgeteilt wurden (siehe unten). Season 1 erstreckt sich von März bis September und beinhaltet in unserer Anordnung die Monate März, April, Mai, Juni und September. Season 2 hingegen reicht von Oktober bis inklusive Februar und beinhaltet Versuche aus sämtlichen Monaten dieser Zeitspanne mit Ausnahme von November. Tabelle 1 gibt Überblick über die Einteilung der 42 männlichen Versuchspersonen in Season 1 bzw. Season 2 und listet die Anzahl durchgeführter Experimente in den inkludierten Monaten auf. Die Angaben beziehen sich nur auf männliche Versuchspersonen, da insgesamt nur 12 Frauen teilnahmen und sich diese auf die Studiengruppen im Verhältnis 11:1 aufteilen und daher eine saisonale Analyse unzulässig wäre. Lediglich die Beantwortung der Studienfrage 4 berücksichtigt Daten weiblicher Teilnehmerinnen. Es sei noch erwähnt, dass zur Präsentation der saisonalen Rhythmen in Form von Verlaufskurven (Abbildung 7, 9, 13, 15, 17) die Daten in 4 Jahreszeiten mit der Einteilung Dezember-Jänner, Februar-April, Mai-Juni und September-Oktober unterteilt wurden, die statistische Analysen beziehen sich jedoch stets, sofern nicht anders angegeben, auf den Vergleich Season 1 vs. Season 2.

Season 1	Probanden	Season 2	Probanden
März	5	Oktober	5
April	1	Dezember	12
Mai	2	Jänner	5
Juni	5	Februar	4
September	3		
Summe	16	Summe	26

Tab.1 Zuteilung und Anzahl männlicher Probanden in den Studiengruppen

3.1 Orthostatische Toleranz

Zur Quantifizierung der orthostatischen Toleranz der Versuchspersonen wurde die „standing time“, also die Zeit von Beginn der orthostatischen Belastung bis zur Präsynkope, herangezogen. Die gemessenen Werte reichten hierbei in Season 1 von 1,1 bis 17,5 Minuten, in Season 2 von 0,918 bis 24,93 Minuten. Dabei zeigten sich zwischen den beiden Studiengruppen geringe Unterschiede, jedoch erreichten diese nicht das Signifikanzniveau. Die durchschnittliche standing time in Season 1 betrug 10,37 +/- 4,05 Minuten, die in Season 2 11,35 +/- 5,02 Minuten.

Standing time

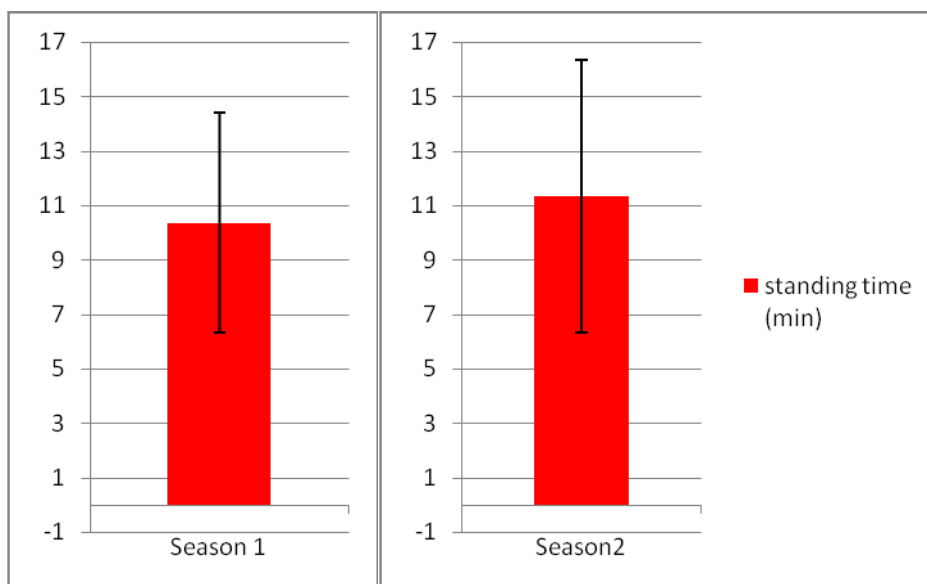


Abb. 6 durchschnittliche Standzeiten der Probanden in Season 1 und Season 2

Der durchschnittliche Unterschied betrug also nur 0,98 Minuten, wobei Probanden in der kälteren Jahreszeit länger durchhielten. Jedoch wurde bei $p=0.517$ Signifikanz deutlich verpasst.

Tabelle 2 und Abbildung 7 versuchen einen Einblick in die jahreszeitliche Rhythmik der orthostatischen Toleranz zu geben. Es zeigen sich Maxima in den Monaten September/Oktober, Minima in der heißen Jahreszeit. Dabei scheint die orthostatische Toleranz von den Wintermonaten beginnend bis Sommer abzunehmen, um anschließend im Laufe des Herbst ihr Maximum zu erreichen.

Jahreszeit	average standing time (min)
Dez-Jänner	11,31
Febr-April	10,55
Mai-Juni	8,8
Sept-Okt	12,69

Tab. 2 standing time und Jahreszeiten

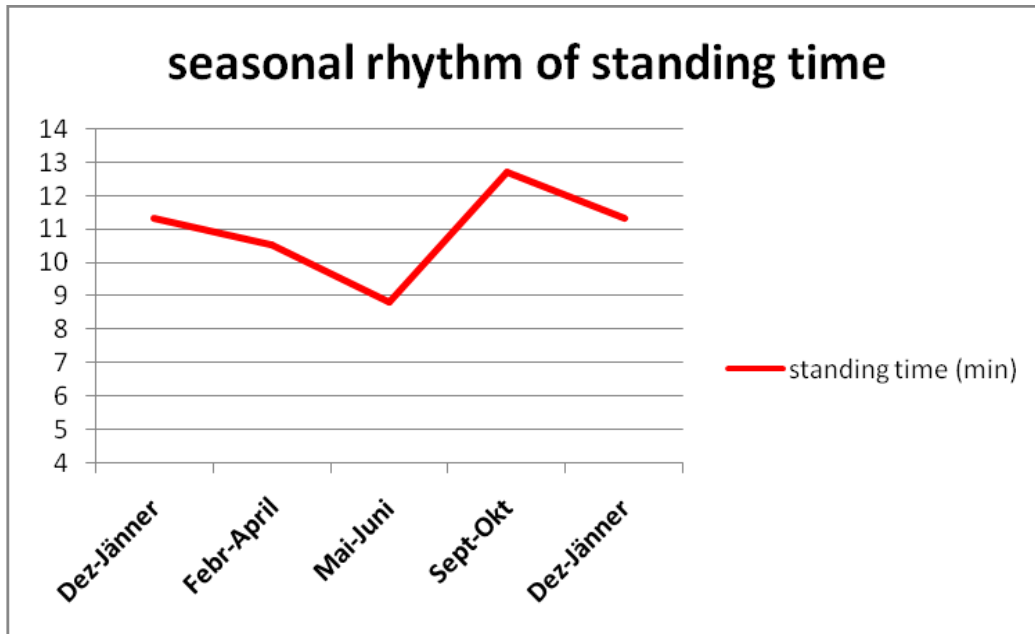


Abb.7 Jahreszeitlicher Rhythmus der orthostatischen Toleranz

Wie bereits erwähnt ergab der Vergleich der standing time von Season 1 vs. Season 2 keine signifikanten Unterschiede, und auch eine Varianzanalyse bei Unterteilung in 4 Jahreszeiten (Tab. 2, $p=0,4377$) sowie ein Vergleich der Monate mit der höchsten (Sept-Okt) und niedrigsten (Mai-Juni) standing time bringt keine signifikanten Ergebnisse ($p=0,088$).

3.2 Basale Hormonspiegel

Als nächstes soll analysiert werden, inwiefern sich die basalen Hormonspiegel vor orthostatischer Belastung in den Jahreszeiten unterscheiden. Hierbei ist zu erwähnen, dass aufgrund der Datenherkunft aus 3 unterschiedlichen Projekten nicht immer alle uns interessierenden Hormone bestimmt wurden. Daraus ergibt sich das Problem von sich von Fragestellung zu Fragestellung qualitativ und quantitativ ändernden Zusammensetzungen der Studiengruppen. Natürlich wurden jeweils nur jene Probanden in die Auswertung mit einbezogen, von denen

Spiegel des jeweiligen Hormons bestimmt wurden. Da es durch die Lücken im hormonellen Protokoll zu einem Ungleichgewicht zwischen der Datenmenge an hormonellen Messungen und der Datenmenge der standing time käme, wird im Folgenden stets eine auf das verbliebene Kollektiv korrigierte standing time (=standing time_{c-,hormon}) angegeben, indem die standing time-Werte jener Probanden nicht berücksichtigt werden, von denen auch für das jeweilige Hormon Daten fehlen. Dies stellt sicher, dass im Falle des zufälligen Fehlens hormoneller Daten hauptsächlich bei Personen mit überdurchschnittlich hoher oder unterdurchschnittlich niedriger standing time eine unverfälschte Beziehung zwischen standing time und Hormonkonzentrationen weiterhin bestehen bleibt.

3.2.1 Vasopressin (AVP)

Die standing time_{c-AVP} beträgt für Season 1 11,17 +/- 2,46 Minuten und für Season 2 11,29 +/- 5,11 Minuten. Die basalen AVP-Konzentrationen erreichten in Season 1 durchschnittlich 1,08 +/- 1,03 pg/ml, in Season 2 5,63 +/- 5,31 pg/ml. Der Alpha-Fehler lag mit $p < 0,01$ deutlich unter dem Signifikanzniveau, in der kalten Jahreszeit fanden sich also deutlich höhere AVP-Spiegel. Abbildungen 8 und 9 zeigen die unterschiedlichen Konzentrationen in Season 1 und 2 sowie die saisonale Rhythmik der basalen AVP-Spiegel.

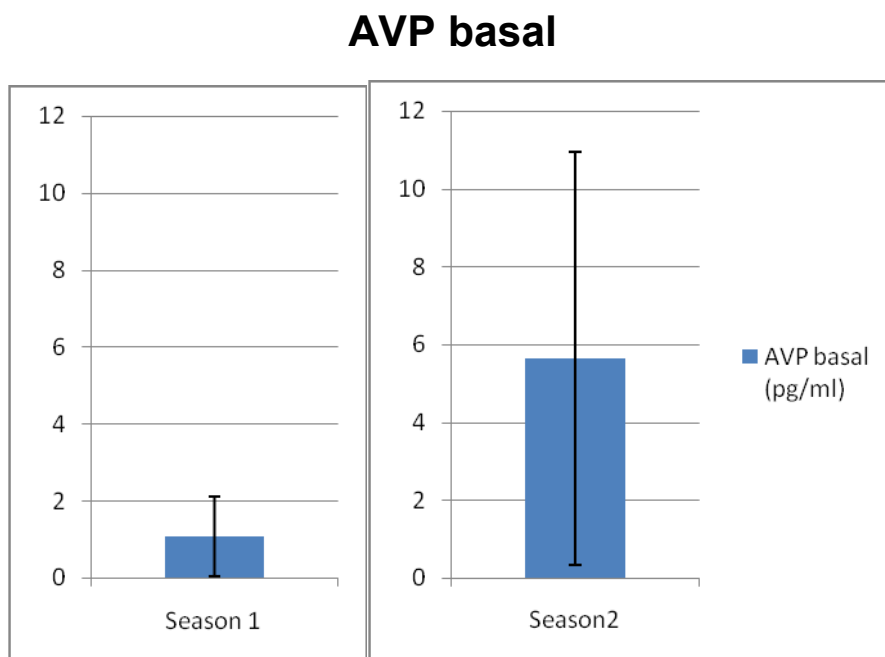


Abb. 8 basale AVP-Spiegel in Season 1 und Season 2

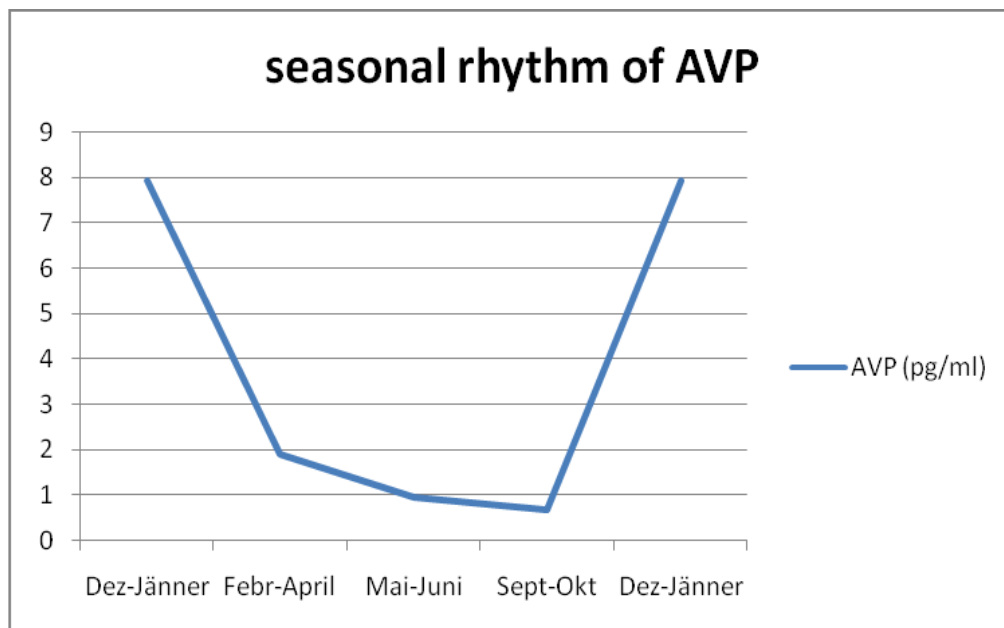


Abb. 9 Saisonaler Rhythmus von Vasopressin

Die basalen Vasopressinkonzentrationen zeigen hierbei deutliche Maxima im Dezember/Jänner mit einem flacher werdenden Abfall bis zu Konzentrationsminima im September/Oktober gefolgt von einem steilen Anstieg bis in den Winter.

3.2.2 Katecholamine

Die korrigierte standing time für die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin betrug für Season 1 11,65 +/- 2,44 Minuten und für Season 2 10,76 +/- 5,51 Minuten. Sowohl für NE als auch für Epi ergaben sich in Season 2 höhere Werte, für NE ergaben sich in Season 1 durchschnittlich 147,03 +/- 46,05 pg/ml, in Season 2 hingegen 302,37 +/- 152,06 pg/ml, bei Epi bezifferten sich die gemessenen Ergebnisse in Season 1 auf 15,37 +/- 11,75 pg/ml, in Season 2 auf 50,39 +/- 58,03 pg/ml. Hinsichtlich der saisonalen Differenzen erwiesen sich die Unterschiede sowohl bei NE ($p=0,0038$), als auch bei bei Epi als signifikant ($p=0,0307$). Abbildungen 10 und 11 veranschaulichen die saisonalen Differenzen der Katecholaminkonzentrationen, die Aufzeichnungen einer saisonalen Rhythmik war aufgrund eines Mangels an Daten in gewissen Monaten nicht möglich.

NE basal

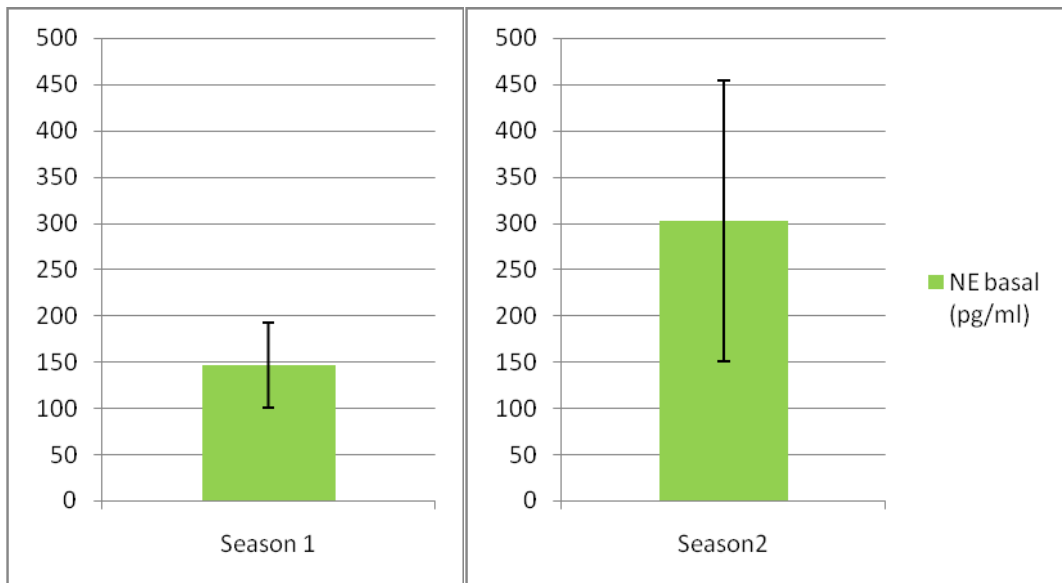


Abb. 10 basale NE-Spiegel in Season 1 und Season 2

Epi basal

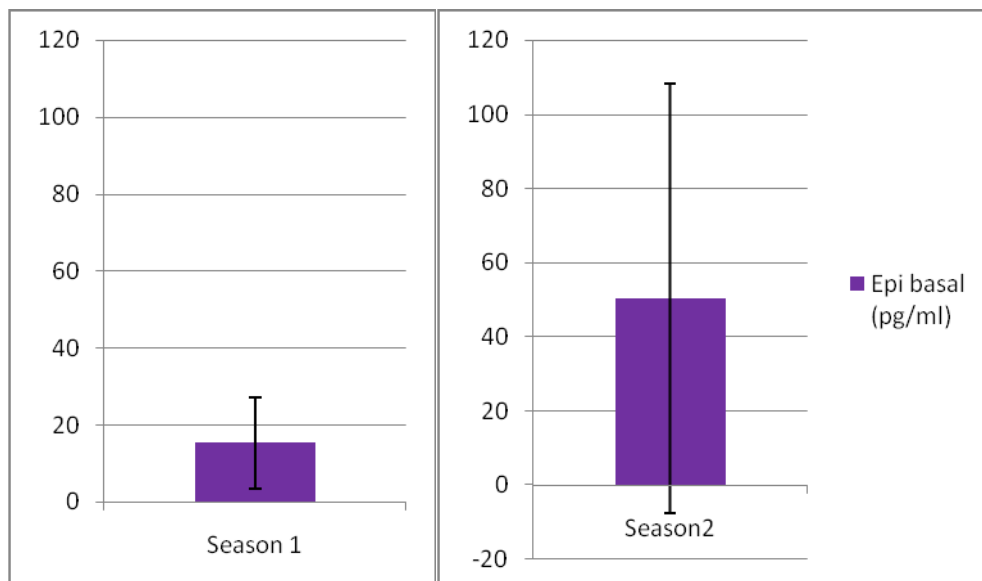


Abb. 11 basale Epi-Spiegel in Season 1 und Season 2

3.2.3 Aldosteron

Die standing time_{c-Aldo} entspricht in Season 1 und Season 2 jeweils der standing time_{c-AVP} und ist dort zu entnehmen (Kapitel 3.2.1). Hinsichtlich der basalen Aldo-Konzentrationen ergaben sich zwischen Season 1 und Season 2 keine deutlichen Unterschiede ($p=0,4654$). Durchschnittlich konnten in Season 1 mit

72,10 +/- 49,42 pg/ml etwas geringere Werte als in Season 2 mit 77,71 +/- 39,51 pg/ml nachgewiesen werden (siehe Abb. 12).

Aldo basal

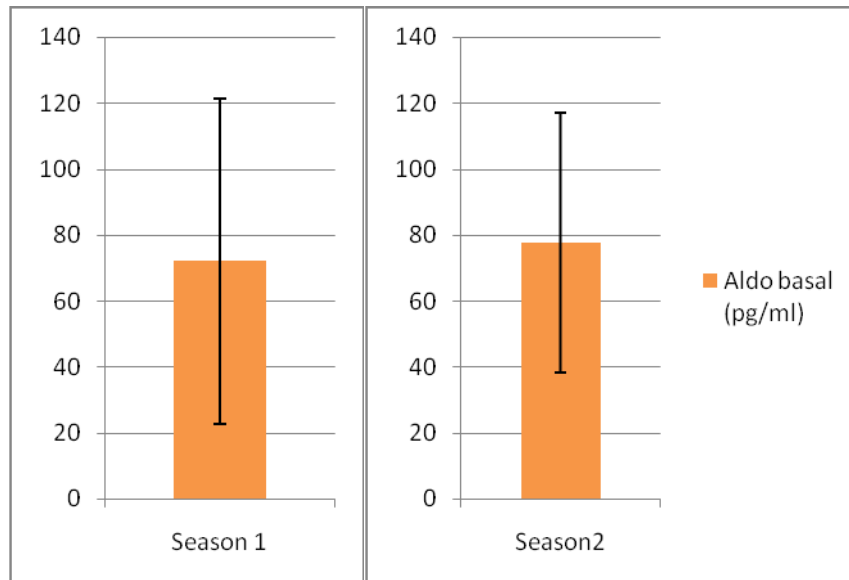


Abb. 12 basale Aldo-Spiegel in Season 1 und Season 2

Auch im jahreszeitlichen Rhythmus ergeben sich keine aussagekräftigen Kurven, die Werte liegen in etwa auf konstantem Niveau und unterliegen nur geringfügigen Schwankungen (Abb. 13).

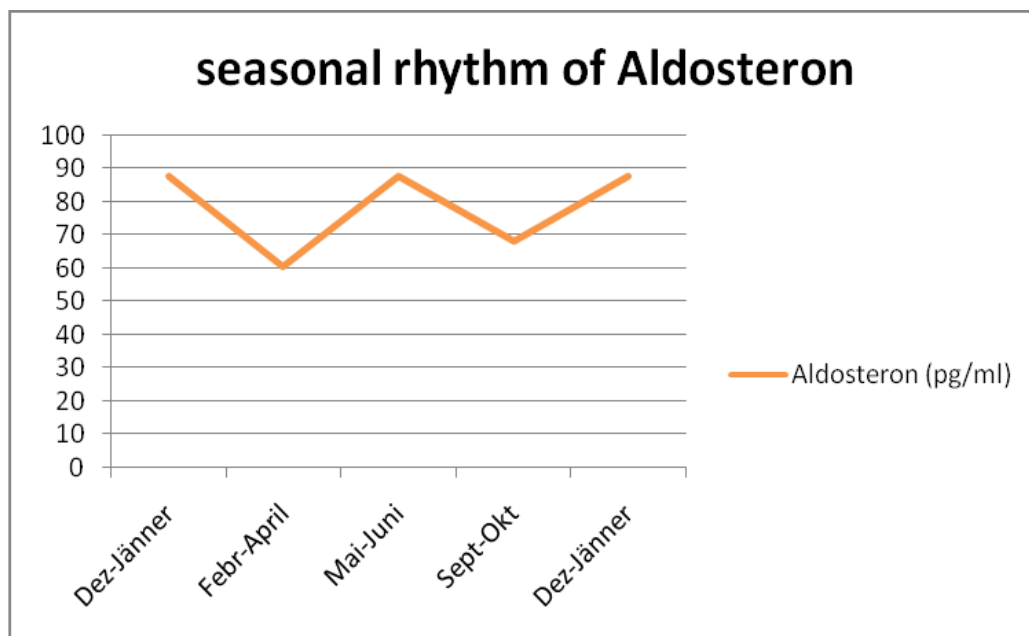


Abb. 13 Saisonaler Rhythmus von Aldosteron

3.2.4 Plasma-Renin-Aktivität

Die standing time_{c-PRA} entspricht in Season 1 und Season 2 jeweils der standing time_{c-AVP} und ist dort zu entnehmen (Kapitel 3.2.1). Signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der basalen PRA zwischen Season 1 und Season 2 nicht ($p=0,2699$), abermals ergaben sich in Season 2 mit $0,87 \pm 0,46$ ng ANG1 /ml/h höhere Werte als in Season 1 mit $0,68 \pm 0,32$ ng ANG1 /ml/h. Bezüglich des jahreszeitlichen Verlaufs stellten wir Höchstwerte in den Wintermonaten fest, die in der ersten Jahreshälfte abnehmen und in Sommer und Herbst ein Plateau erreichen, um schließlich auf des Ausgangsniveau des Winters zurückzukehren. Abbildungen 14 und 15 vermögen die gemessenen Ergebnisse anschaulicher zu illustrieren.

PRA basal

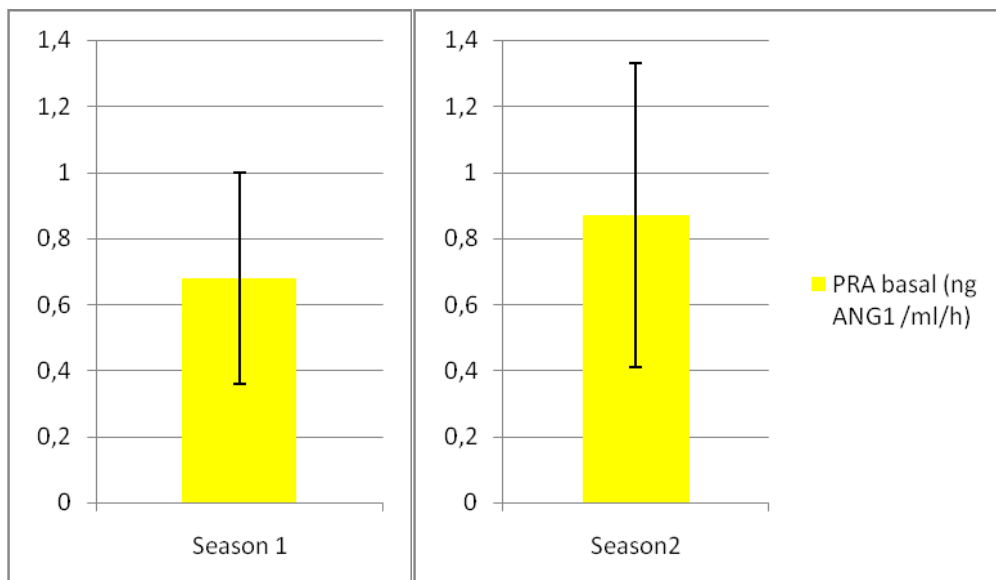


Abb. 14 basale PRA-Werte in Season 1 und Season 2

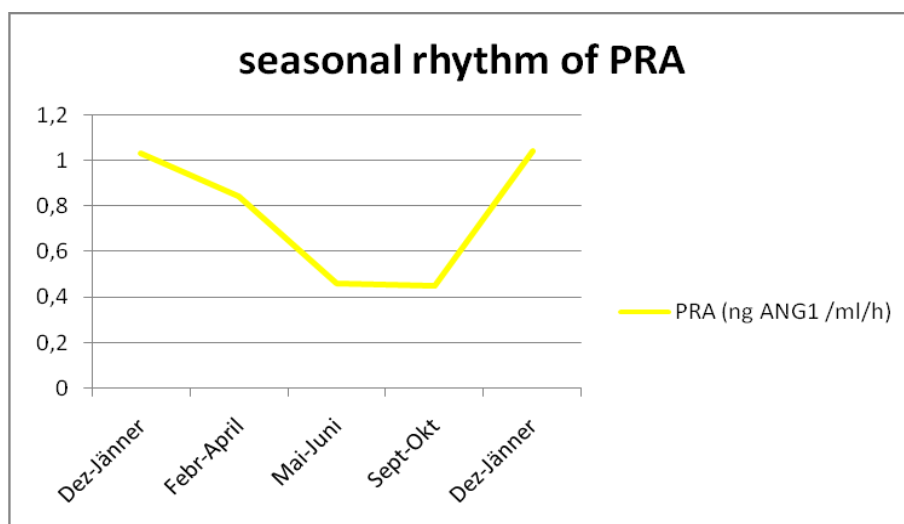


Abb. 15 Saisonal Rhythmus der PRA

3.2.5 ACTH

Für ACTH gelten die korrigierten Standzeiten von 11,17 +/- 2,46 Minuten für Season 1 und 10,31 +/- 4,46 Minuten für Season 2. Die basalen Spiegel zeigten in den beiden Studiengruppen beinahe gar keinen Unterschied ($p=0,9783$), in Season 1 fanden sich durchschnittliche Werte von 22,48 +/- 7,00 pg/ml, in Season 2 22,17 +/- 6,32 pg/ml (siehe Abbildung 16).

ACTH basal

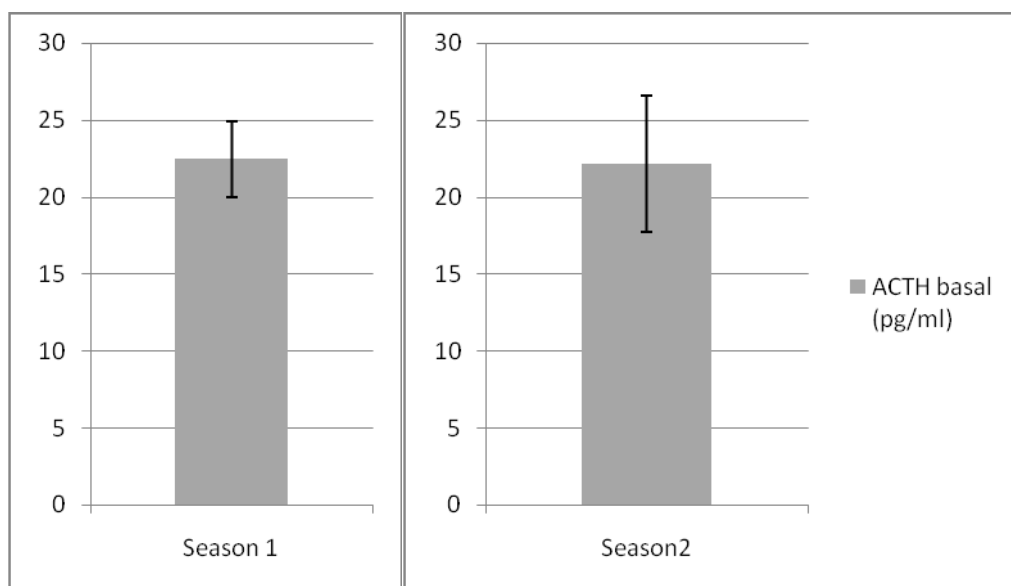


Abb. 16 basale ACTH-Spiegel in Season 1 und Season 2

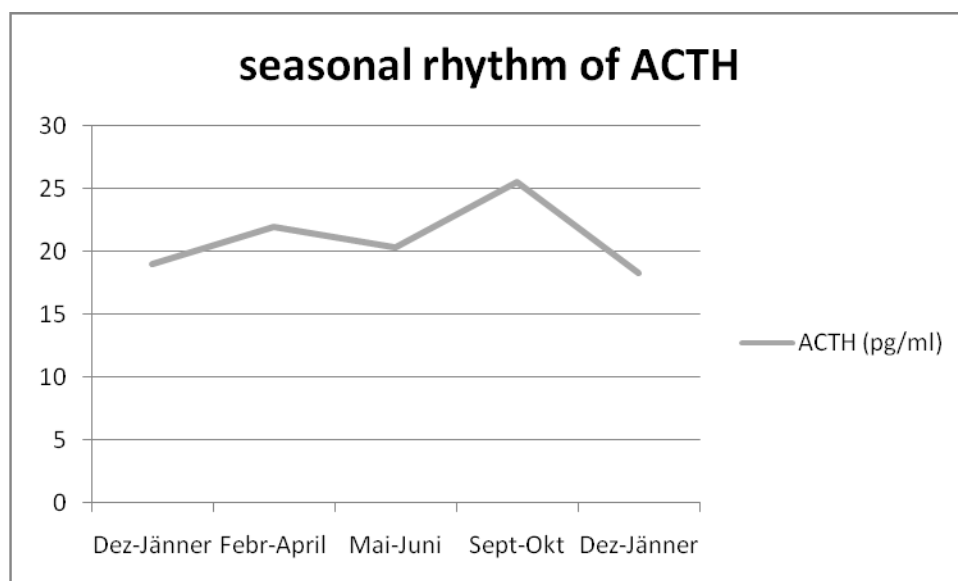


Abb. 17 Saisonaler Rhythmus von ACTH

In der Verlaufskurve zeigt sich ein kleines Maximum in den Monaten September/Oktober, in den übrigen Monaten liegen die ACTH-Spiegel in etwa auf ähnlichem Niveau (Abbildung 17).

3.3 Endokrine Antwort auf orthostatischen Stress

Als nächstes sollen nun die hormonellen Konzentrationsänderungen durch orthostatische Belastung (HUT+LBNP) in den beiden Studiengruppen miteinander verglichen werden. Dabei sollen sowohl relative, als auch absolute Konzentrationsänderungen in Betracht gezogen werden. Bei allen gemessenen Hormonen lagen die Durchschnittswerte nach orthostatischem Stress deutlich höher als basal.

3.3.1 AVP

Der absolute Anstieg der AVP-Konzentrationen betrug in Season 1 27,18 +/- 26,89 pg/ml und war damit geringer als in Season 2 mit 31,94 +/- 52,67 pg/ml. Signifikanz wurde mit $p=0,7732$ deutlich verfehlt. Die relativen Konzentrationsänderungen waren hingegen in Season 1 mit 3241,72 +/- 4851,28 % deutlich höher als in Season 2 mit 1090,60 +/- 1776,70 %, wobei das Signifikanzniveau mit $p = 0,0115$ erreicht wurde. Abbildung 18 stellt die Ergebnisse graphisch dar.

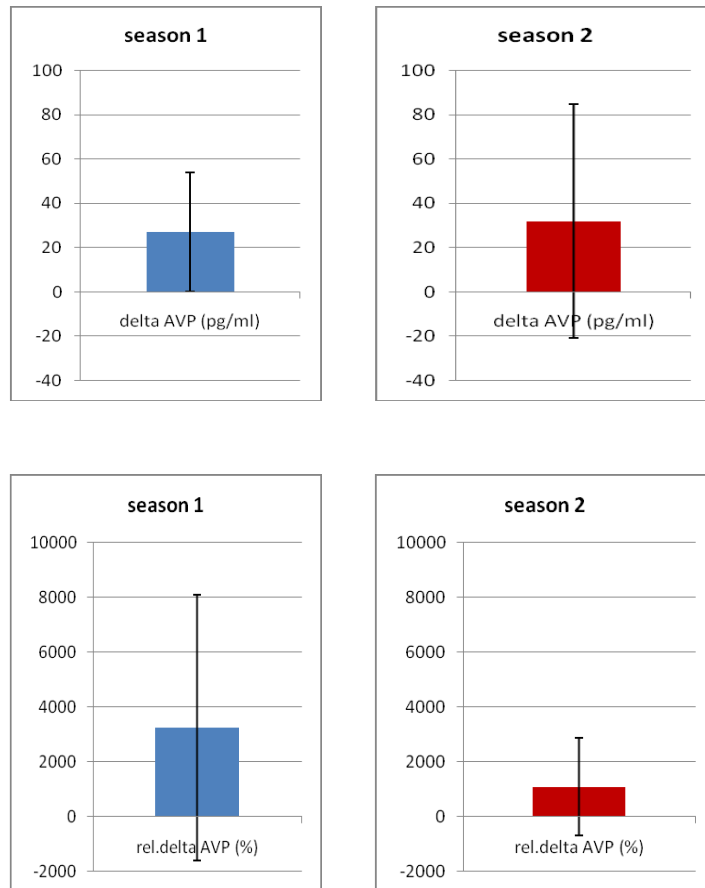


Abb. 18 relative und absolute Konzentrationsänderungen von AVP

3.3.2 Katecholamine

Die Konzentrationsänderungen von NE waren sowohl im relativen als auch im absoluten Maßstab in Season 1 signifikant höher als in Season 2. In Season 1 konnten wir durchschnittlich einen Anstieg um $856,87 \pm 395,99$ pg/ml, in Season 2 um $456,12 \pm 399,50$ pg/ml verzeichnen ($p=0,041$). Relativ stiegen die Noradrenalinwerte in Season 1 um $555,28 \pm 128,09$ %, in Season 2 hingegen nur um $195,79 \pm 214,38$ %, was bei einem p-Wert von 0,0026 eindeutig Signifikanz ergab (Abbildung 19).

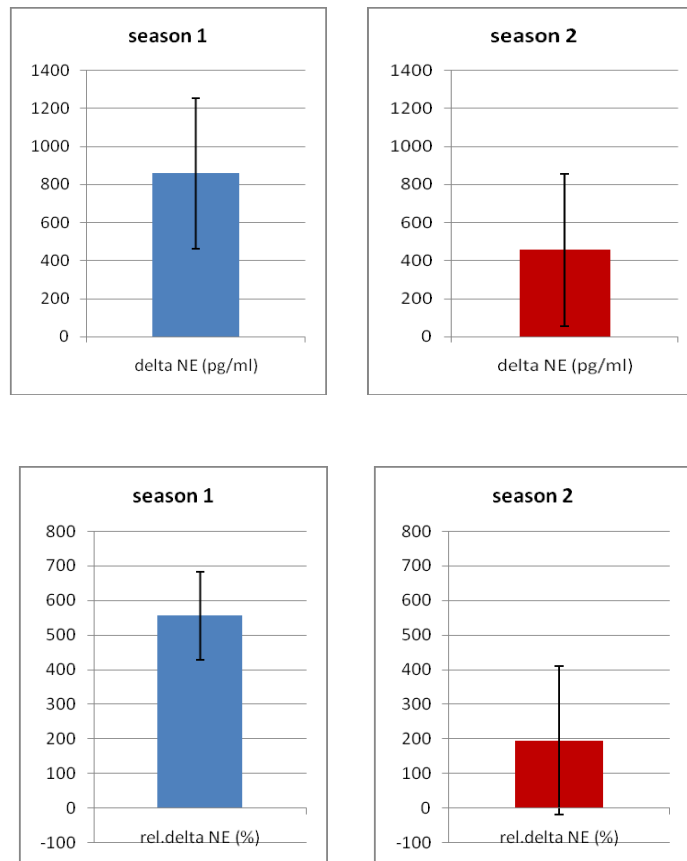


Abb. 19 relative und absolute Konzentrationsänderungen von NE

Sowohl die absoluten ($p=0,281$), also auch die relativen ($p=0,6481$) Konzentrationsänderungen von Epi erbrachten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Es stellten sich Konzentrationsänderungen von $25,43 \pm 15,75$ pg/ml in Season 1, und von $93,29 \pm 148,41$ pg/ml in Season 2 heraus. Prozentuell waren Zunahmen von $252,97 \pm 246,68$ % in Season 1 und $525,78 \pm 998,64$ % in Season 2 zu verzeichnen. Im Gegensatz zu den Konzentrationsänderungen von NE, die in der wärmeren Jahreszeit höher zu sein scheinen, ergaben sich also, wenn auch nicht signifikant, höhere Epi-Anstiege in der Winterzeit.

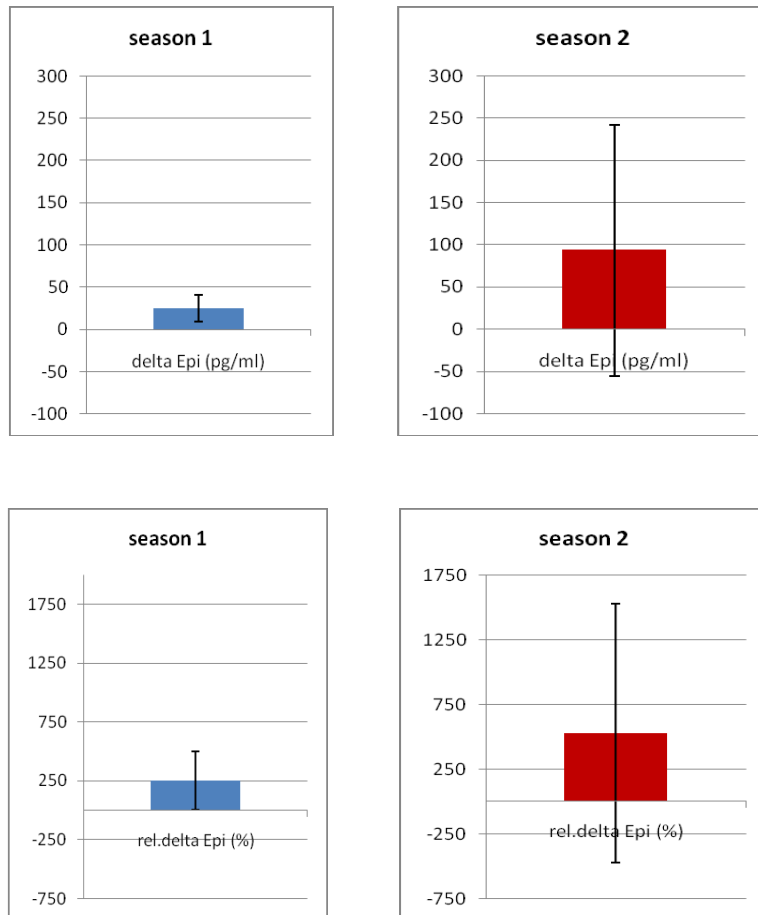
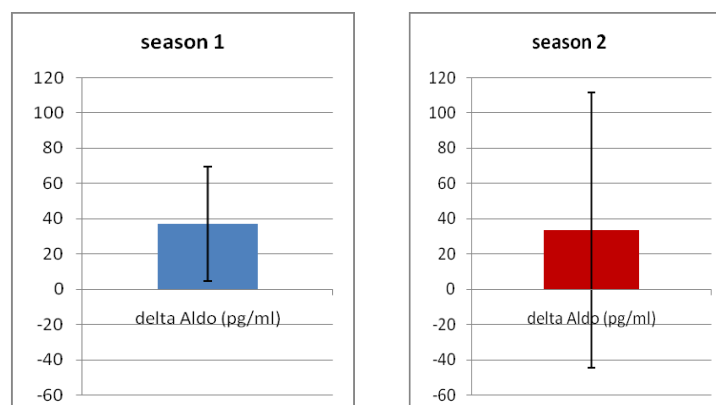


Abb. 20 relative und absolute Konzentrationsänderungen von Epi

3.3.3 Aldosteron

Die absoluten Konzentrationsanstiege von Aldo beliefen sich in Season 1 auf 37,12 +/- 32,29 pg/ml, in Season 2 auf 33,43 +/- 78,05 pg/ml, wodurch sich keine signifikanten Unterschiede ergaben ($p=0,876$). Die relativen Anstiege von Aldo erwiesen sich jedoch in Season 1 mit 62,96 +/- 60,15% signifikant höher als in Season 2 mit 39,97 +/- 60,98 % ($p=0,0226$).



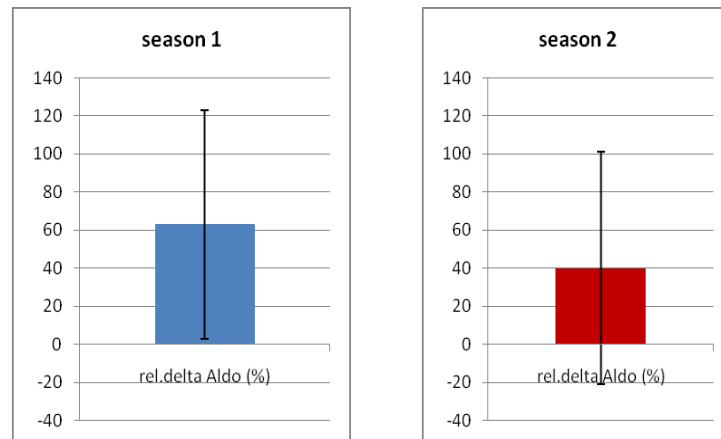
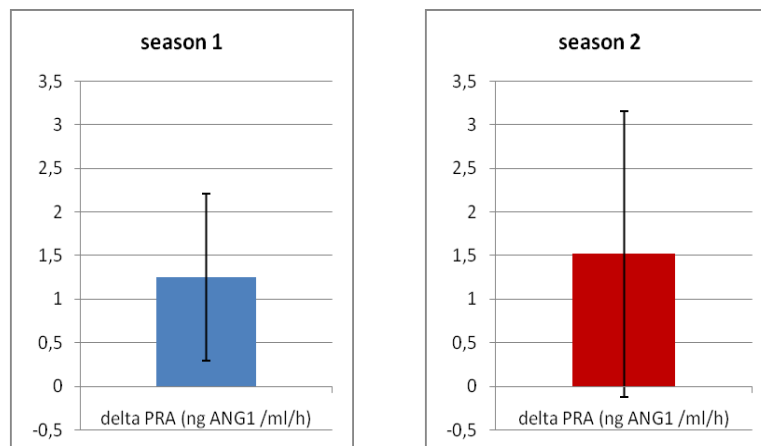


Abb. 21 relative und absolute Konzentrationsänderungen von Aldo

3.3.4 Plasma-Renin-Aktivität

Die absoluten Änderungen der PRA ergaben in Season 2 höhere Anstiege mit durchschnittlich $1,52 \pm 1,64$ ng ANG1 /ml/h als in Season 1 mit $1,25 \pm 0,96$ ng ANG1 /ml/h, erreichten jedoch keine signifikanten Werte ($p=0,602$). Relativ stellten wir hingegen höhere Wertänderungen in Season 1 mit $200,03 \pm 196,28$ % im Vergleich zu $171,37 \pm 140,91$ % in Season 2 fest. Signifikant waren die Differenzen jedoch nicht ($p=0,7827$).



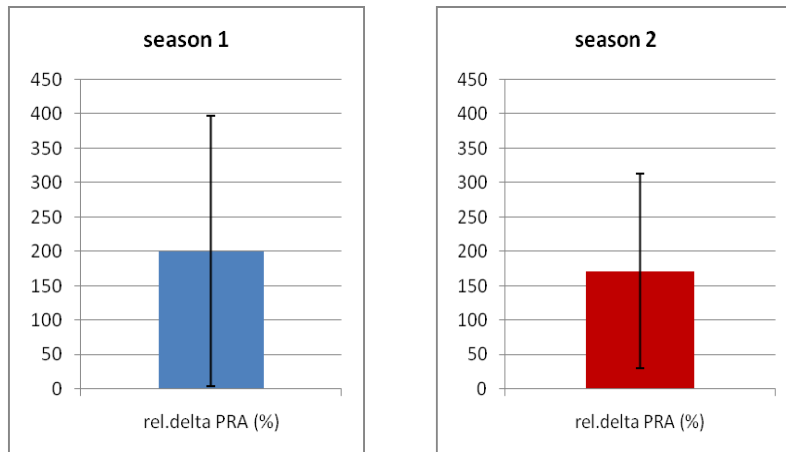
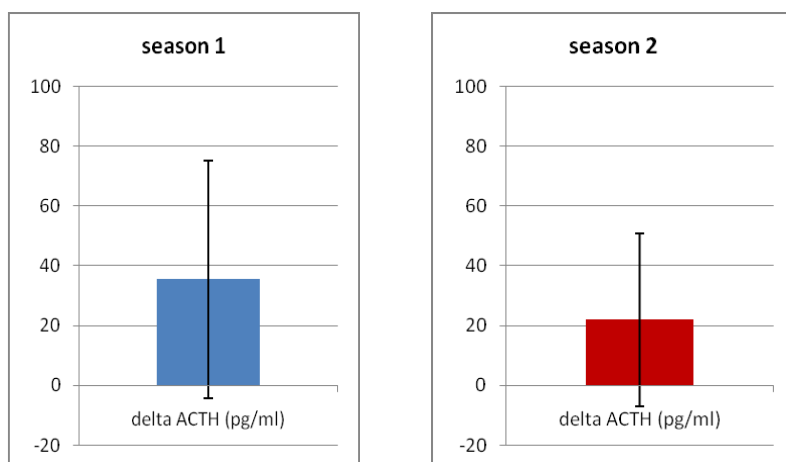


Abb. 22 relativer und absoluter Anstieg der PRA

3.3.5 ACTH

Die absoluten ACTH-Veränderungen zeigten eine Konzentrationssteigerung um 35,52 +/- 39,73 pg/ml in Season 1 sowie einen Anstieg um 21,91 +/- 29,03 pg/ml in Season 2. Abermals waren die Ergebnisse nicht signifikant ($p=0,336$). Auch die relativen Konzentrationsanstiege waren in Season 1 mit 174,89 +/- 221,29 % höher als in Season 2 mit 98,46 +/- 124,75 %. Der Alpha-Fehler beträgt 0,3143.



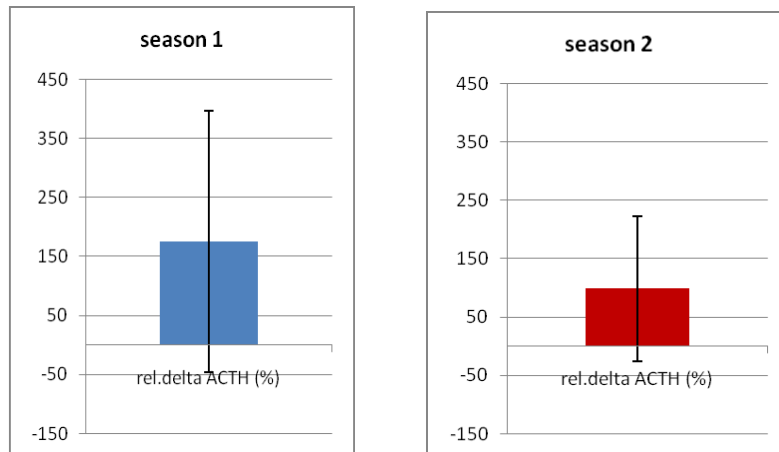


Abb. 23 relative und absolute Konzentrationsänderungen von ACTH

3.4 Unterschiede der orthostatischen Toleranz zwischen Frauen und Männern

Als letzte zu untersuchende Frage sollen die Unterschiede der orthostatischen Toleranz zwischen den beiden Geschlechtern untersucht werden. Hierzu wurden die standing times sämtlicher an der Studie teilnehmender Männer mit jenen der Frauen verglichen. Das Verhältnis zwischen teilnehmenden Männern und Frauen betrug 44:12. Die standing times der männlichen Versuchsteilnehmer waren signifikant höher ($p=0,0009$). So erwies sich bei den männlichen Probanden die Zeit bis zum Auftreten einer Präsynkope mit durchschnittlich $10,98 \pm 4,65$ Minuten als deutlich länger als bei weiblichen Versuchspersonen mit $6,04 \pm 3,80$ Minuten (Abbildung 24).

average standing time

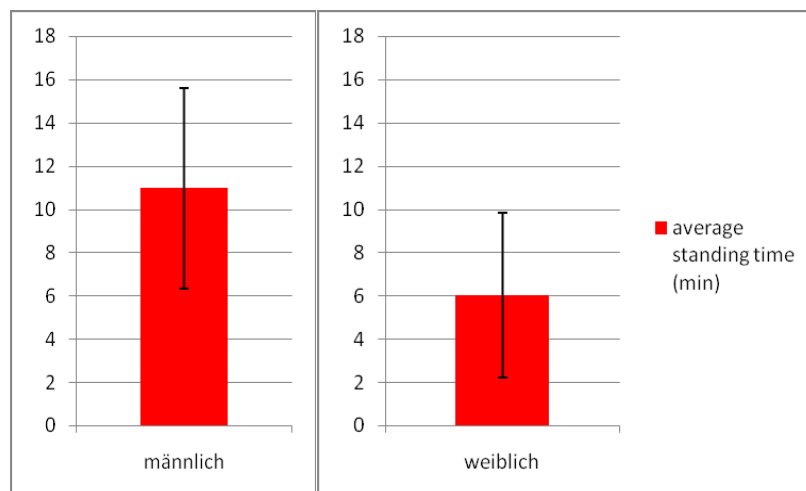


Abb. 24 durchschnittliche standing times männlicher und weiblicher Probanden

4 Diskussion

Nachdem im letzten Kapitel die Ergebnisse unserer Versuche in Form von Zahlen und Diagrammen dargestellt wurden, sollen diese nun diskutiert und interpretiert werden. Hierzu werden die vier uns interessierenden Forschungsfragen in derselben Reihenfolge noch einmal aufgerollt.

4.1 Orthostatische Toleranz

Wie im Kapitel 3.1 ersichtlich, ergaben sich für die durchschnittliche standing time der beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Differenz zwischen Season 1 und Season 2 betrug knapp eine Minute. Zwar konnten die männlichen Probanden in Season 2 etwas länger bis zum Auftreten einer Präsynkope durchhalten, jedoch waren die gemessenen Unterschiede mit $p > 0,5$ alles andere als signifikant. Aufgrund unserer bisherigen Ergebnisse scheinen zwischen den Jahreszeiten keine eindeutigen Unterschiede der orthostatischen Toleranz zu bestehen.

Studien mit ähnlicher Forschungsfrage haben zu anderen Ergebnissen geführt. So konnten Weiss et al.³⁶ jahreszeitliche Schwankungen von orthostatischer Hypotonie nachweisen. Die Studiengruppe stellte in den Sommermonaten eine signifikant höhere Frequenz von Episoden mit orthostatischer Hypotonie fest. Jedoch ist anzumerken, dass bei dieser Studie das durchschnittliche Alter der Teilnehmer mit 81,6 Jahren beziffert wurde, während in unserer Versuchsanordnung das Durchschnittsalter nur 25,8 +/- 3,4 Jahre betrug. Dieser Altersunterschied dürfte unserer Meinung nach eine große Rolle in der Kreislaufregulation unter Orthostase spielen.

Natürlich müssen an dieser Stelle auch die Limitationen unserer Versuchsanordnung dargestellt werden. Einerseits handelt es sich bei unserer Untersuchung um eine retrospektive Analyse bereits vorhandener Daten. Dies bringt das Problem mit sich, dass eine zeitliche Planung der Versuchszeitpunkte und damit auch eine gleichmäßige Aufteilung der Experimente über die Monate eines Jahres nicht möglich waren. Folglich waren Monate mit hoher Dichte von Versuchen und Monate mit nur sehr wenigen Versuchen nicht zu vermeiden. Auch eine Einteilung in vier Studiengruppen, wie dem eigentlichen Kalender entsprechend, war aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der durchgeführten

Experimente leider nicht möglich. Als größte Limitation unserer Studie ist mit Sicherheit das Fehlen von Versuchen in den Monaten, Juli, August und November anzusehen. Vor allem sind hierbei die fehlenden Experimente aus den Monaten Juli und August herauszuheben, da es sich hierbei um die Monate mit den heißesten Durchschnittstemperaturen handelt und hier die niedrigsten standing times zu erwarten wären. Sofern in Zukunft weitere Untersuchungen mit demselben Studienprotokoll in den genannten Monaten durchgeführt werden, sollten die gemessenen Daten zu den bereits vorhandenen unbedingt hinzugefügt und weitere Berechnungen durchgeführt werden. Ob sich in diesem Falle tatsächlich signifikante Unterschiede ergeben würden bleibt jedoch abzuwarten. Bis dahin muss unseren Ergebnissen zufolge angenommen werden, dass zwischen den Jahreszeiten keine Unterschiede in der orthostatischen Toleranz bestehen. Dies ist vor allem deshalb überraschend, da eine saisonale Abhängigkeit kreislaufrelevanter Faktoren bereits mehrmals nachgewiesen wurde, was auch in unserer Versuchsanordnung teilweise bestätigt wurde. Eine Erklärung hierfür wird im Kapitel 4.4 gegeben.

4.2 Endokrinum und Jahreszeiten

Im Rahmen unserer Studie wurden sowohl die basalen Hormonspiegel als auch die Veränderungen dieser unter orthostatischer Belastung in saisonaler Abhängigkeit miteinander verglichen.

Dabei zeigten sich bei der Analyse der basalen Hormonspiegel teils sehr interessante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Für Vasopressin ($p=0,002$), Noradrenalin ($p=0,004$) und Adrenalin ($p=0,031$) ergaben sich hierbei signifikante Differenzen, wobei jeweils in der kalten Jahreszeit höhere Werte zu messen waren. Für Aldosteron, Plasma-Renin-Aktivität und ACTH ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Diese Ergebnisse stehen teils in Übereinstimmung, teils in Widerspruch mit bereits vorhandenen Studien. So konnten bereits Hofman et al.^{7,34,35} eine bedeutend höhere Aktivität Vasopressin-produzierender Zellen im Nucleus suprachiasmaticus in den Wintermonaten nachweisen. Auch Asplund et al.^{6,8} kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Somit bestätigen unsere gemessenen Werte die These, dass die

durchschnittliche Tagestemperatur bzw. Tageshelligkeit als entscheidender Faktor für die ADH-Synthese anzusehen sind.

Hinsichtlich unserer Messungen der basalen Katecholaminspiegel konnten wir Ergebnisse aufzeigen, die zu bereits veröffentlichten Daten im Widerspruch stehen. Während wir sowohl für NE als auch für Epi signifikant höhere Werte in der kälteren Jahreszeit aufweisen konnten, fanden Arbeitsgruppen wie Kanikowska et. al.³² oder auch Hansen et al.³³ höhere Katecholaminwerte jeweils in den Sommermonaten als im Winter. Außerdem konnten Kanikowska et al. auch signifikant höhere ACTH-Spiegel im Winter nachweisen, was in unserer Untersuchung nicht festzustellen war.

Desweiteren ließen sich durch unsere Experimente auch interessante saisonale Unterschiede in der hormonellen Antwort auf orthostatischen Stress finden. Dabei wurden sowohl die relativen, als auch die absoluten Konzentrationsänderungen bestimmt. Welche dieser beiden Größen für die Orthostase-Reaktion aussagekräftiger ist, ist nur sehr schwer zu beantworten. Bei stark variierenden basalen Hormonspiegeln zwischen den beiden Studiengruppen wäre die alleinige Analyse der relativen hormonellen Konzentrationsänderungen nicht aussagekräftig genug, da dann bei in etwa gleich stark ausgeprägten absoluten hormonellen Antworten sehr große Differenzen in der relativen Skala die Folge wären, die unter Umständen überbewertet werden. Auf der anderen Seite ist ein Konzentrationsanstieg eines Hormons um denselben Absolutwert in beiden Studiengruppen bei stark unterschiedlichen Ausgangswerten nicht als komplett gleichartige Antwort auf orthostatischen Stress anzusehen, da bei Personen mit hohen Grundspiegeln auch mit einer höheren endokrinen Aktivität der hormonproduzierenden Zellen und damit mit einem stärkeren Anstieg der Hormonspiegel bei gleichartigem Stimulus zu rechnen ist. Aufgrund dessen entschieden wir uns, sowohl die absoluten als auch die relativen Konzentrationsänderungen zu betrachten und gemeinsam zu interpretieren.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der bei der Betrachtung der hormonellen Antworten nicht außer Acht gelassen werden darf, ist die Frage, wie eine hoher oder niedriger Konzentrationsanstieg in Orthostase überhaupt interpretiert werden darf. So kann ein rascher und deutlicher Anstieg eines kreislaurelevanten Hormons als kompetenter Anpassungsmechanismus verstanden werden, der die Kreislaufstabilität aufrecht erhält beziehungsweise wiederherstellt und damit als

Potential beziehungsweise Reserve für eine gute orthostatische Toleranz angesehen werden darf. Auf der anderen Seite könnte man eine besonders ausgeprägte hormonelle Antwort auf eine Lageänderung des Körpers auch als eine höhere Kreislaufbelastung verglichen mit anderen Probanden, als Ausschöpfung letzter Reserven, auf die andere Personen unter identischem Stress gar nicht zurückgreifen müssen, verstehen. Demzufolge wären starke hormonelle Konzentrationsänderungen eher als Zeichen einer Überforderung und damit einer schlechteren orthostatischen Toleranz anzusehen.

In unserer Studie zeigten sich hinsichtlich der Konzentrationsänderungen von AVP ein signifikant höherer relativer Anstieg in den wärmeren Jahreszeiten bei jedoch fehlenden absoluten Unterschieden. Daraus ist ersichtlich, dass die basal bedeutend niedrigeren AVP-Spiegel des Sommers durch höhere relative Konzentrationsanstiege kompensiert werden. Bei NE waren hingegen sowohl die relativen als auch die absoluten Konzentrationsanstiege in Season 1 signifikant höher als in Season 2. Dies kann ebenfalls als Kompensation der im Sommer niedrigeren Ausgangswerte angesehen werden und spricht außerdem dafür, dass in den Sommermonaten die sympathische Aktivität als Teil der Orthostase-Reaktion einen höheren Stellenwert spielt als in der kühleren Jahreszeit (siehe Kapitel 4.4). Die Konzentrationsänderungen von Epinephrin unterschieden sich hingegen sowohl in der relativen also auch in der absoluten Skala nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen, wobei im Gegensatz zu NE der Anstieg in den Wintermonaten tendenziell höher ausfiel.

Die Aldosteronkonzentrationen erfuhren in Season 1 einen signifikant höheren relativen Anstieg als in Season 2, während absolut keine Signifikanz gefunden wurde. Auch die PRA-Werte und die ACTH-Veränderungen wiesen sowohl relativ als auch absolut betrachtet keine signifikanten saisonalen Unterschiede auf. Die Tatsache, dass ein signifikant höherer relativer Anstieg der Aldosteronkonzentration im Sommer beobachtbar war, ohne dass sich dabei die PRA-Werte im gleichen Ausmaß veränderten, bringt interessante Hinweise hinsichtlich potentieller Stimuli der Aldosteronausschüttung mit sich. So sprechen die signifikant höheren relativen Anstiege der Aldo und AVP-Konzentrationen bei fehlenden gleichartigen Beobachtungen der PRA-Werte dafür, dass, wie in der Literatur bereits durch Guillon et al⁴⁹ beschrieben, AVP als potenter Stimulator der Aldo-Produktion in der Nebennierenrinde gilt und zumindest für den relativen Aldo-

Anstieg in Season 1 mitverantwortlich gemacht werden kann. Und auch die Beobachtung, dass der relative ACTH-Anstieg in Season 1 stärker ausgefallen ist als der relative Anstieg der PRA-Werte steht in Einklang mit der schon häufiger beobachteten Korrelationen zwischen erhöhten ACTH-Werten und einem Anstieg von Aldosteron.^{3,50} Es handelte sich bei diesen Beobachtungen um Fragen, die im Rahmen unserer Studie gar nicht beforscht werden sollten, die Ergebnisse lassen jedoch interessante Rückschlüsse ziehen.

4.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der orthostatischen Toleranz

Unsere Ergebnisse in Kapitel 3.4 zeigen eindeutig, dass Männer über eine signifikant höhere orthostatische Toleranz verfügen. Durchschnittlich hielten Männer in unserer Versuchsanordnung um beinahe 5 Minuten länger durch als weibliche Probandinnen. Diese Erkenntnisse sind nicht neu, auch Jarvis et al.⁵¹ stellten beispielsweise tendenziell eine geringere orthostatische Toleranz bei Frauen fest, die mit einer geringeren vasokonstriktorischen Reserve im Splanchnikusgebiet assoziiert war. Und auch frühere Untersuchungen kamen zu der Erkenntnis, dass Frauen über eine geringere orthostatische Toleranz verfügen als Männer.^{52,53,54,55,19}

4.4 Zusammenschau der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie weisen die Hypothese von jahreszeitlichen Unterschieden der orthostatischen Toleranz zurück. Hingegen konnte gezeigt werden, dass einige Kompensationsmechanismen des Kreislaufs einer saisonalen Abhängigkeit unterliegen. Hierbei sind insbesondere die signifikant höheren AVP-Spiegel im Winter bemerkenswert. Wir deuten die gleichbleibende orthostatische Toleranz trotz hormoneller Rhythmen als ein Zeichen erhöhter sympathischer Aktivität in den Sommermonaten. Vermutlich kommt es über eine Erhöhung der Herzfrequenz und des TPR zu einem effizienteren venösen Rückstrom und damit zu einer Kompensation der hormonellen Schwankungen. Diese Hypothese wird auch durch den in den Sommermonaten beobachteten signifikant höheren Anstieg sowohl der absoluten als auch der relativen NoradrenalinKonzentrationen im venösen Blut, als humorales Zeichen eines erhöhten Sympathikotonus, gestützt.

Anscheinend wirken sich die hormonellen Schwankungen innerhalb des Jahres nur dann wesentlich auf die orthostatische Toleranz aus, wenn die kardiovaskuläre Widerstandsfähigkeit eingeschränkt ist, beispielsweise bei älteren Personen. Dies würde auch die auf den ersten Blick widersprechenden Ergebnisse von Weiss et al.³⁶ erklären, die eine schlechtere orthostatische Anpassungsfähigkeit im Sommer bei Probanden mit einem Durchschnittsalter von >80 Jahren beobachteten. Auch die Tatsache, dass Frauen über eine schlechtere Widerstandsfähigkeit gegenüber orthostatischer Belastung verfügen, stellt eine wichtige Erkenntnis dar, die gerade in Sachen Prävention orthostatisch bedingter Synkopen Beachtung finden sollte.

Die vorliegende Diplomarbeit dient als Grundlage zur Verfassung einer geplanten Publikation mit dem Titel „Orthostatic tolerance across seasons“.

5 Literaturverzeichnis

¹ Physiologisches Grundlagenwissen zur Gestaltung dieses Kapitels wurde aus folgenden Lehrbüchern herangezogen

^{1a}Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 6. Auflage. Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag. 2009. 174-222, 383-413, 515-561, 799-813.

^{1b}Schmidt R-F, Lang F. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 30. Auflage. Heidelberg, Springer Medizin Verlag. 2007. 618-680.

2 Wikimedia Foundation Inc. [homepage on the Internet]. San Francisco: Wikimedia Foundation Inc.;[updated 2011 Dec 18; cited 2012 Aug 27]. Orthostase; [1 screen]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Orthostase>

3 Hinghofer-Szalkay H, Lackner HK, Rössler A, Narath B, Jantscher A, Goswami N. Hormonal and plasma volume changes after presyncope. *Eur J Clin Invest*. 2011 Nov;41(11):1180-5. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02523.x. Epub 2011 Mar 24.

4 Harrison MH, Kravik SE, Geelen G, Keyl L, Greenleaf JE. Blood pressure and plasma renin activity as predictors of orthostatic tolerance. *Aviat Space Environ Med* 1985; 56: 1059-1064.

5 Ziemssen T, Prieur S, Reichmann H. Das „weite Feld“ der orthostatischen Dysregulation. *Ärzteblatt Sachsen* 2006 Jun; ??: 247-252

6 Asplund R, Aberg H, Wetterberg L. The seasonal interrelationship between melatonin, vasopressin, and serum osmolality in elderly subjects. *J Pineal Res*. 1998 Sep;25(2):67-72.

7 Hofman MA, Swaab DF. Influence of aging on the seasonal rhythm of the vasopressin-expressing neurons in the human suprachiasmatic nucleus. *Neurobiol Aging*. 1995 Nov-Dec;16(6):965-71.

8 Asplund R, Aberg H, Wetterberg L. Seasonal changes in the levels of antidiuretic hormone and melatonin in the elderly. *J Pineal Res*. 1995 Apr;18(3):154-8

9 Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 6. Auflage. Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag. 2009. 212

10 Schmidt R-F, Lang F. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 30. Auflage. Heidelberg, Springer Medizin Verlag. 2007. 632

11 Hinghofer-Szalkay H. Gravity, the hydrostatic indifference concept and the cardiovascular system. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Feb;111(2):163-74.

12 Hinghofer-Szalkay H. [homepage on the Internet]. Graz: Open Educational Recourses; [cited 2012 Jul 10]. Eine Reise durch die Physiologie: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; [about 1 screen]. Available from: <http://user.meduni-graz.at/helmut.hinghofer-szalkay/X.2.htm>

13 Valtin H. *Renal Dysfunction: Mechanisms Involved in Fluid and Solute Imbalance*. Boston: Little Brown; 1979; 89-111.

14 Verkman AS, Lencer WI, Brown D, Ausiello DA. Endosomes from kidney collecting tubule cells contain the vasopressin-sensitive water channel. *Nature*. 1988 May19;333(6170):268-269.

15 Convertino VA, Sather TM. Vasoactive neuroendocrine responses associated with tolerance to lower body negative pressure in humans. *Clin Physiol*. 2000 May;20(3):177-84.

16 Greenleaf JE, Petersen TW, Gabrielsen A, Pump B, Bie P, Christensen NJ, Warberg J, Videbaek R, Simonson SR, Norsk P. Low LBNP tolerance in men is associated with attenuated activation of the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Sep;279(3):R822-9.

17 Jardine DL, Melton IC, Crozier IG, Bennett SI, Donald RA, Ikram H. Neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope. *Am J Cardiol*. 1997 May 1;79(9):1302-6.

18 Rössler A, László Z, Haditsch B, Hinghofer-Szalkay HG. Orthostatic stimuli rapidly change plasma adrenomedullin in humans. *Hypertension*. 1999 Nov;34(5):1147-51.

19 Fu Q, Arbab-Zadeh A, Perhonen MA, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Hemodynamics of orthostatic intolerance: implications for gender differences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Jan;286(1):H449-57. Epub 2003 Oct 2.

20 Ludwig DA, Convertino VA. Predicting orthostatic intolerance: physics or physiology? *Aviat Space Environ Med*. 1994 May;65(5):404-11.

21 Levine BD, Lane LD, Buckey JC, Friedman DB, Blomqvist CG. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation*. 1991 Sep;84(3):1016-23.

22 Gasiorowska A, Nazar K, Mikulski T, Cybulski G, Niewiadomski W, Smorawiński J, Krzemiński K, Porta S, Kaciuba-Uściłko H. Hemodynamic and neuroendocrine predictors of lower body negative pressure (LBNP) intolerance in healthy young men. *J Physiol Pharmacol*. 2005 Jun;56(2):179-93.

23 Wikimedia Foundation Inc. [homepage on the Internet]. San Francisco: Wikimedia Foundation Inc.;[updated 2012 Jun 29; cited 2012 Aug 27]]. Jahreszeiten; [about 8 screens]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Jahreszeiten>

24 Handler J. Seasonal variability of blood pressure in California. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Nov;13(11):856-60. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00537.x. Epub 2011 Sep 26.

25 Rusak B, Zucker I. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev*. 1979 Jul;59(3):449-526.

26 Turek FW. Circadian neural rhythms in mammals. *Annu Rev Physiol*. 1985;47:49-64.

27 Meijer JH, Rietveld WJ. Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiol Rev*. 1989 Jul;69(3):671-707.

28 Shephard RJ, Aoyagi Y. Seasonal variations in physical activity and implications for human health. *Eur J Appl Physiol*. 2009 Oct;107(3):251-71. Epub 2009 Jul 16.

29 Hozawa A, Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori-Matsuda K, Tsuji I. Seasonal variation in home blood pressure measurements and relation to outside temperature in Japan. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(3):153-8.

30 Kimura T, Senda S, Masugata H, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, Hirao T, Fukunaga M, Okada H, Goda F. Seasonal blood pressure variation and its relationship to environmental temperature in healthy elderly Japanese studied by home measurements. *Clin Exp Hypertens*. 2010 Jan;32(1):8-12.

31 Imai Y, Munakata M, Tsuji I, Ohkubo T, Satoh H, Yoshino H, Watanabe N, Nishiyama A, Onodera N, Kato J, Sekino M, Aihara A, Kasai Y, Abe K. Seasonal variation in blood pressure in normotensive women studied by home measurements. *Clin Sci (Lond)*. 1996 Jan;90(1):55-60.

32 Kanikowska D, Sugenoja J, Sato M, Shimizu Y, Inukai Y, Nishimura N, Iwase S. Seasonal variation in blood concentrations of interleukin-6, adrenocorticotrophic hormone, metabolites of catecholamine and cortisol in healthy volunteers. *Int J Biometeorol*. 2009 Nov;53(6):479-85. Epub 2009 Jun 9.

33 Hansen AM, Garde AH, Skovgaard LT, Christensen JM. Seasonal and biological variation of urinary epinephrine, norepinephrine, and cortisol in healthy women. *Clin Chim Acta*. 2001 Jul 5;309(1):25-35.

34 Hofman MA, Purba JS, Swaab DF. Annual variations in the vasopressin neuron population of the human suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*. 1993 Apr;53(4):1103-12.

35 Hofman MA, Swaab DF. Seasonal changes in the suprachiasmatic nucleus of man. *Neurosci Lett*. 1992 May 25;139(2):257-60.

36 Weiss A, Beloosesky Y, Grinblat J, Grossman E. Seasonal changes in orthostatic hypotension among elderly admitted patients. *Aging Clin Exp Res*. 2006 Feb;18(1):20-4.

37 Wilson TE, Cui J, Zhang R, Witkowski S, Crandall CG. Skin cooling maintains cerebral blood flow velocity and orthostatic tolerance during tilting in heated humans. *J Appl Physiol*. 2002 Jul;93(1):85-91.

38 Ryyänänen OP, Kivelä SL, Honkanen R. Times, places, and mechanisms of falls among the elderly. *Z Gerontol*. 1991 May-Jun;24(3):154-61.

-
- 39 Verdon F, Boudry JF, Chuat M, Studer JP, Truong CB, Jacot E. [Seasonal variations in arterial pressure in hypertensive patients]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1993 Dec 18;123(50):2363-9.
- 40 Goswami N, Loeppky JA, Hinghofer-Szalkay H. LBNP: past protocols and technical considerations for experimental design. *Aviat Space Environ Med.* 2008 May;79(5):459-71.
- 41 Med Uni Graz [homepage on the Internet]. Graz: Institute of Adaptive & Spaceflight Physiology; [cited 2012 Aug 15]. Automated Multi-Stimulation Test Device [about 2 screens]. Available from: www.meduni-graz.at/iap/AHST.htm
- 42 Tan MP, Duncan GW, Parry SW. Head-up Tilt Table Testing: a state-of-the-art review. *Minerva Med.* 2009 Aug;100(4):329-38.
- 43 Convertino VA. Lower body negative pressure as a tool for research in aerospace physiology and military medicine. *J Gravit Physiol.* 2001 Dec;8(2):1-14.
- 44 Goswami N, Grasser E, Roessler A, Schneditz D, Hinghofer-Szalkay H. The cardiovascular response to lower body negative pressure in humans depends on seal location. *Physiol Res.* 2009;58(3):311-8.
- 45 László Z, Rössler A, Hinghofer-Szalkay HG. Cardiovascular and humoral readjustment after different levels of head-up tilt in humans. *Aviat Space Environ Med.* 2001 Mar;72(3):193-201.
- 46 Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med.* 1994 Jul;97(1):78-88.
- 47 Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Krebs A, Sra JS. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation.* 1995 Jul 1;92(1):54-8.

48 Hinghofer-Szalkay HG, Rössler A, Evans JM, Stenger MB, Moore FB, Knapp CF. Circulatory galanin levels increase severalfold with intense orthostatic challenge in healthy humans. *J Appl Physiol*. 2006 Mar;100(3):844-9.

49 Guillon G, Trueba M, Joubert D, Grazzini E, Chouinard L, Cote M et al. Vasopressin stimulates steroid secretion in human adrenal glands- comparison with angiotensin II effect. *Endocrinology* 1995;136:1285-95

50 Roessler A, Goswami N, Haditsch B, Loeppky JA, Luft FC, Hinghofer-Szalkay H. Volume regulating hormone responses to repeated head-up tilt and lower body negative pressure. *Eur J Clin Invest* 2011; doi: 10.1111/j.13652362.2011.02476.x [Epub ahead of print].

51 Jarvis SS, Florian JP, Curren MJ, Pawelczyk JA. Sex differences in vasoconstrictor reserve during 70 deg head-up tilt. *Exp Physiol*. 2010 Jan;95(1):184-93. Epub 2009 Sep 4.

52 Montgomery LD, Kirk PJ, Payne PA, Gerber RL, Newton SD & Williams BA (1977). Cardiovascular responses of men and women to lower body negative pressure. *Aviat Space Environ Med* 48, 138–145.

53 White DD, Gotshall RW & Tucker A. Women have lower tolerance to lower body negative pressure than men. *J Appl Physiol*1996; 80, 1138–1143.

54 Convertino VA. Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*1998; 275, R1909–R1920.

55 Waters WW, Ziegler MG & Meck JV. Postspaceflight orthostatic hypotension occurs mostly in women and is predicted by low vascular resistance. *J Appl Physiol* 2002; 92, 586–594.