

Diplomarbeit

**Does intravenous cannulation and season affect
orthostatic tolerance in Men?**

eingereicht von

Paul Steiner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Physiologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med Goswami, Nandu

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 07.07.2014

Paul Steiner

Vorwort

Im Herbst 2013 habe ich mich an das Physiologische Institut der Medizinischen Universität Graz gewandt, um ein Thema für meine Diplomarbeit zu finden. Nach einem längeren Gespräch mit Dozent Nandu Goswami wurde mein Interesse für die am Institut durchgeführten Kipptischversuche geweckt. Die kardiovaskuläre Kreislaufregulation und die Möglichkeit mit Hilfe von HUT und LBNP diese an ihre Grenzen zu bringen, um die Reaktionen der Regelkreise beobachten zu können, stellt einen besonders faszinierenden Bereich der vorklinischen Wissenschaften dar. Nach mehreren Gesprächen wurde eine retrospektive Analyse vorhandener Datensätze fixiert.

Danksagungen

Für die hervorragende Betreuung und Unterstützung möchte ich mich an dieser Stelle bedanken bei...

... meinem Betreuer, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. PhD. Nandu Goswami, für die hervorragende Unterstützung, die motivierenden Gespräche und die Flexibilität auf unvorhergesehene Problematiken schnell reagieren zu können.

... meiner Freundin, Anna Steininger, die mir trotz eigener universitärer Vollzeitbelastungen und unseren elterlichen Verpflichtungen unserer Tochter gegenüber, immer wieder Zeit für meine Diplomarbeit freispielte.

... meinen Eltern, Dr. Reinhard Steiner und Eva Steiner, die mir die Möglichkeit boten ein universitäres Studium absolvieren zu können und mich dabei emotional und finanziell unterstützten.

Zusammenfassung

Synkopen sind ein sehr häufiges Krankheitsbild in der Bevölkerung. Orthostatischer Stress kann eine zerebrale Hypoperfusion hervorrufen und damit Ursache des Synkopierens sein. Wie viel orthostatischer Stress von der Kreislaufregulation kompensiert werden kann, wird durch die orthostatische Toleranz angegeben. Dass die orthostatische Toleranz, abhängig von der Person und dem Geschlecht, sehr individuell ist und eine multifaktorielle Ätiologie besitzt, wurde in bisherigen Studien des Öfteren beschrieben. Diese Diplomarbeit untersucht retrospektiv den Einfluss von intravenöser Kanülierung und saisonalen Unterschieden auf die orthostatische Toleranz. Im Vergleich der Jahreszeiten wurden auch die blutdruckregulierenden Hormonkonzentrationen gegenübergestellt.

Dabei wurden die orthostatischen Toleranzzeiten von jungen Männern zwischen 18 und 35 Jahren mit Hilfe eines Kipptisches inklusive Unterdruck in der unteren Körperhälfte (HUT +LBNP) gemessen. Die Auswertung inkludierte Vergleiche zwischen invasiven und nichtinvasiven Studienprotokollen, Sommer und Winter Toleranzzeiten und die Hormonkonzentrationen von Arginin-Vasopressin (AVP), Adrenocorticotropin (ACTH), Aldosteron (ALD), Adrenalin (EPI), Noradrenalin (NE) und der Plasma Renin Aktivität (PRA).

Die Resultate zeigten deutliche Unterschiede der Toleranzzeiten zwischen invasiven ($11,29 \pm 4,609$ min) und nichtinvasiven ($17,67 \pm 5,737$ min) Tests ($p=0,0018$).

Der Jahreszeitenvergleich mit invasiven Protokollen zeigte allerdings keine Unterschiede ($p=0,5173$). Die absoluten Hormonkonzentrationen von AVP ($p=0,0017$), Adrenalin ($p=0,0307$) und Noradrenalin ($p=0,0038$) präsentierten wiederum signifikante Unterschiede. Die Resultate zeigten signifikant höhere Absolutwerte im Winter als im Sommer für AVP $5,631 \pm 5,312$ pg/ml (relative Zunahme +420%), Adrenalin $50,39 \pm 58,03$ pg/ml (relative Zunahme +230%) und Noradrenalin $302,4 \pm 152,1$ pg/ml (relative Zunahme +105%).

Es zeigte sich, dass venöse Kanülierungen bei jungen Männern einen deutlichen Effekt auf die orthostatische Toleranzzeit haben. Durch eine 30 Minuten andauernde Ruhephase nach der Kanülierung und vor Beginn der Messungen wurde versucht die neurogenen und psychologischen Effekte der venösen Punktion, oder auch der punktionsinduzierten Stress Hormone, möglichst gering zu halten. Dadurch zeigte sich, dass die Menge der Blutentnahmen (ca. 160 ml Vollblut) bei Probanden, die unter stufenweise forcierter Hypovolämie (HUT +LBNP) stehen, die relevante Ursache für die reduzierte Toleranz ist. Obwohl einige Baseline Werte der Hormonkonzentrationen signifikante Unterschiede zeigten, differierten die orthostatischen Toleranzzeiten in Abhängigkeit der Jahreszeiten

nicht. Trotz der Unterschiede der Baseline Daten, waren die absolut Werte der Hormonkonzentrationen zum Zeitpunkt der Präsynkope in beiden Saisonen (Sommer/Winter) gleich. Demnach reagieren die Homöostase Mechanismen, die für die orthostatischen Toleranz verantwortlich sind, im Winter und Sommer gleich.

Abstract

Syncope is a common clinical state and can occur in normal subjects on standing up from a supine position. The orthostatic tolerance is known to differ across persons and gender. In addition, the etiology of orthostatic intolerance is multifactorial. This Diplomarbeit explores the role of intravenous cannulation as well as seasons on orthostatic tolerance. Our hypothesis was that intravenous cannulation and the seasons affect orthostatic tolerance time. Comparison of the seasonal orthostatic tolerance times and the blood pressure-regulating hormone concentrations were done. This study is a retrospective analysis of data that have been collected over several years at the Physiology of the Medical University Graz. The orthostatic tolerance times of young men aged between 18 and 35 years were measured by head up to tilt (HUT) and lower body negative pressure (LBNP). The evaluation included comparisons between invasive and non-invasive study protocols, summer and winter tolerance times and the hormones arginine vasopressin (AVP), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), aldosterone (ALD), epinephrine (EPI), norepinephrine (NE) and the plasma renin activity (PRA).

The results showed a significant discrepancy between the tolerance times of invasive ($11,29 \pm 4,609$ min) and non- invasive ($17,67 \pm 5,737$ min) tests ($p=0,0018$).

The seasonal comparison of tests with invasive protocols showed no differences ($p=0,5173$). The absolute hormone concentrations of AVP ($p=0,0017$), epinephrine ($p=0,0307$) and norepinephrine ($p=0,0038$) presented significant differences. The absolute values were significantly higher in winter for AVP $5,631 \pm 5,312$ pg/ml (relative % increase +420%), epinephrine $50,39 \pm 58,03$ pg/ml (relative % increase +230%) and norepinephrine $302,4 \pm 152,1$ pg/ml (relative % increase +105%).

It was found that a venous cannulation in young men had a worsening effect on orthostatic tolerance time. While several factors (e.g. neurogenic, psychological, etc.) could have contributed to this reduction in tolerance times with intravenous cannulation, it would be reasonable to suggest that the extra volume of blood being removed (approx. 160 ml whole blood) in subjects already undergoing graded central hypovolemia (via HUT +LBNP) could have been the main factor responsible for this. The effects of neurogenic and psychological influences induced by venous cannulation, as well as the effects on stress hormones, were reduced by allowing for 30 min to pass after venous cannulation and before doing any measurements.

However, although some baseline values of hormone concentrations showed differences, there were no differences in orthostatic tolerance time in the summer-winter times. Despite

different baselines, the absolute values of the hormones at presyncope were similar in both seasons. This suggests the presences of functional homeostatic mechanisms that are responsible for maintaining orthostatic tolerance to similar levels in both seasons.

Keywords: hormones, intravenous cannulation, orthostatic tolerance time, season,

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	iii
Danksagungen	iv
Zusammenfassung	v
Abstract.....	vii
Inhaltsverzeichnis	ix
Glossar und Abkürzungen	xi
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Kipptisch in der klinischen Diagnostik.....	2
1.2 HUT und LBNP in der Wissenschaft	2
1.3 Kreislaufregulation	3
1.3.1 Regulation des Blutdrucks.....	3
1.3.2 Zentrale Kreislaufregulation.....	5
1.3.3 Herzfrequenz	7
1.3.4 Schlagvolumen	7
1.3.5 Herzzeitvolumen.....	8
1.3.6 Mittlerer arterieller Druck (MAP).....	8
1.3.7 Frank-Starling Mechanismus.....	9
1.4 Tests der Kreislaufregulation.....	10
1.4.1 Schellong Test	10
1.4.2 Valsalva Versuch.....	10
1.4.3 Müller Versuch	11
1.5 Kreislaufhormone	11
1.5.1 Katecholamine	11
1.5.2 Adrenokortikotropin (ACTH).....	12
1.5.3 Renin und Aldosteron.....	13
1.5.4 Vasopressin.....	14
1.5.5 Adrenomedullin und Galanin	15
1.6 Orthostase	16
1.6.1 Orthostaseregulation.....	16
1.6.2 Synkope und Präsynkope	18
1.6.3 Orthostase Simulation	20
1.7 Venenpunktion und Orthostase.....	23
1.8 Einflüsse der Jahreszeiten auf die Orthostaseregulation.....	23
2 Ziele und Hypothesen.....	25
2.1.1 Hypothese #1	25
2.1.1 Hypothese #2	25
2.1.2 Hypothese #3	25
3 Material und Methoden	26
3.1 Hämodynamik, Monitoring der Systemautonomie.....	26
3.2 Blutproben und Analyse	27
3.3 Kombiniert HUT + abgestufte LBNP Sessions	27
3.4 Statistik und Analyse	29

4	Ergebnisse und Resultate.....	30
5	Diskussion	39
6	Literaturverzeichnis.....	48

Glossar und Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropin
ADM	Adrenomedullin
ALD	Aldosteron
AVP	Arginine-Vasopressin
BRS	Baroreceptorreflex Sensitivität
BP	Blutdruck
CBF	zerebraler Blutfluss
CBP	zerebraler Blutdruck
EPI	Adrenalin, Epinephrine
GAL	Galanin
HR	Herzfrequenz
HUT	passive Aufrichtung
LBNP	lower body negative pressure
MAP	mittlere arterielle Druck
NE	Noradrenalin, Norepinephrine
OS	orthostatischer Stress
OTT	orthostatische Toleranzzeit
PRA	Plasma Renin Aktivität
SV	Schlagvolumen
TPR	total peripherer Widerstand

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage der Baror-, Chemo- und Volumenrezeptoren, sowie die dazugehörigen afferenten Nervenbahnen N.IX und N.X.....	4
Abbildung 2: Zusammenhang von Druckveränderung, Pressorezeptoraktivität und die daraus resultierende inverse Sympathikusantwort	4
Abbildung 3: Zentrale Kreislaufregulation.....	6
Abbildung 4: Kardiovaskuläre Funktionsgrößen der jungen gesunden Durchschnittsbevölkerung im Vergleich Frau/Mann	7
Abbildung 5: Darstellung des MAP (MAD) in einer typischen Blutdruckkurve peripherer Gefäße.....	8
Abbildung 6: Frank-Starling Mechanismus	9
Abbildung 7: Valsalver Manöver	11
Abbildung 8: Cholinerge (Ach), adrenerge (NE) und dopaminerge (D) Übertragung im vegetativen System, sowie Bildungsort von Adrenalin (EPI) und Noradrenalin (NE) im NNM (Adrenalin / Noradrenalin = 4/1).....	12
Abbildung 9: ACTH Regelkreis und Einflussgrößen.	13
Abbildung 10: Bildungsorte von Renin und Aldosteron, sowie deren Einflüsse auf das Kreislaufsystem bei Blutvolumen- oder Elektrolytveränderungen. (21,23,24).....	14
Abbildung 11: ADH (AVP) Regelkreis.	15
Abbildung 12: Druckverteilung bei einem 180 cm großen Menschen. Darstellung der hydrostatischen Indifferenzebene (3)	17
Abbildung 13: Kurve der zerebralen Autoregulation.....	18
Abbildung 14: Kipptischversuch mit Auswirkung	20
Abbildung 15: Schematischer Aufbau eines Tisches mit LBNP-Vorrichtung.	22
Abbildung 16: Variation des systolischen Blutdrucks während eines Jahres (48).	24
Abbildung 17: HUT + LBNP Protokoll zur Präsynkopenprovokation. (36)	28
Abbildung 18: Männlicher Proband mit Betreuung (Prof. Hinghofer-Szalkay).	29
Abbildung 19: Vergleich orthostatische Toleranzzeit von Probanden mit und ohne intravenöser Blutentnahme.	30
Abbildung 20: Orthostatische Toleranzzeit im Sommer-Winter-Vergleich.	31
Abbildung 21: Verteilung der basalen Werte von AVP im Sommer-Winter Vergleich....	32
Abbildung 22: Verteilung der basalen Werte von Adrenalin im Sommer-Winter Vergleich	33

Abbildung 23: Verteilung der basalen Werte von Noradrenalin im Sommer-Winter Vergleich	33
Abbildung 24: Verteilung der basalen Werte von ALD im Sommer-Winter Vergleich... .	34
Abbildung 25: Verteilung der basalen Werte von PRA im Sommer-Winter Vergleich....	34
Abbildung 26: Verteilung der basalen Werte von ACTH im Sommer-Winter Vergleich.	35
Abbildung 27: Absolutwerte der ALD-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich.	35
Abbildung 28: Absolutwerte der AVP-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich.	36
Abbildung 29: Absolutwerte der ACTH-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich.	36
Abbildung 30: Absolutwerte der PRA-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich.	37
Abbildung 31: Absolutwerte der EPI-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich.	37
Abbildung 32: Absolutwerte der NE-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich.	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer, die an den HUT+LBNP Studien der letzten Jahre am Institut für Physiologie der medizinischen Universität Graz teilgenommen haben und in dieser Studie berücksichtigt wurden.	30
Tabelle 2: Blutspiegel der Blutdruckregulierenden Hormone im Sommer und Winter Vergleich, sowie unter aufgetretener Präsynkope.	31
Tabelle 3: Vergleiche der Mittelwerte der Plasma Hormonspiegel in Prozent.	31

1 Einleitung

Ein vorübergehender Verlust des Bewusstseins ist ein weitverbreitetes Phänomen in der Bevölkerung. Dieses Synkopieren kann unterschiedliche Ursachen haben, wobei die zerebrale Minderperfusion letztendlich der Auslöser für den Bewusstseinsverlust und den damit verbundenen Verlust der aufrechten Haltung (Orthostase) darstellt. Sich aus einer liegenden oder auch sitzenden Position aufzurichten, kann bereits ausreichend Stress für das Kreislaufsystem bedeuten. Dieser orthostatische Stress (OS) wird durch ein „Versacken“ (Pooling) des venösen Blutes und einen damit reduzierten venösen Rückfluss zum Herzen (Preload) hervorrufen. Die Kreislaufregulation versucht den einwirkenden OS bestmöglich zu kompensieren, um den mittleren arteriellen Druck (MAP) aufrecht zu halten und ausreichend zerebrale Perfusion zu gewährleisten. Wie viel OS die Kreislaufregulation kompensieren kann, ist eine sehr individuelle Eigenschaft. Diese sogenannte orthostatische Toleranz wird durch viele verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel die Körpergröße oder das Blutvolumen, beeinflusst. In dieser Arbeit werden die Rolle von venösen Blutentnahmen und die Einflüsse der unterschiedlichen Jahreszeiten (Winter/Sommer) für orthostatische Toleranz von jungen Männern untersucht. Die hierfür benötigten Daten wurden am Institut für Physiologie der medizinischen Universität Graz in verschiedenen Studien der letzten Jahre gesammelt. Die orthostatische Belastung der verwendeten Studien wurde mit Hilfe von HUT (passiver Aufrichtung) durch einen Kipptisch erzeugt. Dabei konnte durch den Effekt der Schwerkraft ein venöses Pooling erreicht werden. Um die orthostatische Belastung weiter zu erhöhen, wurde mittels LBNP (lower body negative pressure) in der unteren Körperhälfte ein Unterdruck erzeugt und dadurch das venöse Pooling verstärkt. Dabei wurde der Kreislauf bis zum Auftreten einer Präsynkope, also der Vorstufe einer Synkope, belastet. Der dadurch einwirkende OS hat komplexe Reaktionen des Kreislaufs und des Endokrinen Systems zur Folge. Eine hydrostatische Dysregulation ist in aufrechter Haltung meist Ursache einer Präsynkope. Dabei kommt es zu einer Reduktion des Barorezeptoren Drucks und des primären kardialen Preload und damit zu einer Verschiebung des arteriellen und venösen hydrostatischen Indifferenzpunktes. Eine Hypoperfusion des Gehirns mit anschließender Synkope ist die Folge. Der Körper versucht dies durch eine neurohumorale Antwort zu kompensieren, wobei es zu einer Aktivierung des Sympathikus und zu einer vermehrten Hormonausschüttung kommt.

1.1 Kipptisch in der klinischen Diagnostik

In der Diagnostik der Humanmedizin hat sich der Kipptisch (HUT) als Untersuchungsverfahren etabliert und andere Test, wie den Schellong Test, abgelöst. Mit Hilfe von HUT kann die Adaption des BP an passive Lageänderungen von Patienten abgeklärt werden und orthostatische oder vasovagale Synkopen als Ursache wiederholt auftretender Bewusstseinsverluste festgestellt werden. Synkopen sind in der Allgemeinbevölkerung häufig auftretende Ereignisse. Vor allem unter älteren Menschen kommt es häufig zu plötzlichen Bewusstseinsverlusten mit oft schweren Verletzungen. Die Inzidenz für Synkopen unter der älteren Bevölkerung beträgt dabei 6% pro Jahr. Aber bereits zwischen dem 6 und 18 Lebensmonat werden Synkopen als sogenannte „breath holding spells“ beschrieben (5% aller Kleinkinder). Mit dem Wachstum verschwinden diese Ereignisse wieder. Zwischen dem 15. und 24. Lebensjahr zeigten sich erneut Häufungen von Synkopen (vor allem vasovagal). 47% der Frauen und 24% der Männer erleben mindestens eine vasovagal bedingte Synkope. Häufig werden auch Rezidive beschrieben. Mit dem Alter steigt die Inzidenz wieder stetig an. 40% aller Patienten, die auf Grund einer Synkope die Notfallambulanz aufsuchen, zeigen ein Alter über 65 Jahre. HUT-Untersuchungen werden meist durchgeführt, wenn bereits durchgeführte Diagnostik wie Echokardiographie, Ergometrie, Langzeit-Blutdruckmessung, Langzeit-EKG und einfache Kreislauftests kein schlüssiges Ergebnis bringen konnten. Ist eine zusätzliche Belastung zu HUT notwendig wird in der klinischen Praxis meist eine pharmakologische Provokation mittels Nitroglycerin durchgeführt, um ein verstärktes Pooling zu erreichen. (1,2)

1.2 HUT und LBNP in der Wissenschaft

Neben der klinischen Diagnostik hat auch in der kardiovaskulären Wissenschaft HUT + LBNP einen sehr hohen Stellenwert eingenommen. Reaktionen des Hormonsystems, des Nervensystems oder der kardialen Parameter konnten in vielen Kipptischstudien beobachtet werden. Hilfreiche Maßnahmen für Patienten, die an einer geringen orthostatischen Toleranz leiden, konnten entwickelt werden. Maßnahmen um das Kreislaufsystem zu unterstützen konnten durch HUT + LBNP Forschung hervorgebracht und auf Sinnhaftigkeit geprüft werden. Parallel dazu hat die Raumfahrt-Forschung kontinuierlich an Stellenwert gewonnen. Auch am Institut für Physiologie der medizinischen Universität Graz hat sich diese etabliert und genießt international einen guten Ruf. Dabei konnten mittels HUT + LBNP eine Menge aufschlussreicher Informationen geliefert werden. Die physiologischen Veränderungen in der Schwerelosigkeit und vor allem die erniedrigte orthostatische Toleranz nach

Raumfahrten konnte mittel HUT und LBNP Tests gut nachvollzogen werden und lieferten wichtige Informationen für zukünftige Missionen.

Die in den letzten Jahren durchgeführten Studien lieferten eine Menge an Daten, die am Institut kodiert gespeichert wurden. Dadurch konnte dieser retrospektive Vergleich von Daten die notwendigen Informationen erhalten.

1.3 Kreislaufregulation

Unter dem Begriff Kreislaufregulation werden alle Faktoren, die eine entscheidende Bedeutung für das Kreislaufsystem und der Organdurchblutung haben, zusammengefasst. Hierunter werden der arterielle Blutdruck, das intravasale Volumen, das Herzzeitvolumen und der totale periphere Widerstand (TPR) verstanden. Diese Faktoren können durch Hormone (endokrin), durch das vegetative Nervensystem (neurogen), durch lokale Wirkstoffe (parakrin) und durch glatte Muskulatur (myogen) beeinflusst werden.

1.3.1 Regulation des Blutdrucks

Der Regulation des Blutdrucks kann in kurz-, mittel- und langfristige Regelmechanismen eingeteilt werden. Die kurzfristige Regulation des Blutdrucks kann in wenigen Sekunden bis Minuten ablaufen. Eine wesentliche Rolle hierfür spielen arterielle Barorezeptoren (Pressorezeptoren) und Chemorezeptoren, die in der Tunica Media und Adventitia der Karotissinus und im Aortenbogen lokalisiert sind, sowie die in den Vorhöfen lokalisierten Volumenrezeptoren (Abbildung 1). Änderungen des Blutdrucks rufen eine Änderung der Gefäßdehnung hervor, welche durch die Barorezeptoren erkannt wird. Die Rezeptoren kodieren die Information als Frequenzmuster (Abbildung 2) und senden diese über afferente Nervenfasern (Nn Glossopharyngeus n.IX, N. Vagus N.X) an den Hirnstamm weiter.

Die Barorezeptoren in den Karotissinus reagieren ab einem arteriellen Druck über 60 mmHg sehr sensibel, im Aortenbogen bereits ab einem Wert von 30 mmHg. Schnelle Änderungen des Blutdrucks und hohe Anstiegsgeschwindigkeiten werden besonders sensibel von den Barorezeptoren erkannt und weiterverarbeitet. Deshalb werden sie auch als Proportional-Differential-Sensoren bezeichnet. Bei hohem Druck steigt die Entladungsfrequenz, was wiederum den Vagus Tonus ansteigen lässt und den Sympathikus hemmt. Sinkt der Blutdruck verhält es sich vice versa. (3,4)

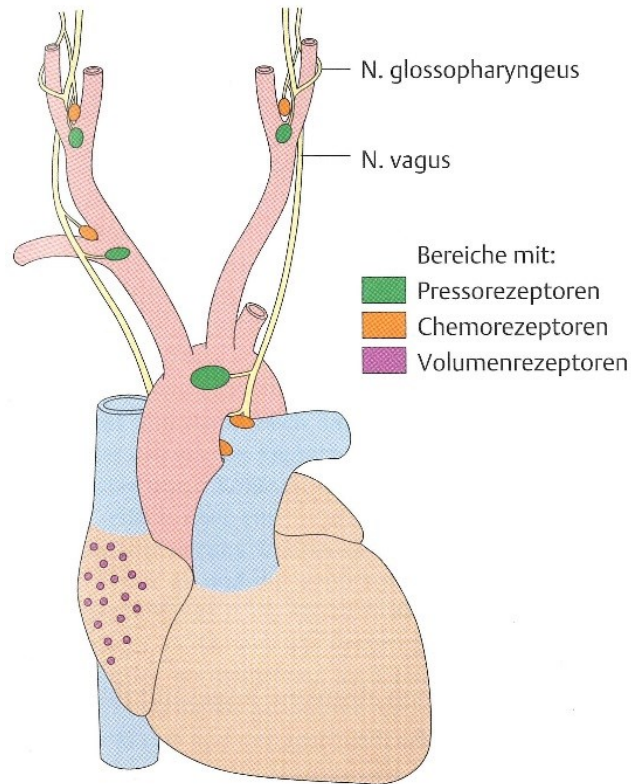


Abbildung 1: Lage der Baror-, Chemo- und Volumenrezeptoren, sowie die dazugehörigen afferenten Nervenbahnen N.IX und N.X. (76)

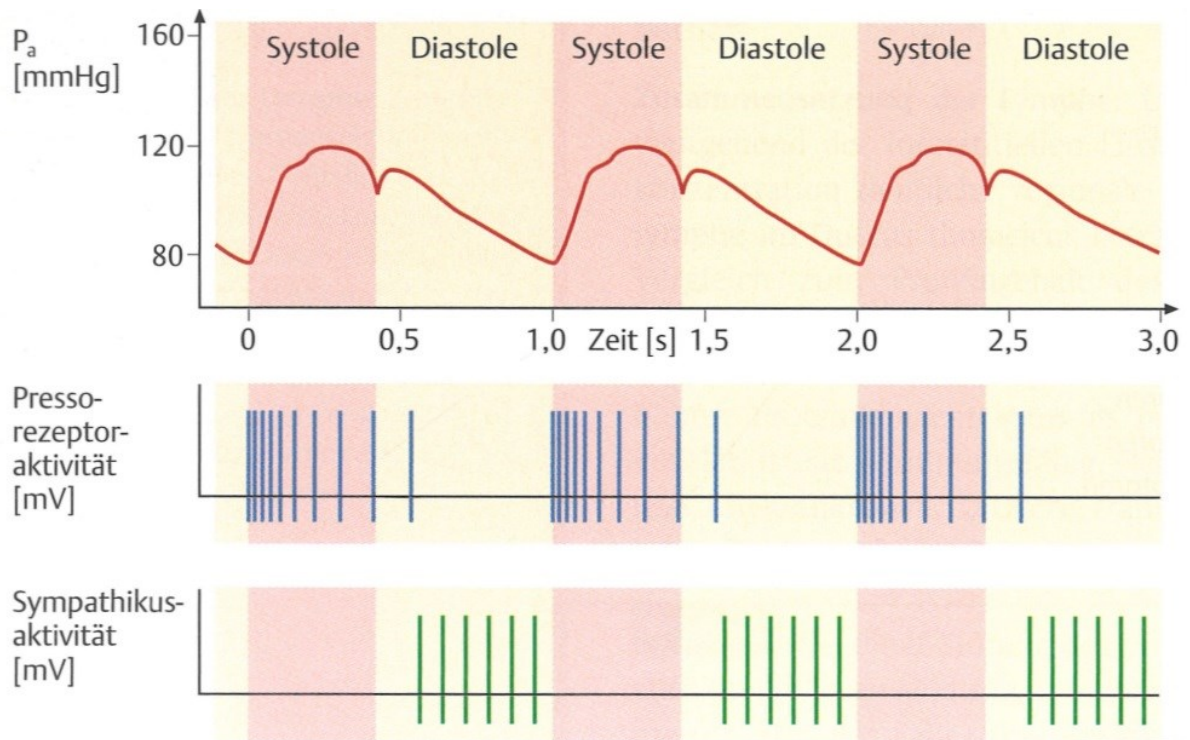


Abbildung 2: Zusammenhang von Druckveränderung, Pressorezeptoraktivität und die daraus resultierende inverse Sympathikusantwort.(5)

Mittelfristige Blutdruckregulation des Blutdrucks erfolgt vor allem durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und durch den Salz-Wasser-Haushalt. Dabei ist die Perfusion der Niere entscheidend, die bei einer Minderperfusion der Niere die Renin-Freisetzung stimuliert. Über das RAAS kommt es zu einer Vasokonstriktion und dadurch zu einer Blutdrucksteigerung. Weiter unten (1.4.3 Renin und Aldosteron) wird darauf nochmals eingegangen.

Eine langfristige Blutdruckregulation ist abhängig vom Blutvolumen und wird ebenfalls über die Niere durch die Wasserausscheidung bestimmt. Steigt der Blutdruck, dann wird im Herzen ANP (atriales natriuretisches Peptid) ausgeschüttet. Dies initiiert eine vermehrte Wasserausscheidung in der Niere. Sinkt hingegen der Druck wird vermehrt AVP ausgeschüttet, was die renale Wasser-Rückresorption verstärkt. Über die weiteren Funktionen von AVP wird ebenfalls weiter unten (1.4.4 Vasopressin) eingegangen.

1.3.2 Zentrale Kreislaufregulation

Über sympathische Neurone steht das Kreislaufsystem unter einer sympathischen Grundaktivität. Diese sympathischen Neurone werden in der ventrolateralen Medulla Oblongata durch einen Anstieg des Kohlendioxidpartialdruck, durch inspiratorische Neurone, durch zerebrale Ischämien, durch den Hypothalamus, durch arterielle Chemorezeptoren (Glomerula carotica und aortica) und spinale Afferenzen positiv beeinflusst. Im Gegenzug beeinflussen die arteriellen Barorezeptoren die sympathische Grundaktivität negativ über eine Schaltstelle im Nucleus tractus solitarii, was als Enthemmung oder Disinhibition bezeichnet wird. Fällt nun der Blutdruck oder verringert sich das Schlagvolumen des Herzens, sinkt die Enthemmung der sympathischen Neurone durch die arteriellen Barorezeptoren. Eine Anhebung der Herzfrequenz, des Schlagvolumens und des TPR, sowie des zentralvenösen Drucks sind die Folge. Was wiederum zu einer Normalisierung des Blutdrucks führt. Ebenso wie die Beeinflussung der sympathischen Afferenzen werden auch parasympathische Neurone des N. Vagus über Schaltstellen im Nucleus ambiguus und Nucleus dorsalis n. vagi durch die art. Barorezeptorafferenzen beeinflusst. Die Beeinflussung der parasympathischen Neurone hat eine Wirkzeit von etwa 1-2 Sekunden und ist deutlich schneller als die der sympathischen (5-10 Sekunden) und hat daher für die Orthostaseregulation eine sehr große Bedeutung. Die hier kurz beschriebenen Schaltkreise werden als Barorezeptorenreflex bezeichnet und verhindern vor allem eine zerebrale Hypoperfusion. Unter chronischen Druckveränderungen passen sich die

Barorezeptoren an. Es kommt zum sogenannten Resetting. (3,4)

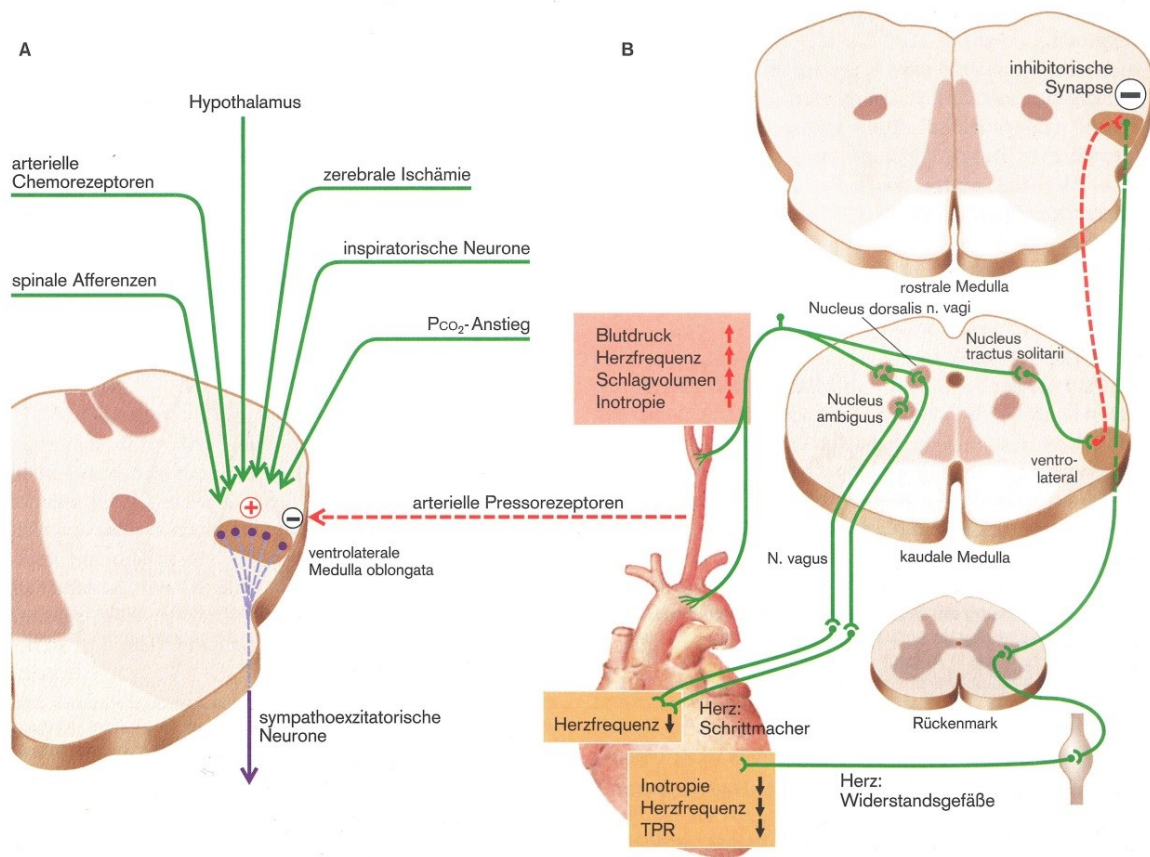


Abbildung 3: Zentrale Kreislaufregulation. A) Medulla oblongata mit Einflussfaktoren und sympathoexzitatorische Neurone. B) Regelkreis der Kreislaufregulation. Signaltransport von Drucksensoren über sensorische Afferenzen zur Medulla mit Umschaltung und Weiterverarbeitung. Inklusive deren inhibitorischen Einfluss auf sympathische Efferenzen.(4)

Wie im Hochdrucksystem gibt es auch im Niederdrucksystem Dehnungsrezeptoren. Diese befinden sich in der Arteria pulmonalis, den Vorhöfen und Ventrikeln, sowie in den Hohlvenen. Die Rezeptoren in den Vorhöfen werden in A- und B-Rezeptoren unterschieden. Wobei die A-Rezeptoren während der Vorhofaustreibungsphase erregt werden und eine Sympathikusaktivierung zur Folge haben. Die Erregung der B-Rezeptoren erfolgt während der Vorhoffüllung und hat eine Hemmung des Sympathikus zur Folge.

Die Rezeptoren in den Ventrikeln haben vor allem Einfluss auf die Herzfrequenz. (3,4)

1.3.3 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz, also die Schläge des Herzens in einer Minute, wird maßgeblich durch das Verhältnis Parasympathikus zu Sympathikus beeinflusst. Sinkt zum Beispiel die Aktivität des Parasympathikus, so schlägt das Verhältnis zugunsten des Sympathikus aus und es kommt zu einem Anstieg der Herzfrequenz (Chronotropie) und der Schlagkraft (Inotropie), sowie das Schlagvolumen. Die herznervierenden sympathischen Fasern (Noradrenalin), welche aus den 5-6 thorakalen Segmenten stammen, versorgen das Myokard der Vorhöfe und Ventrikel. Die parasympathischen vagalen Fasern (Acetylcholin) versorgen vor allem die primären Schrittmacherzentren Sinus- und AV-Knoten, sowie die beiden Vorhöfe. Beide Fasertypen haben Einfluss auf die Ionenkanalaktivität der Sinuskotenzellen und dadurch auf die Herzfrequenz. Auch die Katecholaminausschüttung und der Barorezeptorreflex nehmen Einfluss auf die Herzfrequenz. (4)

1.3.4 Schlagvolumen

Das Schlagvolumen bezeichnet das Blutvolumen, welches während der Systole aus dem linken Ventrikel des Herzen ausgeworfen wird. Es entsteht aus der Differenz zwischen enddiastolischem Volumen und endsystolischem Volumen des linken Ventrikels. Das Verhältnis von Schlagvolumen zu enddiastolischem Volumen wird als Ejektionsfraktion (EF) bezeichnet. Normalwerte des Schlagvolumens eines erwachsenen Mannes sind in etwa 70 ml, einer erwachsenen Frau ca. 50ml. Normwerte der EF betragen etwa 50%-60% und geben Auskunft über die Effizienz des Herzen (je höher, desto besser). (4,6)

	Frauen		Männer	
	absolut	relativ	absolut	relativ
Herzgewicht	250 - 300 g	~ 4,8 g/kg	300 - 350 g	~ 5,7g/
Herzvolumen	500 - 600 ml	9,5 - 10 ml/kg	600 - 800 ml	11 - 12 ml/kg

	Frauen		Männer	
	in Ruhe	max. Belastung	in Ruhe	max. Belastung
Schlagvolumen	~ 40 - 50 ml	~ 70 - 90 ml	~ 60 - 80 ml	~ 110 130 ml-
Herzminuten- volumen	3 - 5 l	12 - 14 l	4 - 6 l	18- 20 l
Herzfrequenz	~ 70 /min	~220-LA/min	~ 60 /min	~220-LA/min

Abbildung 4: Kardiovaskuläre Funktionsgrößen der jungen gesunden Durchschnittsbevölkerung im Vergleich Frau/Mann . (7)

1.3.5 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen berechnet sich aus dem Schlagvolumen über die Zeit - üblicherweise pro Minute (Herzminutenvolumen l/min). Um eine ideale Versorgung der Gewebe zu gewährleisten, wird das Herzminutenvolumen permanent an die aktuellen Bedürfnisse angepasst. Die Größe des Herzminutenvolumens ist abhängig von Körperoberfläche und beträgt beim Erwachsenen ca. 4-6 l/min (Abbildung 4). Um hier einen besseren Vergleich möglich zu machen, wurde der Herzindex definiert. Dabei wird das Volumen auf 1m² berechnet, also im Mittel 3,4l/min*m². (4)

1.3.6 Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Der MAP oder auch MAD gibt den durchschnittlich herrschenden Mittelwert des Blutdrucks (BP) an, der von den systolischen und diastolischen Veränderungen der Gefäße unabhängig ist. Berechnet wird er annäherungsweise durch $MAP = \text{diast. Druck} + 1/3 (\text{syst. Druck} - \text{diast. Druck})$ (8). Interessanter ist jedoch die Zusammensetzung. $MAP = SV \times HR \times TPR$. Um den MAP konstant zu halten, kann die Kreislaufregulation durch Veränderung des SV, der HR oder des TPR reagieren. Sinkt zum Beispiel das SV auf Grund eines geringeren Preloads, kann dies bis zu einem gewissen Grad durch Anhebung von HR und TPR kompensiert werden.

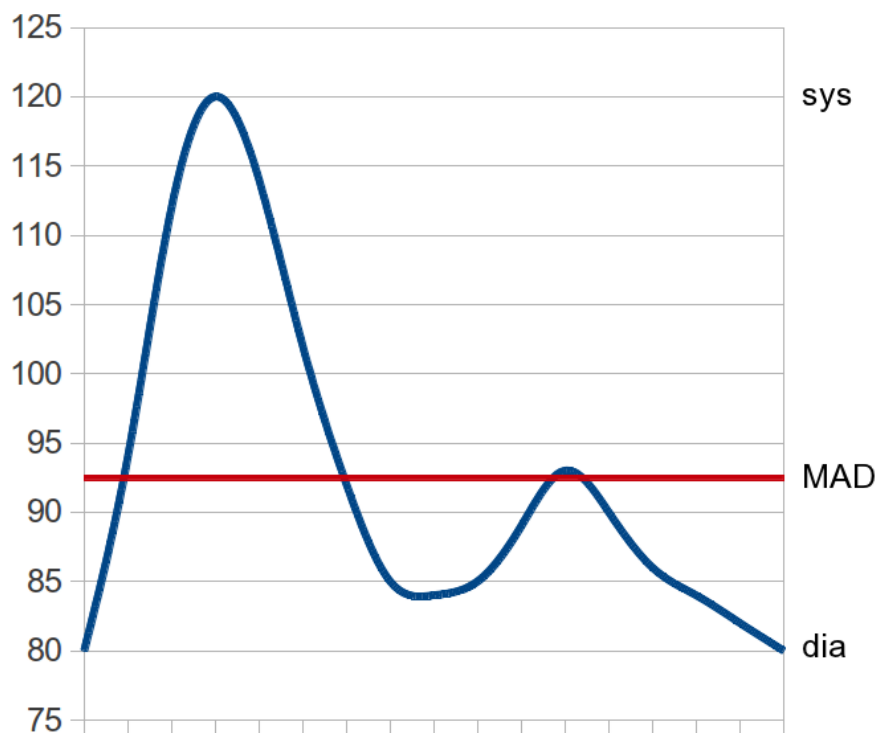


Abbildung 5: Darstellung des MAP (MAD) in einer typischen Blutdruckkurve peripherer Gefäße. Die Y-Achse zeigt den Druck in mmHg. (9)

1.3.7 Frank-Starling Mechanismus

Der Frank-Starling Mechanismus ist eine Beschreibung der Zusammenhänge zwischen Füllung und Auswurfleistung des Herzens. Er beschreibt die Anpassung des Herzens an kurzfristige Schwankungen von Druck und Volumen und somit der Förderleistung. Wichtig ist dies bei Volumenverschiebungen im Körper unter Lageveränderungen. Also entscheidend bei der Orthostaseregulation. (10)

Eine Zunahme des venösen Füllungsdrucks (steigende Vorlast/ Preload) bewirkt eine Zunahme der Schlagkraft des Herzens. Entscheidend hierfür ist die Vordehnung des Myokards. Bei der Vordehnung werden überlappende Aktin- und Myosinfilamente auseinander gezogen und können dadurch verstärkte Kontraktion durchführen. Eine starke Vordehnung erhöht also auch die Kontraktionskraft. Neben der Kontraktionskraft wird auch Ca^{2+} Empfindlichkeit der Myofilamente durch eine Vordehnung positiv beeinflusst. Abbildung 6 zeigt eine Anpassung an eine erhöhte Vorlast bei gleichbleibendem Druck. (4,11)

Die Herzaktion wird unter physiologischen Bedingungen primär vom Kreislaufzentrum koordiniert. Kommen zusätzliche Störgrößen zur Kreislaufregulation hinzu, worauf das Kreislaufzentrum nicht adäquat reagieren kann, tritt der Frank-Starling Mechanismus deutlich in Kraft. Beispiele hierfür wäre die respiratorische Arrhythmie. (11)

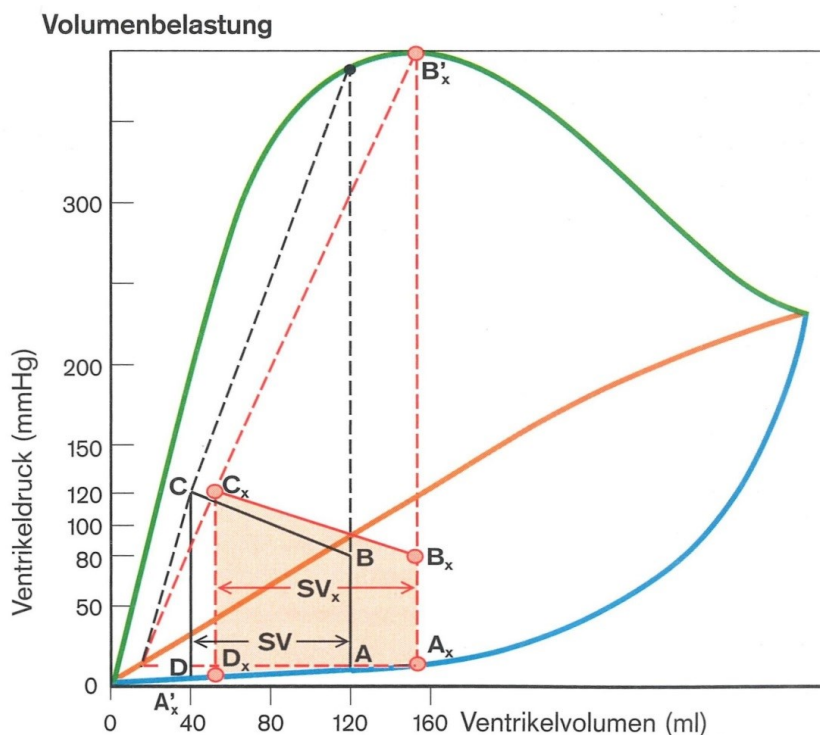


Abbildung 6: Frank-Starling Mechanismus: Volumen Anpassung. Der Arbeitspunkt A verschiebt sich auf der Ruhedehnungskurve (blau) nach rechts (Ax). Es entsteht eine neue

Kurve der Unterstützungsmaxima, sowie ein neues Schlagvolumen (SV_x) bei gleichbleibendem Aortendruck. (4)

1.4 Tests der Kreislaufregulation

1.4.1 Schellong Test

Die Funktionstüchtigkeit der Kreislaufregulation kann mit einem Orthostaseversuch, dem Schellong Test, geprüft werden. Dabei werden BP und HR zuerst am sitzenden/liegenden, dann am stehenden Probanden ermittelt. Im Normalfall steigt die HR etwas (10-20 bpm) an, der arterielle Blutdruck bleibt jedoch stabil (ein kurzzeitiges (1-3 s), leichtes Absinken ist initial möglich). Die erhaltenen Werte zeigen die Effektivität der Kreislaufregulation. Zeigt der Schellong Test keine Auffälligkeiten, ist der Kreislauf im Stande auf hydrostatischen Änderungen durch Lageänderungen adäquat zu reagieren. In der modernen Diagnostik wird der Schellong Test durch eine Kipptischuntersuchung (HUT) ersetzt, wobei die Patienten unter Kontrolle der HR und BP auf einem Kipptisch festgurtet werden. Anschließend erfolgt eine Ruhephase (20 Minuten), um den Kreislauf zu beruhigen, bevor der Tisch in die Vertikale aufgekippt wird und eine Stehphase von 20 Minuten beginnt. Die Manöver können auch öfter hintereinander wiederholt werden. Die Kipptischuntersuchung dient vor allem der Synkopenabklärung und wird auch im klinischen Alltag eingesetzt. (12,13)

Weiter unten (1.5 Orthostase) werden die Vorgänge während einer Kipptischuntersuchung genauer erläutert.

1.4.2 Valsalva Versuch

Der Valsalva Versuch testet die Reaktion des Kreislaufs (BP, HR) auf eine Zunahme des intrathorakalen Drucks. Dabei sollen die Probanden gegen einen Widerstand ausatmen. Im Normalfall nimmt durch das Anpressen die HR zunächst ab. Die Barorezeptoren registrieren eine Druckzunahme und veranlassen eine Reduktion der HR. Der zunehmende externe Druck auf das Herz und die thorakalen Blutgefäße komprimiert die Herzkammern und die Gefäße. Der transmurale Druck nimmt ab. Die Venenkompression und die rechtsatriale Druckerhöhung reduzieren den venösen Rückstrom. Anschließend wird die HR jedoch wieder gesteigert, da das Schlagvolumen durch die Druckerhöhung und den reduzierten venösen Rückstrom rasch abnimmt und ein Blutdruckabfall die Folge ist. Beginnt der/die ProbandIn wieder normal zu atmen, kommt es zu einem Druckabfall und einer reflexartigen Erhöhung der HR. Über die Aktivierung des Sympathikus erhöht sich der periphere Widerstand. Ein Einpendeln von BP und HR ist die Folge. (12,14)

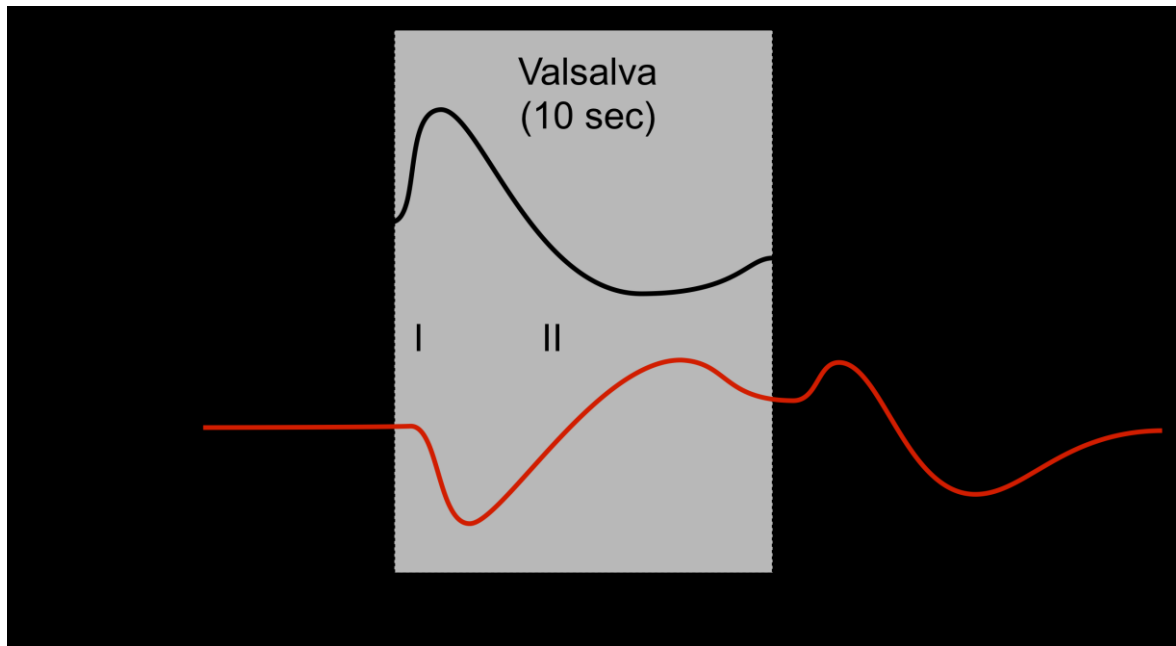


Abbildung 7: Valsalver Manöver. (I) Beginn Atmung Druck, (II) Abfall von BP und Erhöhung der HR, (III) Beginn Normaler Atmung, (IV) Einpendeln von BP und HR zum Ausgangswert. (14)

1.4.3 Müller Versuch

Der Müllerversuch ist genau gegenteilig dem Valsalva Versuch. Dabei wird bei geschlossenem Mund und Nase forciert eingeatmet. Ein intrathorakaler Unterdruck ist die Folge und die Kreislaufreaktion kann beurteilt werden. (12)

1.5 Kreislaufhormone

Orthostatische Herausforderungen rufen Regelmechanismen des kardiovaskulären und neuroendokrinen Systems hervor. Ein Abfall der kardialen Füllung reduziert die Signtrate der kardiopulmonaren Rezeptoren und löst eine Reaktion des neurohormonalen Systems aus. Hierbei wird die Aktivität des Sympathikus erhöht und es kommt auch zu einer verstärkten Hormonausschüttung (Katecholamine, Renin, Aldosteron, Vasopressin, Adrenomedullin und Galanin). (15)

1.5.1 Katecholamine

Im Blut nachweisbare Katecholamine sind Noradrenalin, das aus den sympathischen Nervenendigungen und geringere Mengen aus dem Nebennierenmark stammt, und Adrenalin, welches im Nebennierenmark synthetisiert wird. Über die Blutspiegel der Katecholamine können Aussagen über die ergotrope Aktivität und Stresslevel getätigt werden. Auskunft über den vorhandenen Sympathikus Tonus geben die Änderungen der

Noradrenalin Spiegel, die in weniger als einer Minute geändert werden können. Der Adrenalin Spiegel ändert sich bei längerer und starker Stresseinwirkung. Adrenalin erhöht die Erregbarkeit im Gehirn und damit die Kampf- und Fluchtbereitschaft. Über die Barorezeptoren können die Katecholamin Spiegel beeinflusst werden und sind daher wichtig für die Orthostase. Sind nun Stressoren vorhanden, kommt es zur Adaptation über folgende adrenergen Rezeptoren: alpha-Rezeptoren (Vasokonstriktion in Haut und Eingeweide), beta₁-Rezeptoren (positiv chronotrop und inotrop), beta₂-Rezeptoren (Vasodilatation in Muskel und Koronarien, Bronchodilatation, Erhöhung der Blutspiegel von freien Fettsäuren, Glukose und Laktat). Die Wirkung von Noradrenalin beschränkt sich auf alpha- und beta₁-Rezeptoren, Adrenalin wirkt über alle drei Rezeptortypen. (16,17)

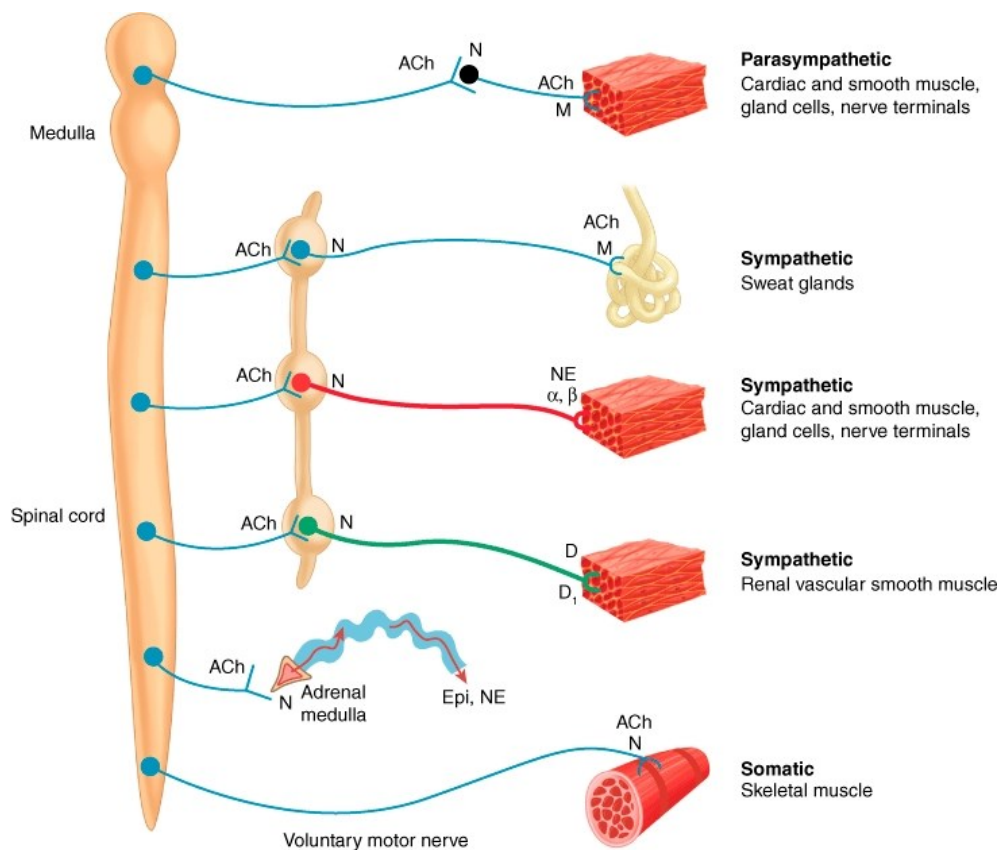


Abbildung 8: Cholinerge (ACh), adrenerge (NE) und dopaminerge (D) Übertragung im vegetativen System, sowie Bildungsort von Adrenalin (EPI) und Noradrenalin (NE) im NNM (Adrenalin / Noradrenalin = 4/1). (18)

1.5.2 Adrenokortikotropin (ACTH)

ACTH wird in der Hypophyse gebildet und sezerniert. Es hat Einfluss auf die Kortison und auch Aldosteronproduktion in der NNR. Freigesetzt wird es pulsatil in einem zirkadianen Rhythmus (24h). Morgen (7-10 Uhr: 5-80 $\mu\text{g/l}$) erreichen die ACTH Spiegel die

Spitzenwerte. Stress verursacht eine vermehrte ACTH Sekretion aus der Hypophyse, was wiederum eine vermehrte Cortison und Aldosteron Ausschüttung in der NNR bewirkt. (19)

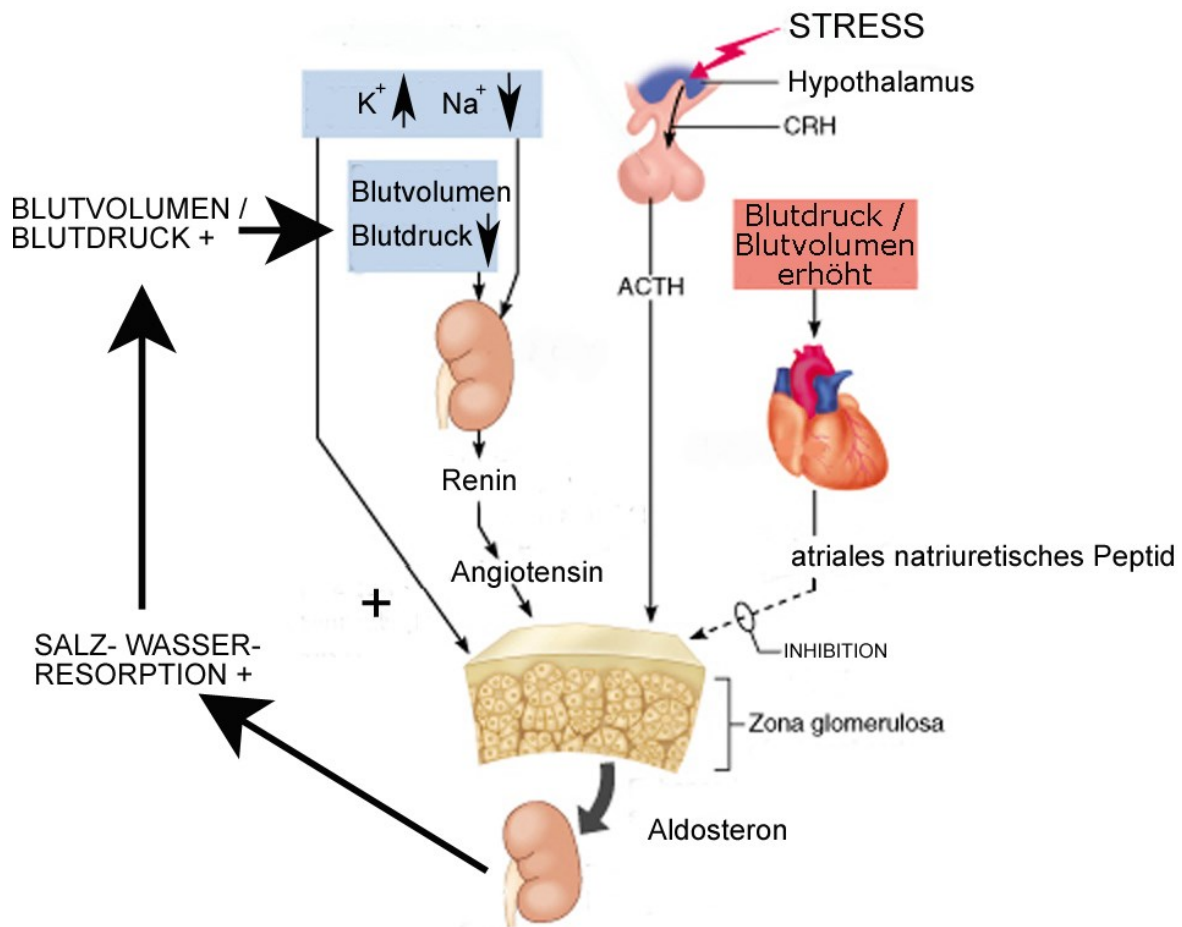


Abbildung 9: Die ACTH-Freisetzung wird durch den Hypothalamus über CRH positiv stimuliert. ACTH fördert die Produktion von Aldosteron in der Zona Glomerulosa (NNR), was wiederum die Salz- Wasser Resorption in den Sammelrohren der Niere fördert. (20)

1.5.3 Renin und Aldosteron

Bildungsorte und Wirkungsweise zeigt Abbildung 10. Die Plasma Renin Aktivität (PRA) und Aldosteron Spiegel werden auf Grund von orthostatischem Stress erhöht, um dem Verlust des Blutdrucks entgegenzuwirken. Renin wird im juxtaglomerulären Apparat (JGA) von speziellen Muskelzellen gebildet, gespeichert und sezerniert. Sezerniert wird Renin bei einem Verlust des Blutdrucks oder bei niedrigen Natrium Konzentrationen und initiiert dabei das RAAS. Es besteht auch eine Verbindung zwischen der Ausschüttung von Adrenomedullin und dem RAAS. Ebenso hat Renin maßgeblichen Anteil an der Aldosteronproduktion und Sekretion aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde. Neben der PRA sind auch AVP und ACTH ein sehr potenter Initiator für die Aldosteronproduktion und mitverantwortlich für einen Anstieg des Aldosteron (ALD). (3,21,22)

Ungeachtet der Renin Aktivität kommt es nicht zur Aktivierung von Adrenomedullin durch eine Aldosteronsekretion. In manchen Studien wurde auch beobachtet, dass es bei Menschen mit Bettruhe zu einer PRA und Aldosteronerhöhung kommt. Ebenso konnte gezeigt werden, dass PRA kurz vor einer Synkope sinkt. (3,15)

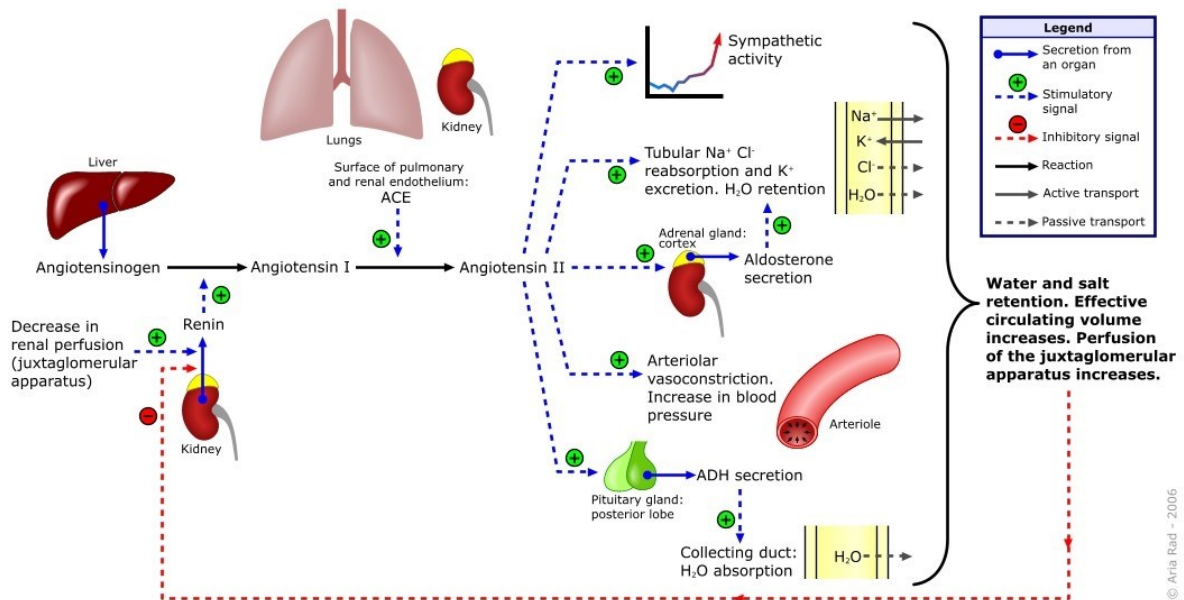


Abbildung 10: Bildungsorte von Renin und Aldosteron, sowie deren Einflüsse auf das Kreislaufsystem bei Blutvolumen- oder Elektrolytveränderungen. (21,23,24)

1.5.4 Vasopressin

Vasopressin (ADH, AVP) wird im Hypothalamus gebildet und aus dem Hypophysenhinterlappen (HHL, Neurohypophyse) in die Blutbahn sezerniert. Die Sekretion wird durch die Osmolalität und das Volumen des Blutes geregelt. Seine Wirkung entfaltet dieses antidiuretische Hormon vor allem in den Sammelrohren der Niere, aber auch in den distalen Tubuli hat AVP Wasser resorbierende Wirkung. Diese verstärkte Wasserretention vermindert somit renalen Flüssigkeitsverlust und erhöht den Blutdruck oder schützt vor Dehydrierung. Zusätzlich führt Vasopressin auch zu einer Vasokonstriktion der arteriellen Gefäße, was jedoch nur unter sehr hohen AVP Konzentrationen auftritt und eine Art Notfallreaktion bedeutet. Beide Wirkungsweisen führen zu einer Blutdrucksteigerung. (4)

Plötzliche Volumenzunahme führt durch afferenten Informationsfluss zum Gehirn zu einer Hemmung der Vasopressin Freisetzung. Wohingegen eine reine Hypotension keine verstärkte Sekretion induziert. Eine passive Aufrichtung des Körpers erhöht hingegen die Sekretion von AVP. Wie AVP im Detail Einfluss auf neurokardiogene Synkopen nimmt, ist noch nicht geklärt. Interessant ist allerdings der Einfluss auf Präsynkopen, da sich hier hohe

Spiegel messen lassen und womöglich auf Baroreflexe und sympathische Aktivität Einfluss haben. (15)

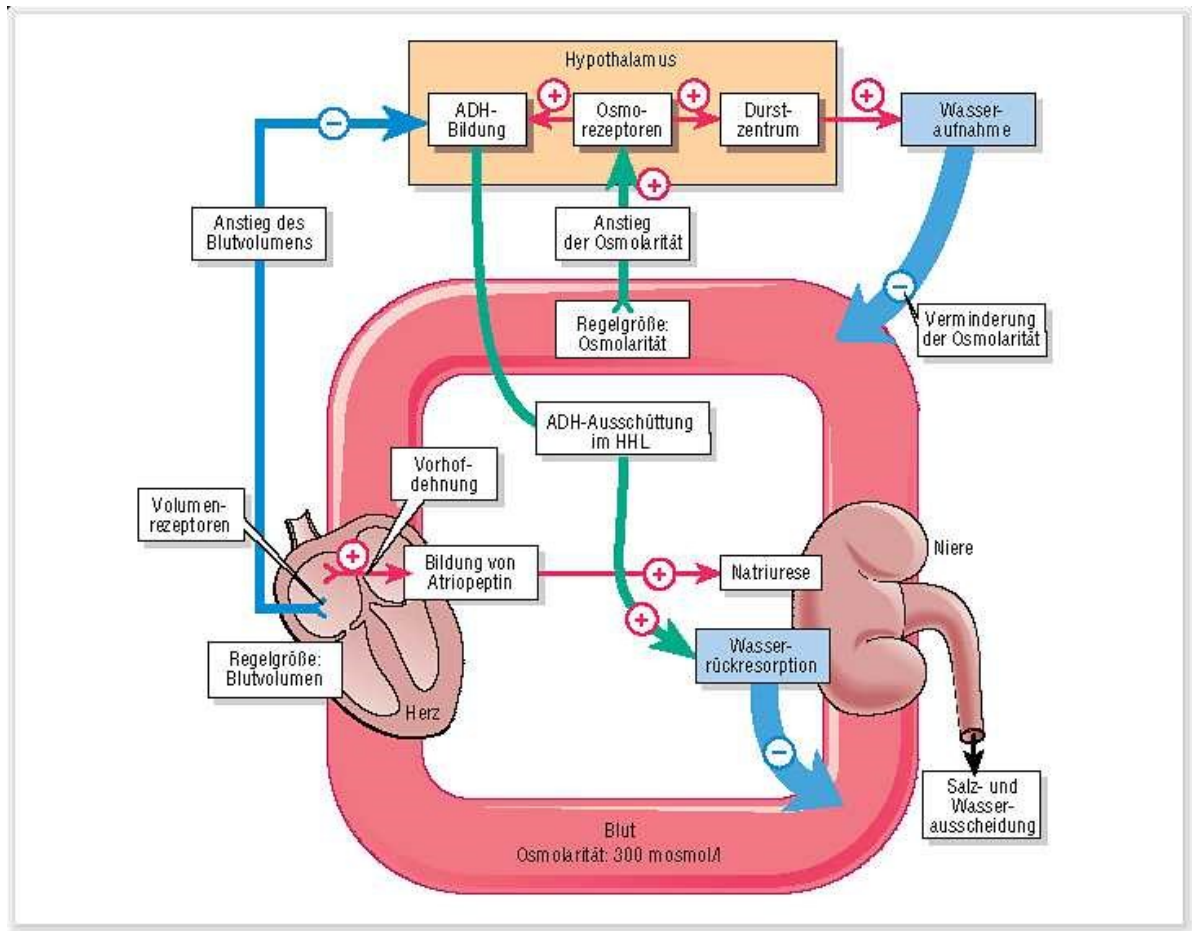


Abbildung 11: ADH (AVP) Regelkreis. ADH wird verstärkt sezerniert, wenn die Blut Osmolarität steigt, um eine vermehrte Wasser Rückresorption zu induzieren. Steigt das Volumen, wird die ADH Sekretion gehemmt und es wird gleich wie bei der verstärkten Bildung von Atriopeptin vermehrt Salz und Wasser ausgeschieden. (25)

1.5.5 Adrenomedullin und Galanin

Adrenomedullin (ADM) wird überwiegend im Nebennierenmark gebildet. Auch andere Gewebe können, wenn auch nur in geringen Mengen, ADM bilden (Niere, Lunge, Herz, Magen-Darm-Trakt, Hypothalamus, Speicheldrüsen, Blutgefäße). ADM nimmt Einfluss auf das Kreislaufsystem durch verstärkte Vasodilatation, verstärkte Diurese und Natriuresis, hemmt das Durstgefühl, hat eine positive chronotrope Wirkung, steigert den Sympathikus Tonus und dilatiert die Bronchien. Die Hormonsekretion von ADM beeinflusst durch ein negatives Feedback unter Kreislaufbelastung, wobei die Sekretion von ACTH, das RAAS, Endothelin und Vasopressin gebremst wird.

Die Hemmung der Endothelin-Freisetzung, eine Verringerung der Calciumsensitivität, die Förderung der NO Freisetzung und Eingriffe in die cAMP Regelkreise scheinen dabei eine

Rolle zu spielen. Die genaue Wirkungsweise von ADM ist Inhalt derzeitiger Forschung. ADM wird in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. (15,23)

Galanin (GAL) wird im Hypothalamus und in der Hypophyse synthetisiert und gespeichert (Glandula pituitaria). Es interagiert mit den Adrenozeptoren des Traktus Solitarius, senkt das Basisniveau und den stressabhängigen Anstieg von Katecholaminen in der Peripherie und ist im Stande eine Reihe von vasodepressiven Mechanismen auszulösen. Galaninrezeptoren sind verstärkt im Myokard vorhanden und scheinen parasymphatische Effekte am Herzen zu beeinflussen. Eine verstärkte kardiale Aktivität des Sympathikus hat unter anderem eine Ausschüttung von Galanin zur Folge, was die Abschwächung der parasymphatischen Neurotransmission hat und dadurch einen nachhaltigen Einfluss auf die Herzfrequenz. Beim Menschen wurden weder tagesrhythmische noch sonstige Abhängigkeiten zu ACTH- oder GH-Spiegel beobachtet. Galanin wird, so wie einige andere Neurotransmitter, aus Nervenfasern der Zielorgane freigesetzt und gelangen so in den systemischen Kreislauf. Der Zyklus von Galanin ist bis heute noch nicht genau geklärt. Es wurde allerdings beobachtet, dass Männer höhere Galanin Grundkonzentrationen aufweisen, als Frauen. Wobei sich bei Frauen die Grundkonzentration im Laufe des Lebens hebt. Wie ADM ist auch Galanin Inhalt derzeitiger Forschungen und wird in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. (15)

1.6 Orthostase

Orthostase bezeichnet eine aufrechte Körperhaltung. Orthostaseregulation bedeutet eine Reaktion des Körpers auf eine Lageänderung. Der Druck in den Gefäßen wird durch den Kreislauf bestimmt (Herzleistung, Volumen, Strömungswiderstände). Kommt es zu einer Lageänderung, von liegender in aufrechter Haltung spielt eine weitere Komponente (hydrostatischer Druck) in die Regulation mit ein. Dadurch verschiebt sich die venöse hydrostatische Indifferenzebene. Die Indifferenzebene beschreibt den Bereich des Kreislaufs, in dem sich trotz Lageänderung des Körpers der Druck nicht verändert. Diese Ebene befindet sich beim Menschen etwas unter dem Zwerchfell. Bei einem Aufrichten des Körpers würde sich ein Druck über der Indifferenzebene um eine Komponente verringern, unterhalb der Ebene würde er sich erhöhen. Da der Füllungsstand in den Arterien in etwa gleich bleibt, schlägt sich die Zunahme des Drucks vor allem in den Venen nieder. (4)

1.6.1 Orthostaseregulation

Eine Verminderung der kardialen Füllung hat auch eine Reduktion des Schlagvolumens zur Folge. Dadurch sinkt der Blutdruck und die Barorezeptoren werden geringer stimuliert. Eine

Reduktion der Enthemmung des Sympathikus ist die Folge. Dadurch erhöht sich die Herzfrequenz (+25%) und vor allem der periphere Widerstand (+40%). Da sich die sinoatrialen Drucksensoren über der Indifferenzebene befinden, erhöht sich der mittlere arterielle Druck. Wobei sich hauptsächlich der diastolische Druck um etwa 10% erhöht und zur Erhöhung der Nachlast beiträgt. Das Schlagvolumen sinkt dabei um ca. 40%. Kompensiert werden diese Vorgänge durch eine erhöhte Sympathikus Aktivität und vor allem auch durch die Muskelpumpen im Körper, die den venösen Rückstrom verstärken. (4)

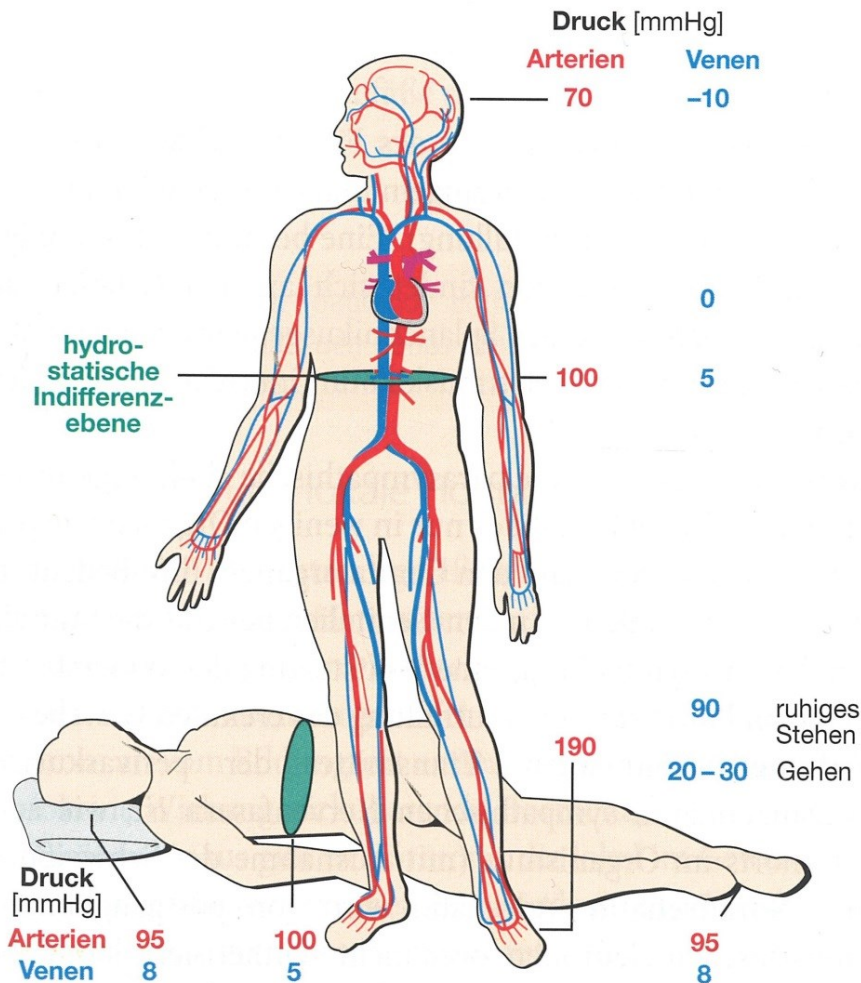


Abbildung 12: Druckverteilung bei einem 180 cm großen Menschen. Darstellung der hydrostatischen Indifferenzebene (3)

Oberstes Ziel des Kreislaufs ist die Perfusion und somit die Versorgung des Gehirns. Etwa 15% (~700ml) des Herzzeitvolumen eines gesunden Erwachsenen fließen durch das Gehirn. Hierfür werden anatomische Voraussetzungen und ausreichend intravasales Volumen und Druck benötigt. Kann dies nicht gewährleistet werden, kommt es zum Auftreten einer Synkope. Die Kurve der zerebralen Autoregulation zeigt den Zusammenhang zwischen MAP und der zerebralen Perfusion (Abbildung 13). Die Widerstandsgefäße (CVR) des

Gehirns sind in der Lage einen nahezu konstanten Perfusionsdruck (CPP), welcher sich aus der Differenz zwischen mittleren arteriellen Druck (MAP) und dem intrakraniellen Druck (ICP) ergibt, zu ermöglichen ($CBF = (MAP-ICP)/CVR$). (26,27)

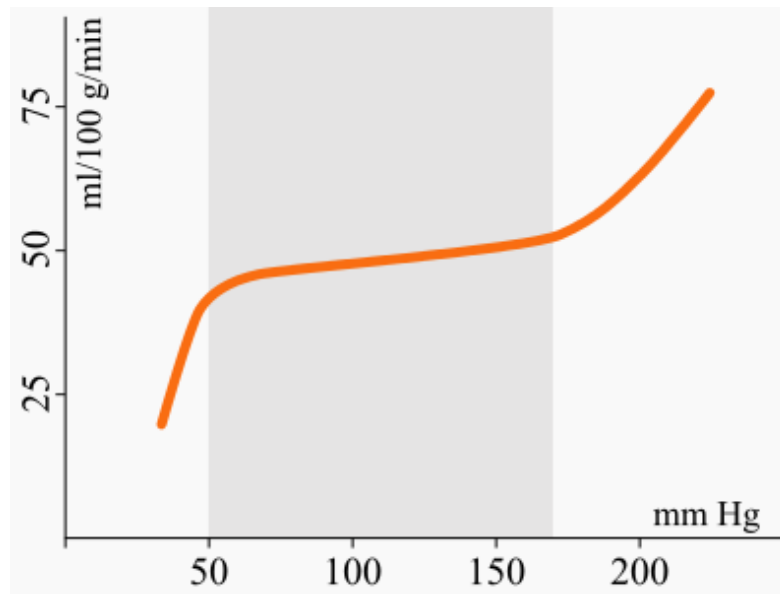


Abbildung 13: Kurve der zerebralen Autoregulation. Im grau hinterlegten Bereich (MAP 50 – 170 mmHg) bleibt der zerebrale Blutfluss nahezu konstant. Ca. 40 - 25 ml/100g/min können noch kompensiert werden (zB: Sauerstoffausschöpfung). Sinkt der MAP weiter, dann kann die Perfusion nicht mehr aufrecht gehalten werden und es kommt zu einer Synkope. Über 170 mmHg führen häufig zu zerebralen Blutungen. (64)

1.6.2 Synkope und Präsynkope

Eine Präsynkope bezeichnet den Zustand kurz vor dem Eintritt einer Synkope und damit verbunden einem Bewusstseinsverlust und den Verlust der aufrechten Haltung. Der Zustand einer Synkope ist vorübergehend und dauert wenige Sekunden. Die Ursache einer klassischen Synkope ist die Reduktion des kardialen Preloads durch geringeren venösen Rückstrom. Ein neurokardiologischer Reflex wird ausgelöst, welcher eine Reduktion der Herzfrequenz, ein verringertes Schlagvolumen und dadurch auch einen fallenden Blutdruck erkennt. Es kommt zu einer kritischen Unterversorgung des Gehirns. Eine Synkope ist die Folge. (28,29)

Zeichen einer Präsynkope, also der Vorstufe einer Synkope, sind massiver systolischer Blutdruckabfall und/oder eine Reduktion der Herzfrequenz. Ein Auftreten von Schwindel, Übelkeit, Benommenheit, visuelle Beeinträchtigung, Gesichtsblassheit, Unwohlsein in der Magengrube, exzessives Schwitzen oder feuchtschweißige Haut. In den verwendeten Studien wurden die Grenzwerte mit Blutdruckabfall unter 80 mmHg oder ≥ 20 mmHG/min

und eine rasche Reduktion der Herzrate um ≥ 15 pbm definiert. Sowie die oben genannten Symptome.

1.6.2.1 Ursachen von Synkopen

1.6.2.1.1 Vagale Synkope

Die Ursache einer vagalen Synkope ist eine verstärkte Reaktion des Nervus Vagus (N.X.). Er ist Teil des autonomen Nervensystems und ist mitunter für die Entspannung der Gefäßwände verantwortlich. Dies bedeutet eine verstärkte Dilatation, die eine Perfusionssteigerung ermöglicht. Leidet nun ein Patient an einer durch einen Reiz ausgelösten vagalen Synkope, kommt es zu einem verstärkten Pooling in erweiterten Gefäßen. Eine Unterversorgung des Gehirns ist die Folge, worauf sich eine Synkope einstellt. Eine verstärkte Vagus Reizung kann psychosomatisch oder auch durch erhöhten Druck intrathorakal oder intraabdominell (Stuhlgang, Schnäuzen) hervorgerufen werden. Aber auch ein übermäßig sensibler Karotis-Sinus (Karotissinus-Syndroms) kann eine Ursache sein. (30,31)

1.6.2.1.2 Orthostatische Synkope

Die Orthostase beschäftigt sich mit der aufrechten Körperhaltung.

Demnach tritt eine orthostatische Synkope während des Vorgangs des Aufrichtens auf, d.h. von liegender Position in eine stehende. Es kommt wiederum zu verstärktem Pooling mit seinen Folgen.

Normalerweise würde eine Sympathikus Reaktion diesem Mechanismus entgegenwirken und eine Kontraktion der Gefäßwände veranlassen. Bei einer orthostatischen Synkope ist diese Reaktion vermindert oder bleibt aus. Flüssigkeitsmangel, Varizen oder auch diabetische Neuropathie können Gründe dafür sein. (30,31)

1.6.2.1.3 Kardiale Synkope

Ursachen einer kardialen Synkope können unter anderem Arrhythmien sein. Aber auch eine massive Bradykardie oder Tachykardie kann die Auswurfleistung des Herzen mindern und eine Synkope hervorrufen. Des Weiteren sind auch Aortenstenosen, Pulmonalstenosen oder –Embolien, hypertrophe Kardiomyopathien, Perikardtamponaden oder auch Infarkte mögliche Ursachen kardialer Synkopen sein. (30-32)

1.6.2.1.4 Zerebrovaskuläre Synkope

Synkopen dieser Gruppe haben ein sogenanntes Steal-Syndrom als Ursache. Dabei kann es zu einem „Anzapfen“ anderer versorgender Gefäße kommen. D.h. besteht eine Verengung,

die unter gewissen Umständen nicht ausreichende Perfusion ermöglicht, kann dies durch andere Gefäße übernommen werden. Ein Beispiel hierfür wäre eine Stenose der Art. subclavia. Würde nun die Stenose noch vor dem Abgang der Art. vertebralis befinden, könnte unter erhöhtem Sauerstoffbedarf der Armmuskulatur eine Flussumkehr in der Art. Vertebralis stattfinden, um die Versorgung wieder zu gewährleisten. Ist nun die „abgezapfte“ Menge Blut nicht kompensierbar, kommt es wie bei den anderen Formen der Synkope zu einer zerebralen Unterversorgung. (30,31)

1.6.3 Orthostase Simulation

Mit Hilfe eines Kipptisches kann eine orthostatische Dysregulation simuliert werden. Die Testpersonen werden in liegendem Zustand belassen, um das Kreislaufsystem in eine Ruheaktivität zu bringen. Bereits während dieser Zeit werden für die Tests wichtige Daten (Baseline) gesammelt. Anschließend wird das Kreislaufsystem der Testpersonen orthostatischem Stress ausgesetzt. Dies kann mit Hilfe einer passiven Aufrichtung (HUT) erzeugt werden.

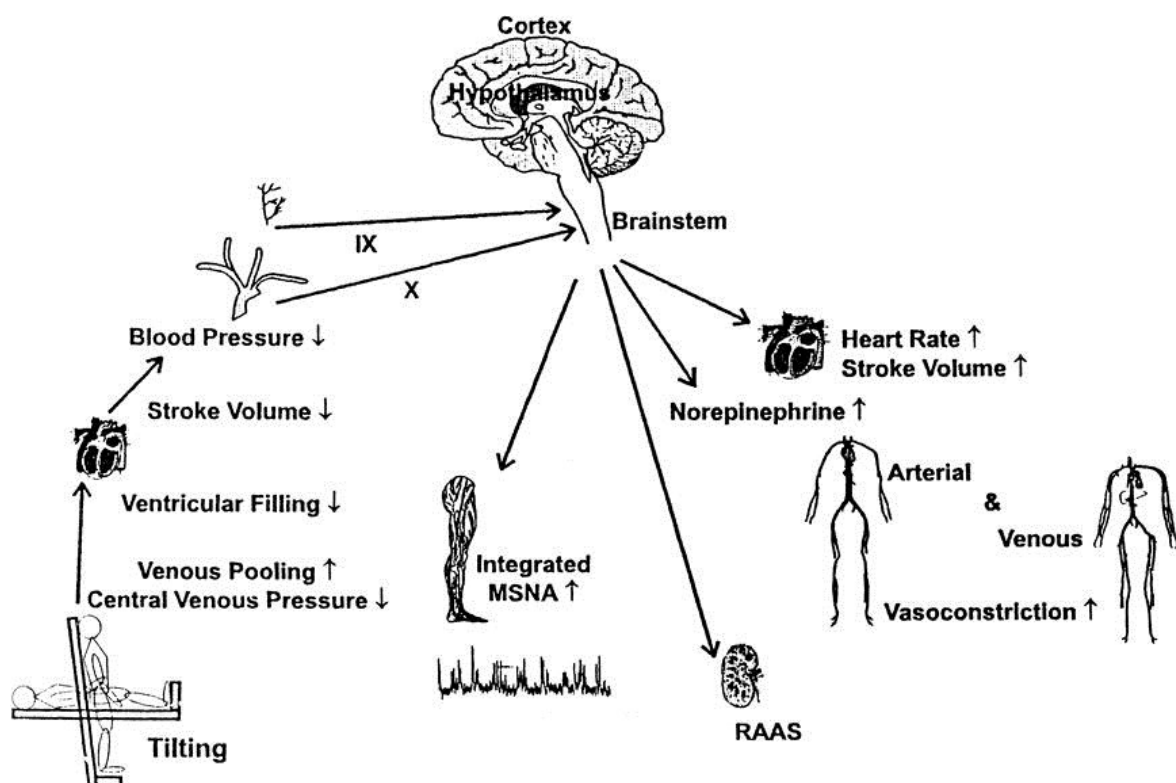


Abbildung 14: Kipptischversuch mit Auswirkung. Reduktion von zentralem Venendruck, Ventrikel Füllung, Schlagvolumen und Blutdruck Mit Signaltransport zur Medulla Oblongata. Reaktion der Kreislaufregulation durch eine Erhöhung des Sympathikus Tonus (MSNA), Stimulation des RAAS, verstärkte Vasokonstriktion durch Noradrenalin Release, sowie Hebung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens. (33)

1.6.3.1 HUT und LBNP

Eine aufrechte Haltung (HUT) stellt also bereits eine Stresssituation für den Körper dar. Dabei kommt es zum sogenannten „Versacken“ (Pooling) von 10-15% des Blutvolumens in den Beinen. Was in einer Verringerung des Preload und Füllungsdrucks zur Folge hat und somit auch das kardiale Output reduziert. Unter physiologischen Bedingungen können die Regelmechanismen dem entgegenwirken und den benötigten Blutdruck aufrecht halten, oder auch etwas ansteigen lassen, um eine zerebrale Hypoperfusion zu vermeiden.

Um die Belastung des Kreislaufs weiter zu steigern, kann mit Hilfe von LBNP (Lower Body Negative Pressur) ein Unterdruck an der unteren Körperhälfte erzeugt werden. Bereits im liegenden Zustand entspricht ein LBNP von 40 mmHg einem Pooling von 10 -15% des Blutvolumens. Mit Hilfe von HUT und LBNP kann eine enorme orthostatische Stresssituation auf den Kreislauf ausgeübt werden. Sind die Regelmechanismen des Kreislaufsystems nicht mehr im Stande dies auszugleichen, kommt es zu einer kritischen Abnahme des Blutdrucks und einer Hypoperfusion des Gehirns. Die Reaktion ist eine Präsynkope und eine darauf folgende Synkope.

Hervorzuheben sind die gute Reproduzierbarkeit der Tests unter gleichen Bedingungen und die nicht invasiven Messmethoden. Unter LBNP Versuchen wird nicht nur Blut in den Beinvenen gehalten, sondern es tritt mit der Zeit auch Flüssigkeit ins Gewebe über. Dies geschieht proportional zum Druck und exponentiell zur Zeit.

Ein LBNP von 20 mmHg verändert v.a. die periphere Vasokonstriktion und die Herzrate steigt, was durch aktivierte kardiopulmonare Rezeptoren initiiert wird. Unter höheren LBNP reagieren arterielle und kardiopulmonare Rezeptoren, wobei die meisten kardiovaskulären Veränderungen in den ersten 5 Minuten geschehen. LBNP über 20 Minuten hat eine neurohumorale Antwort zur Folge. Weiterer LBNP von mehr als einer Stunde resultiert in einem Eingreifen des RAAS in die Kreislaufregulation. (34)

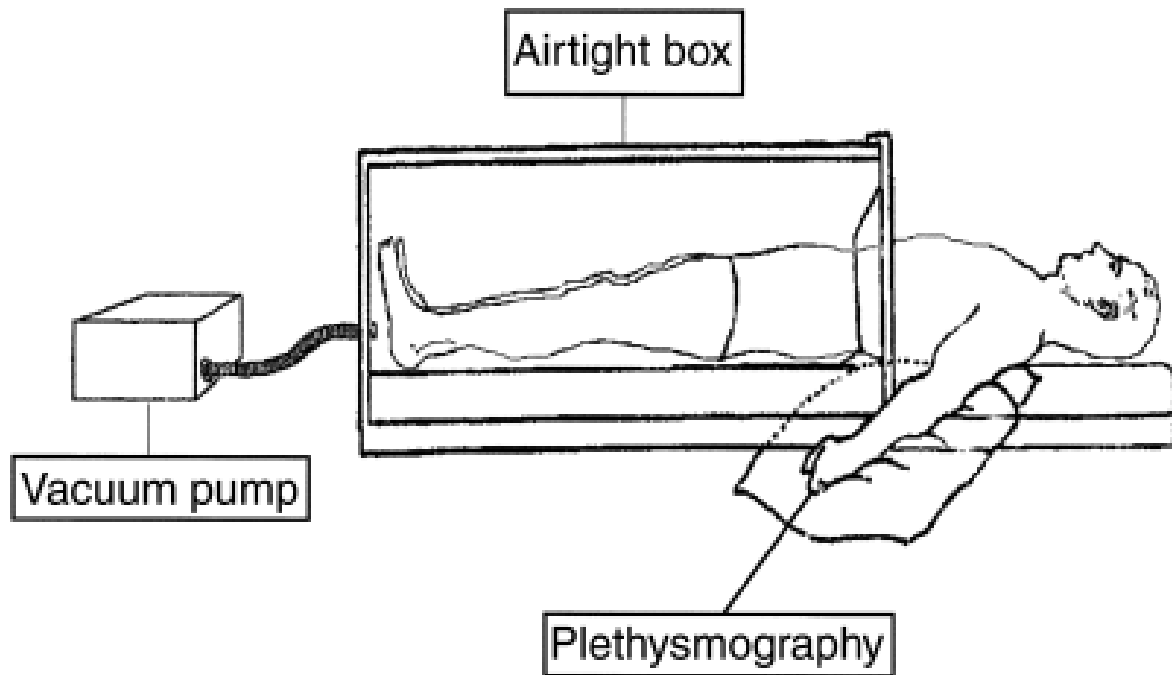


Abbildung 15: Schematischer Aufbau eines Tisches mit LBNP-Vorrichtung. Mit Hilfe einer Vakuumpumpe kann in einer luftdichten Box ein Unterdruck erzeugt werden, um orthostatischen Stress zu simulieren. (35)

1.6.3.2 Orthostatische Toleranzzeit

Die orthostatische Toleranzzeit (Standing Time, OTT) beschreibt die Zeitspanne, die ein Proband während eines Testdurchlaufs bis zum Eintreten einer Präsynkope benötigt. In vergangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die OTT der Probanden sehr individuell ist. Unter gleichbleibenden Studienprotokollen erreicht ein Proband praktisch idente OTTs (36). Es gibt allerdings auch Möglichkeiten die OTT etwas zu verlängern. Es wurde bisher auch eine OTT Verlängerung beobachtet, wenn HUT +LBNP Tests regelmäßig und innerhalb von 14 Tagen durchgeführt werden, allerdings ohne signifikante Ergebnisse (36). Auch eine Verbesserung durch physikalisches Training wurde bereits beschrieben (37), was in den hier genannten Publikationen kontrovers diskutiert wurde. Eindeutig gezeigt konnte allerdings werden, dass eine zusätzlich mentale Aufgabe während OS die OTT verlängern kann (38). Weitere Möglichkeiten die OTT zu erhöhen, ist eine orale Zufuhr von Flüssigkeit (39), oder eine niedrige Atemfrequenz (6/min) (40). Die genannten Möglichkeiten bieten vor allem Menschen mit niedriger orthostatischer Toleranz Möglichkeiten im Alltag ein Synkopieren zu vermeiden oder zu prolongieren.

1.7 Venenpunktion und Orthostase

Vasovagale Synkopen sind die häufigsten bei jungen Erwachsenen. Dabei wird über einen Reflex der Vagus Nerv stimuliert und vermehrt Acetylcholin freigesetzt. Es kommt zu einer „Dysbalance“ zwischen Sympathikus und Parasympathikus und eine Vasodilatation und Bradykardie wird hervorgerufen. Zerebrale Unterversorgung ist die Folge und eine Synkope stellt sich ein. Auslöser dafür können unter anderem emotionaler oder kreislaufbedingter Stress sein. Aber auch Blutabnahmen, Schreck oder Lärm kommen für eine Vasovagale Synkope in Frage. Bereits der Einstich oder der Anblick einer Blutabnahme kann ausreichen, um eine vasovagale Synkope auszulösen. Abgesehen von der psychosomatischen Komponente kann natürlich auch ein Blutvolumenmangel/-verlust auch die Ursache eines niedrigen Preloads sein und damit den zerebralen Blutfluss reduziert haben.

Im klinischen Alltag kann häufig beobachtet werden, dass intravenöse Punktionen das Kreislaufsystem zusätzlich belasten. Deutliche Zeichen dafür sind das Auftreten von Schwindel, Verwirrtheit, Benommenheit, Schwitzen, Hitze- oder Kältegefühl, Übelkeit, Gesichtsblassheit, Zittern, Bewusstseinsverlust (41). Dabei spielt neben der entnommenen Blutmenge, die das kardiale Preload reduziert, auch der psychische Stress während intravenöser Manipulationen eine Rolle. Vor allem Patienten mit Synkopen in deren Krankengeschichte scheinen anfälliger für ein Synkopieren während einer venösen Kanülierung zu sein (31,42). Ob eine Kanülierung in Bezug auf Synkopen symptomatisch wird oder asymptomatisch bleibt, ist sehr unterschiedlich und wurde bereits in mehreren Studien diskutiert (43). Bisher wurde vor allem bei älteren Patienten gezeigt, dass eine intravenöse Instrumentation Einfluss auf die Orthostaseregulation nimmt (44). Aber auch bei jungen Patienten wurde dies beobachtet, wobei detaillierte wissenschaftliche Arbeiten dazu noch selten sind.

Ob eine venöse Kanülierung ausreichend Stress verursacht, um die orthostatische Toleranzzeit von jungen männlichen Probanden zu beeinflussen, oder ob die entnommene Blutmenge den Ausschlag gibt, ist Teil der Fragestellung dieser Arbeit.

1.8 Einflüsse der Jahreszeiten auf die Orthostaseregulation

Einige Studien haben bereits gezeigt, dass der Blutdruck unter den Jahreszeiten schwanken kann. Im Schnitt wird im Winter erhöhter mittlerer arterieller Druck (MAP) und im Sommer etwas niedrigere MAP erreicht. Verantwortlich dafür werden die Umgebungstemperatur, körperliches Training, PRA, Aldosteron, Adrenalin, Noradrenalin, AVP, Vitamin D, Serum Cholesteron u.a. gemacht. (45-47)

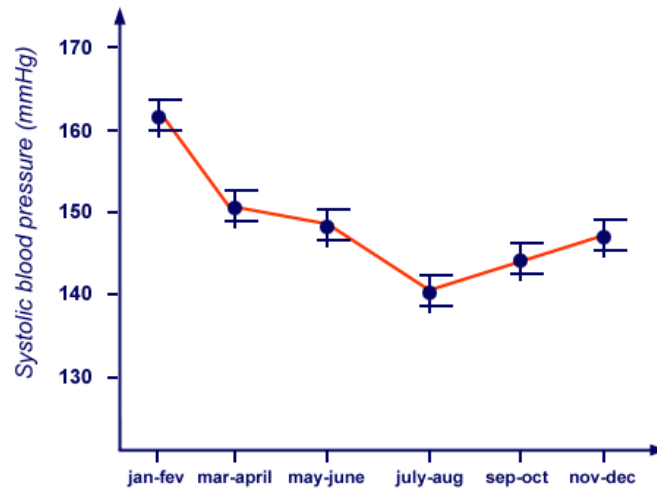


Abbildung 16: Variation des systolischen Blutdrucks während eines Jahres (48).

In vergangenen Studien wurden vorwiegend die saisonalen Unterschiede der vasovagalen Synkopen und orthostatischer Hypotonie bei älteren Personen und Patienten untersucht (49-51). Weniger detailliert wurde bisher über die saisonalen Unterschiede bei jungen Erwachsenen berichtet. Dass die oben gezeigten Blutdruckveränderungen auch junge Menschen betreffen, wurde schon des Öfteren beschrieben (47,52). Dabei scheint vor allem die Umgebungstemperatur eine Rolle zu spielen. Die Thermoregulation veranlasst demnach eine verstärkte Vasokonstriktion, um übermäßigen Wärmeverlust zu vermeiden. Daraus lässt sich schließen, dass sich die Hormonspiegel auf Grund der Einflüsse der Jahreszeiten verändern. In kühlen Jahreszeiten steigt die Konzentration der Blutdruckhormone an, eine Vasokonstriktion stellt sich ein und die Kerntemperatur kann mit deutlich weniger Energieaufwand gehalten werden. Verschiedene Studien zeigen allerdings unterschiedliche Ergebnisse dazu. Jedoch konnte gezeigt werden, dass v.a. Noradrenalin sehr schnell auf Temperaturänderungen reagieren kann. Aber auch eine Steigerung bei ALD, Adrenalin oder PRA unter Einwirkung von kühler Temperatur wurde nachgewiesen. (45)

Auch die Unterschiede der AVP Spiegel und deren Auswirkungen wurden mehrmals diskutiert. Differenzen in den Diskussionen konnten bereits die Ausgangswerte liefern. Ob eine höhere Osmolalität im Sommer durch erhöhte Schwitzraten die AVP Konzentrationen anhebt, oder ob die Thermoregulation im Winter Ursache für höhere AVP Konzentrationen ist, wurde in einigen Publikationen differierend diskutiert (51,53-55).

Ob sich die Hormonspiegel während der Jahreszeiten unterscheiden und ob dies Einfluss auf die Orthostatische Toleranz hat, soll anhand dieser Arbeit untersucht werden. Dabei werden Daten der letzten Jahre, die am Institut für Physiologie der MUG während der Sommer- und Winter Jahreszeit gesammelt wurden, verglichen.

2 Ziele und Hypothesen

2.1.1 Hypothese #1

Intravenöse Blutentnahmen stellen einen zusätzlichen Stressfaktor für die Kreislaufregulation dar und verändern die orthostatische Toleranzzeit.

2.1.1 Hypothese #2

Die orthostatische Toleranzzeit von jungen männlichen Probanden im Sommer differiert im Vergleich zum Winter.

2.1.2 Hypothese #3

Die Konzentrationen der blutdruckregulierenden Hormone variieren im Sommer-Winter-Vergleich und haben dadurch Einfluss auf die orthostatische Toleranzzeit. Jahreszeiten beeinflussen den Mensch in unterschiedlicher Art und Weise. Es stellt sich die Frage, ob es unter den Hormonen, die für die Blutdruckregulation zuständig sind, signifikante Unterschiede in den Jahreszeiten gibt.

Unterscheiden sich die Hormonspiegel zur Sommerzeit im Vergleich zur Winterzeit und hat dies Auswirkungen auf die orthostatische Toleranzzeit?

3 Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie werden Daten untersucht, die in den letzten Jahren am Institut für Physiologie der medizinischen Universität Graz gesammelt wurden. Geprüft werden die Auswirkungen von Jahreszeiten und intravenösen Punktionen auf die orthostatische Toleranz der ausschließlich männlichen Probanden. Die orthostatische Belastung in den verwendeten Studien wurde durch Kipptischversuche inklusive LBNP erzeugt (HUT + LBNP). Die gesammelten Daten wurden nach dem National Data Protection Act gespeichert und aufbewahrt. Die Daten jedes Teilnehmers wurden kodiert. Die Codes werden am Institut für Physiologie der MUG aufbewahrt. Alle Teilnehmer haben zum Zeitpunkt der Testdurchführung eine wörtliche und schriftliche Zustimmung abgegeben. Ebenso wurde für die Versuche der verwendeten Daten eine Zustimmung des Ethikkomitees eingeholt.

Es wurden 66 junge Männer im Alter zwischen 18 und 35 Jahren gewählt, die an den HUT-LBNP Tests im Sommer (März bis September) oder Winter (Oktober bis Februar) teilnahmen. Die Probanden sollten ohne vasovagale Krankheitsgeschichte sein, keine Medikamente nehmen und nicht Rauchen. Sie sollten nicht an Fettleibigkeit leiden, oder gut trainierte Athleten sein.

Vor der Aufnahme in die Studie wurde bei allen Probanden ein Gesundheitscheck durchgeführt. Vorhandene neurologische, kreislaufbedingte, oder hormonelle Krankheiten waren ein Ausschlusskriterium.

Zwei Tage vor Testbeginn waren körperliches Training und besondere stressreiche Aktivitäten verboten. Weiteres waren der Konsum von Coffein, oder anderwärtigen Stimulanzien 24 Stunden vor Testbeginn nicht gestattet.

Jeder Proband erhielt 20 Euro für seine Teilnahme an den Studien.

3.1 Hämodynamik, Monitoring der Systemautonomie,

Das hämodynamische Monitoring inkludierte den Blutdruck (Oberarm Oscillometrie und Finger Plethysmographie), die Herzfrequenz (3-lead ECG) und thorakale Impedanzmessungen durch einen Task Force Monitor (TFM[®], CNSystems, Graz, Austria). Die Analyse des Leistungsspektrums der Herzfrequenzänderungen erlaubte eine Beurteilung der sympathovagalen Balance. Nieder- (LF: 0,04-0,15 Hz) und hochfrequente (HF: 0,15-0,40 Hz) Leistungskomponenten wurden beurteilt durch RR-Intervalle (RRI). Diastolischer Blutdruck (DBP) und systolischer Blutdruck (SBP) wurden evaluiert. Baroreceptor Sensitivität wurde berechnet durch kontinuierliches Monitoring der HR und SBP. Die Beat-to-beat Werte der systolischen, diastolischen und durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit wurde gemessen und an den Task Force Monitor zur Analyse übertragen.

3.2 Blutproben und Analyse

Nach einer Ruhephase von 30 Minuten in Rückenlage wurden 20 ml Blut abgenommen, um die Baseline Daten zu erhalten. Jeweils 30 Sekunden nach einer Änderung laut Protokoll wurden weitere 20 ml abgenommen. Gemessen wurden: Veränderungen des Plasma Volumen, Plasma Hormone (Aldosteron, PRA, Arginin Vasopressin (AVP), Adrenalin und Noradrenalin). Die Blutproben wurden in eisgekühlte EDTA Röhrchen gesammelt. Die Proben wurden unter 4°C Kühlung zentrifugiert, um die Blutzellen vom Plasma zu trennen. Anschließend wurde das restliche Plasma bei -80°C konserviert, um spätere Hormonanalysen durchführen zu können.

Aldosteron wurde mit Hilfe eines Immunotech RIA kit gemessen (ALDOCTK-2, DiaSorin S.p.A., Italy). PRA wurde über den kompetitiven Mechanismus eines Angiotensin I beschichtetes Röhrchen ¹²⁵I RIA gemessen (RENCTK, DiaSorin, S.p.A., Italy). AVP wurde bestimmt durch einen kompetitiven RIA kit (Vasopressin; Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA). ACTH wurde anhand eines immunoradiometrik Assays gemessen (Dia Sorin ACTH IRMA kit REF 27130). Katecholamine wurden bestimmt durch eine isokratische HPLC mit einer elektrochemischen Detektion bei einem oxidativen Potential von 400-500 mV (Chromsystems CLC 100, solid phase extraction: Chromsystems, Munich, Germany).

3.3 Kombiniert HUT + abgestufte LBNP Sessions

Die Studienprotokolle der verwendeten Datensätze verliefen immer ident. Die Tests wurden zwischen 9 Uhr und 11 Uhr in einem 22-24 °C temperierten Raum durchgeführt. Der Testraum war ruhig und teils abgedunkelt. Die Probanden sollten während der Tests normal Atmen, unnötige Bewegungen vermeiden, vor allem in der unteren Körperhälfte. Es konnte jederzeit über einen Notaus-Kopf, der für die Testpersonen erreichbar war, der Test abgebrochen werden. Das Testende war durch das Eintreten einer Präsynkope mit folgenden Kriterien festgelegt. 1) Systolischer Blutdruckabfall unter 80 mmHg oder ≥ 20 mmHG/min und/oder eine Reduktion der Herzrate um ≥ 15 pbm. 2) ein Auftreten von Schwindel, Übelkeit, Benommenheit, visuelle Beeinträchtigung, Gesichtsrötung, Unwohlsein in der Magengrube, exzessives Schwitzen oder feuchtschweißige Haut.

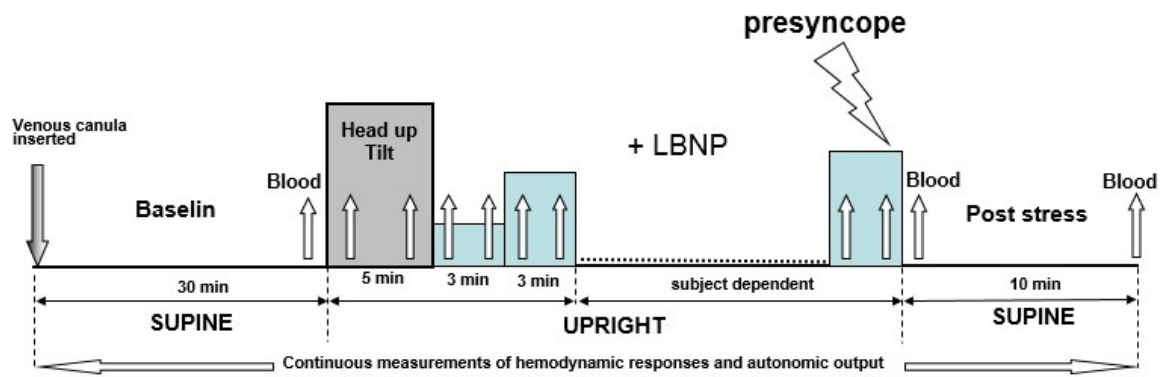


Abbildung 17: HUT + LBNP Protokoll zur Präsynkopenprovokation. (36)

Am Beginn des Testdurchlaufs wurde eine venöse Kanüle in eine antebrachiale Vene gelegt. Anschließend startete eine 30 Minuten Ruhephase, um das Kreislaufsystem zu beruhigen und Störgrößen wie Bewegungen zu vermeiden. Durch die Ruhephase konnten auch die psychologischen Faktoren der Punktion, die die orthostatische Toleranz beeinflussen könnte, reduziert werden. 30 Sekunden bevor HUT startete, wurden die Baseline Daten erhoben und venöses Blut (20 ml) aus der Kanüle entnommen. Nachfolgend wurde der Kipptisch in eine 70° Stellung gebracht. 30 Sekunden nach Beginn von HUT wurden weitere 20 ml Blut abgenommen. Die Blutabnahmen zogen sich kontinuierlich jeweils 30 Sekunden vor und 30 Sekunden nach einer Änderung laut Protokoll. In Abbildung 16 werden die venösen Blutabnahmen durch die kleinen senkrechten Pfeile dargestellt. Pro Proband wurden, je nach OTT, ca. 100 - 400 ml Vollblut abgenommen. Nach 5 Minuten reinem HUT wurde LBNP stufenweise hinzugeschaltet. Mit Hilfe des LBNP, welches am Beckenkamm abschließt, konnte eine Verschiebung der schwerkraftabhängigen Flüssigkeiten erreicht werden, um eine Re-Äquilibration zu ermöglichen. Der Druck wurde in den ersten 3 Minuten LBNP um 20 mmHG unter atmosphärischen Druck gesenkt. Darauffolgend wurde alle 3 Minuten der Druck um weitere 10 mmHg gesenkt, bis sich präsynkopale Symptome entwickelten. Das Auftreten der Präsynkope bedeutete das Ende der orthostatischen Belastung. Anschließend wurde der Kipptisch zurück in eine 0° Position gebracht und LBNP wurde gestoppt. Eine „Post Stress“ Ruhephase wurde gestartet, bei der am Ende eine weitere und abschließende Blutabnahme durchgeführt und die Kanüle entfernt wurde. In der „Post Stress“ Ruhephase sollte sich die Kreislaufregulation normalisieren und das Pooling rückgängig gemacht werden. Jeder Proband konnte das Physiologische Institut aus eigener Kraft und unbeschadet wieder verlassen. (36)



Abbildung 18: Männlicher Proband mit Betreuung (Prof. Hinghofer-Szalkay). Kipptischversuch am Institut für Physiologie der Medizinischen Universität Graz mit der Möglichkeit von HUT + LBNP. Monitoring wie oben bereits angeführt. Registrierung von BP, HR, EKG, thorakale Impedanz. Berechnung von Schlagvolumen, peripherem Strömungswiderstand, vegetativer Regulationslage. (56)

3.4 Statistik und Analyse

Die Resultate werden als Mittelwerte \pm SD (Standardabweichung) angegeben. Die Vergleiche der OTTs werden als Boxplot-Diagramme dargestellt (Mittelwerte +SD). Die OTT und die Hormonkonzentrationen wurden durch einen parameterfreien Mann-Whitney t-Test verglichen. Auch Vergleiche zwischen Invasiven und Nichtinvasiven Ergebnissen wurden durch einen Mann-Whitney t-Test durchgeführt. Die p-Werte wurden als Exakt oder als Gauß'sche Approximation berechnet. Die Diagramme der Hormonkonzentrationen zeigen die Mittelwerte (breiter, mittlerer Stich) mit dazugehörigen \pm SD (kürzere Striche parallel zum Mittelwert). Auf der Abszisse wurden die Jahreszeiten aufgetragen, auf der Ordinate die Konzentrationen (pg/ml). Für alle Analysen wird von einer statistischen Signifikanz ausgegangen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit-alpha 5% nicht überschreitet. Irrtumswahrscheinlichkeiten kleiner 1% wurden als hoch signifikant angesehen. Alle anderen Ergebnisse wurden als nicht signifikant (NS) angesehen.

4 Ergebnisse und Resultate

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer, die an den HUT+LBNP Studien der letzten Jahre am Institut für Physiologie der medizinischen Universität Graz teilgenommen haben und in dieser Studie berücksichtigt wurden.

	Körpergröße (cm)	Körpergewicht (kg)	BMI
Durchschnitt	180,75	74,79	22,90
Standardabweichung	3,82	6,16	1,90

Die Probanden nahmen an Sommer- und/oder Wintertest teil. Sowie an Test mit invasivem und/oder nichtinvasivem Studienprotokoll. Es konnten leider nicht von allen datenliefernden Probanden die Anthropometrie in Tabelle 1 miteinbezogen werden.

Verglichen wurde zuerst die orthostatischen Toleranzzeit (Standing Time, OTT) der invasiven/nichtinvasiven Studien. Also die Zeitspanne, die ein Proband von Beginn der orthostatischen Stresseinwirkung bis zum Auftreten einer Präsynkope schaffte.

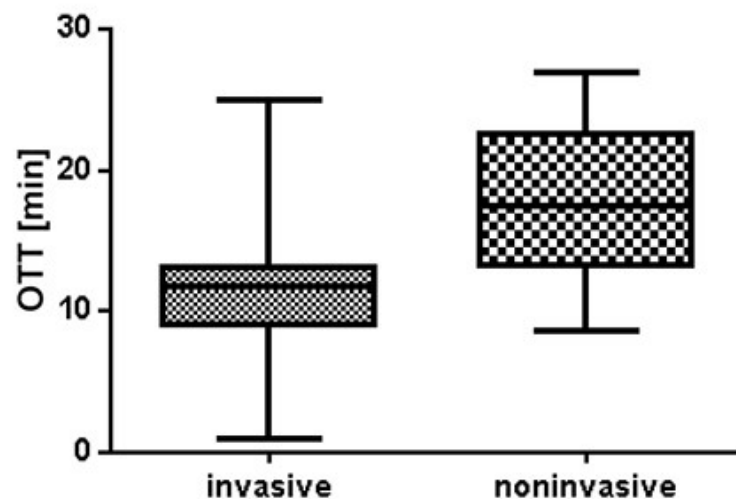


Abbildung 19: Vergleich orthostatische Toleranzzeit von Probanden mit und ohne intravenöser Blutentnahme.

Der Vergleich zwischen invasivem und nichtinvasivem Studienprotokoll zeigte deutliche Unterschiede ($p=0,0018$). Probanden, denen während der Tests intravenös Blut abgenommen wurde, schafften im Mittel eine OTT von $11,29 \pm 4,609$ Minuten. Im Vergleich dazu schafften Probanden, die keine Blutabnahmen in ihren Studienprotokollen hatten, $17,67 \pm 5,737$ Minuten. Was den Mittelwert betrachtet ein Plus von 56,51% ergibt.

Von weiterem Interesse war, ob sich Unterschiede der OTT in den Jahreszeiten zeigen.

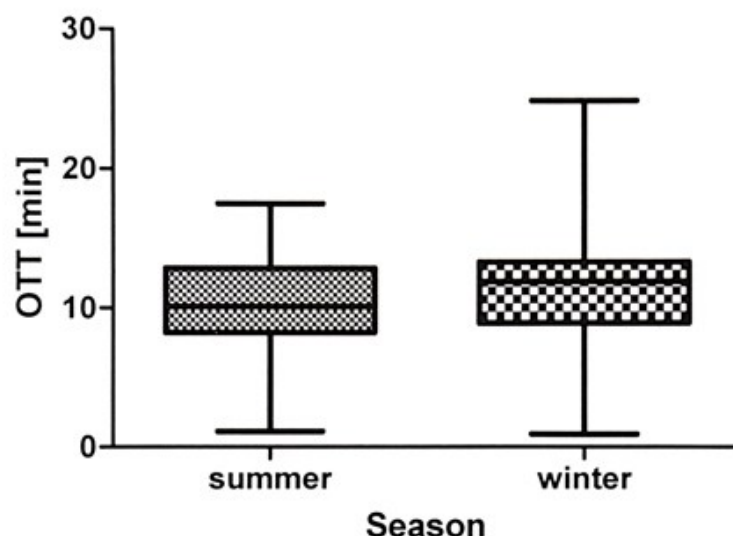


Abbildung 20: Orthostatische Toleranzzeit im Sommer-Winter-Vergleich.

Im Sommer-Winter-Vergleich der OTTs konnten keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) erreicht werden. Während der Tests in der Sommerjahreszeit wurden OTTs von $10,37 \pm 4,05$ Minuten bis zum Auftreten einer Präsynkope erreicht. Im Winter $11,35 \pm 5,02$ Minuten.

Tabelle 2: Blutspiegel der Blutdruckregulierenden Hormone im Sommer und Winter Vergleich, sowie unter aufgetretener Präsynkope.

Hormone	N	Sommer		N	Winter	
		basal	Absolute Zunahme unter Präsynkope		basal	Absolute Zunahme unter Präsynkope
PRA [ng ANG1/ml/h]	12	$0,6833 \pm 0,3205$	$1,246 \pm 0,9552$	25	$0,8696 \pm 0,4540$	$1,580 \pm 1,645$
ALD [pg/ml]	12	$72,10 \pm 49,42$	$37,12 \pm 32,29$	25	$77,71 \pm 39,51$	$35,34 \pm 79,13$
ACTH [pg/ml]	12	$22,49 \pm 6,996$	$35,52 \pm 39,73$	13	$22,15 \pm 6,322$	$21,91 \pm 29,03$
AVP [pg/ml]	12	$1,080 \pm 1,029$	$27,18 \pm 26,89$	25	$5,631 \pm 5,312$	$31,94 \pm 52,67$
EPI [pg/ml]	6	$15,37 \pm 11,75$	$25,43 \pm 15,75$	20	$50,39 \pm 58,03$	$115,5 \pm 137,8$
NE [pg/ml]	6	$147,0 \pm 46,05$	$856,9 \pm 396,0$	20	$302,4 \pm 152,1$	$485,2 \pm 388,1$

Signifikante Unterschiede der basalen Sommer Winter Blutspiegel zeigten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ($p < 0,05$) AVP ($p = 0,0017$), Adrenalin ($p = 0,0307$) und Noradrenalin ($p = 0,0038$). Wobei AVP und Noradrenalin eine hohe Signifikanz ($p < 0,01$) zeigen konnten.

Tabelle 3: Vergleiche der Mittelwerte der Plasma Hormonspiegel in Prozent.

Hormone	W/S basal	Sommer - Presynkope		Winter - Presynkope	
	%	Absolutwert nach Anstieg	% Zunahme	Absolutwert nach Anstieg	% Zunahme
PRA [ng ANGI/ml/h]	27,26 %	1,9293	182,35 %	2,4496	181,69 %
ALD [pg/ml]	7,33 %	109,22	51,48 %	113,05	45,48 %
ACTH [pg/ml]	-1,51 %	58,01	157,94 %	44,06	98,92 %
AVP [pg/ml]	421,39 %	28,26	2.516,67 %	37,571	567,22 %
EPI [pg/ml]	227,85 %	40,8	165,45 %	165,89	229,21 %
NE [pg/ml]	105,71 %	1003,9	582,93 %	787,6	160,45 %

AVP stieg im Winter zum Sommer im Vergleich der Mittelwerte um 421,39%, Adrenalin um 227,85% und Noradrenalin um 105,71%.

PRA zeigte dabei im Winter um 27,26% höhere Spiegel als im Sommer. Aldosteron stieg im Winter durchschnittlich um 7,33% und ACTH sank um 1,51%. Es konnte allerdings weder für PRA noch für Aldosteron oder ACTH eine Signifikanz ($p < 0,05$) erreicht werden.

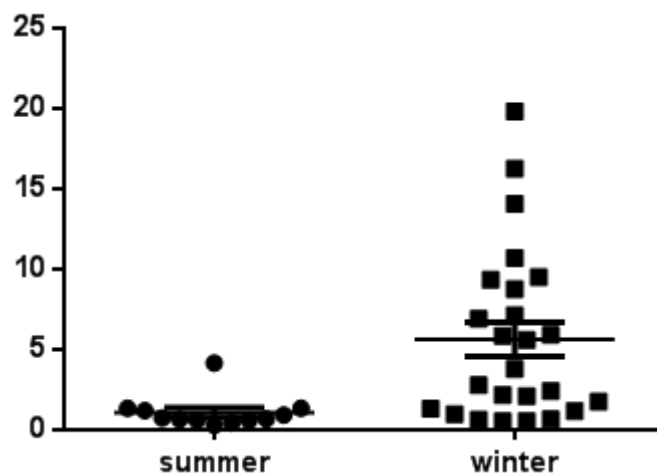


Abbildung 21: Verteilung der basalen Werte von AVP im Sommer-Winter Vergleich. Die Mittelwerte liegen im Sommer bei 1,080 pg/ml, im Winter bei 5,631 pg/ml. ($p=0,0017$).

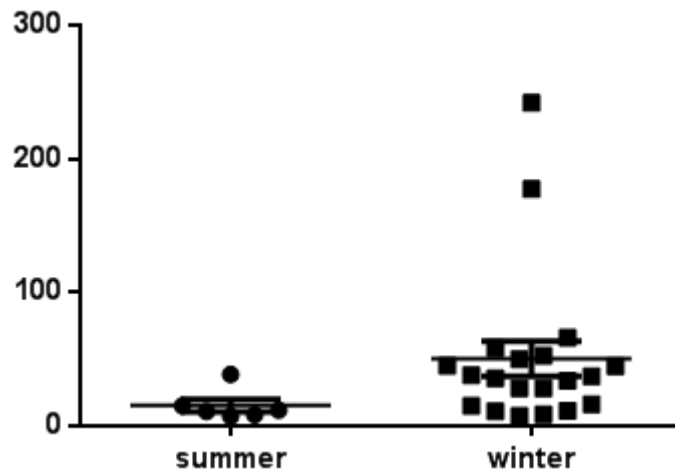


Abbildung 22: Verteilung der basalen Werte von Adrenalin im Sommer-Winter Vergleich. Sommermittelwert liegt bei 15,37 pg/ml, Wintermittelwert bei 50,39 pg/ml. ($p=0,0307$)

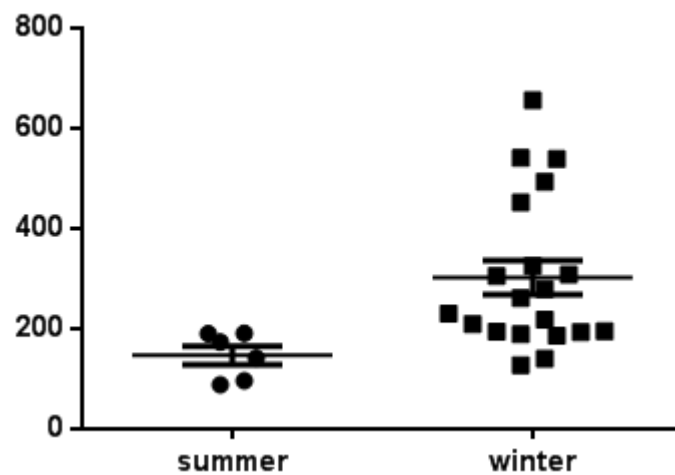


Abbildung 23: Verteilung der basalen Werte von Noradrenalin im Sommer-Winter Vergleich. Sommermittelwert liegt bei 147,0 pg/ml, Wintermittelwert bei 302,4 pg/ml. ($p=0,0038$).

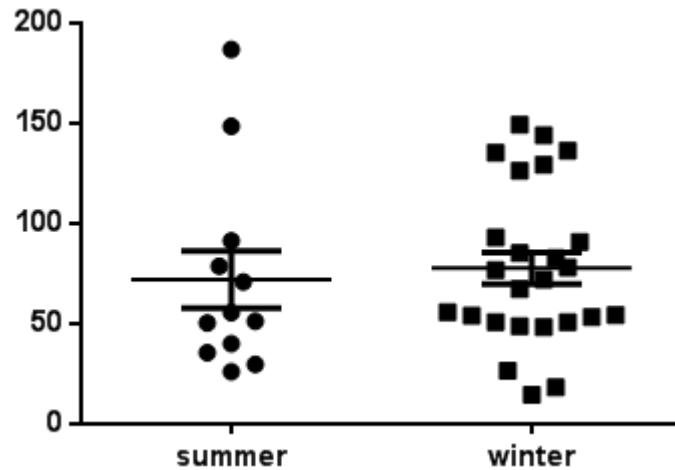


Abbildung 24: Verteilung der basalen Werte von ALD im Sommer-Winter Vergleich. Die Mittelwerte liegen im Sommer bei 72,10 pg/ml, im Winter bei 77,71 pg/ml. ($p=0,4654$).

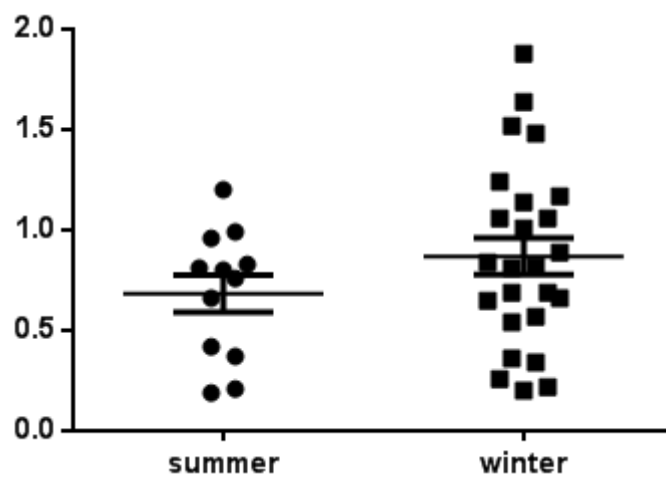


Abbildung 25: Verteilung der basalen Werte von PRA im Sommer-Winter Vergleich. Die Mittelwerte liegen im Sommer bei 0,6833 ng ANG1/ml/h, im Winter bei 0,8696 ng ANG1/ml/h. ($p=0,277$).

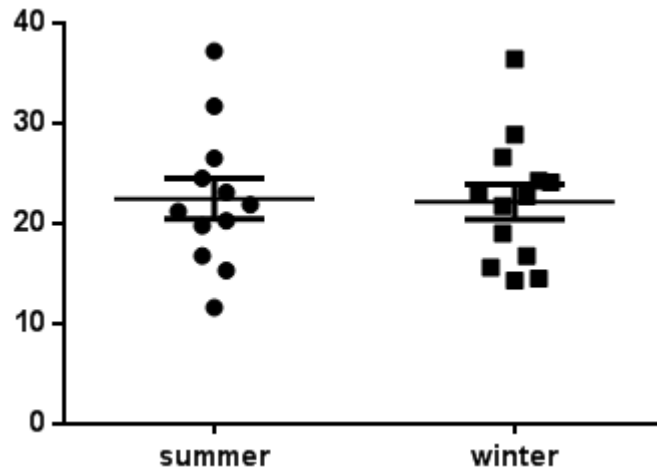


Abbildung 26: Verteilung der basalen Werte von ACTH im Sommer-Winter Vergleich. Die Mittelwerte liegen im Sommer bei 22,49 pg/ml, im Winter bei 22,15 pg/ml. ($p=0,9566$).

Die Hormonspiegel-Zunahmen unmittelbar nach dem Eintreten einer Präsynkope konnten keine Signifikanz erreichen, ausgenommen Aldosteron. Hier zeigten sich im Sommer Zunahmen um ca. 51,48% und im Winter um ca. 45,48% und wurde ein $p = 0,0390$ erreicht.

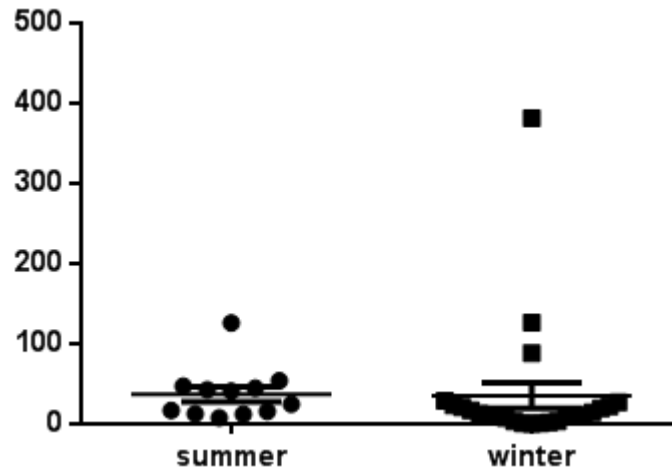


Abbildung 27: Absolutwerte der ALD-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich. Mittelwert im Sommer +37,12 pg/ml, im Winter +35,34 pg/ml. Mit einem $p=0,0390$.

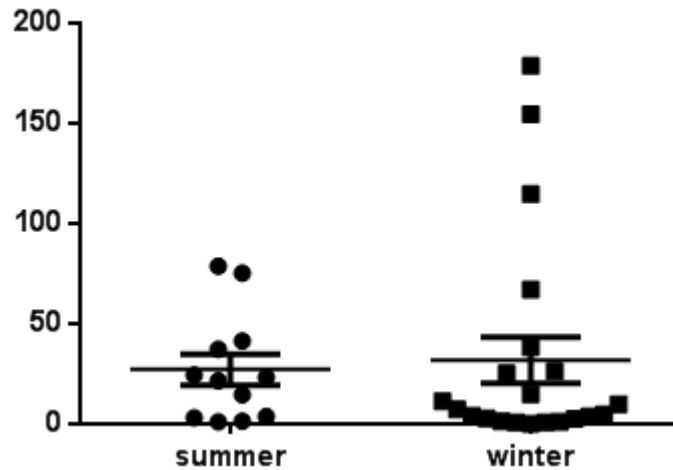


Abbildung 28: Absolutwerte der AVP-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich. Mittelwert im Sommer $+27,18 \pm 26,89$ pg/ml, im Winter $+31,94 \pm 52,67$ pg/ml. Mit einem $p=0,7344$.

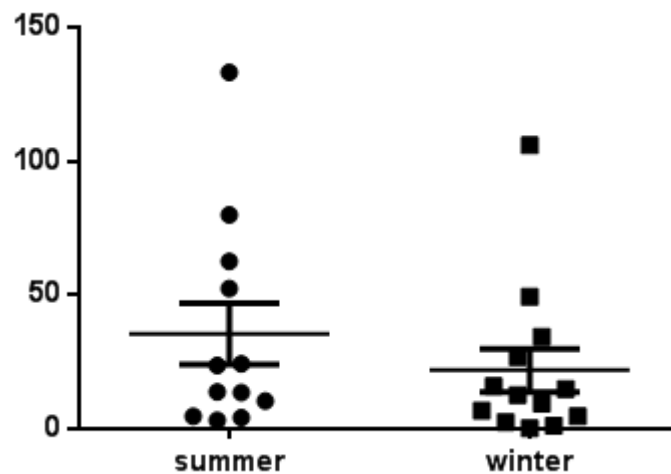


Abbildung 29: Absolutwerte der ACTH-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich. Mittelwert im Sommer $+35,52 \pm 39,73$ pg/ml, im Winter $+21,91 \pm 29,03$ pg/ml. Mit einem $p=0,3143$.

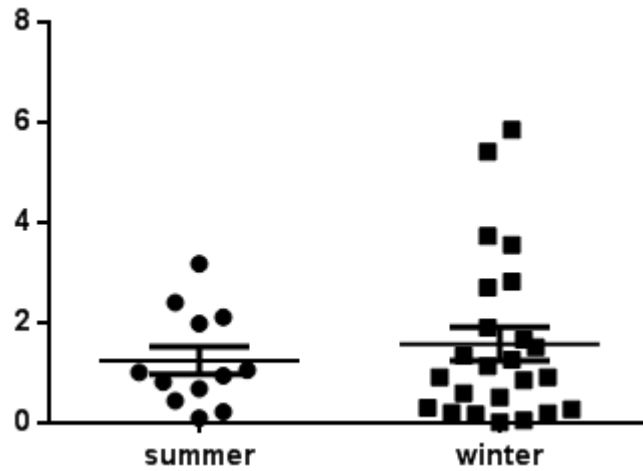


Abbildung 30: Absolutwerte der PRA-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich. Mittelwert im Sommer $+1,246 \pm 0,9552$ ng ANG1/ml/h, im Winter $+1,580 \pm 1,645$ ng ANG1/ml/h. Mit einem $p=0,9599$.

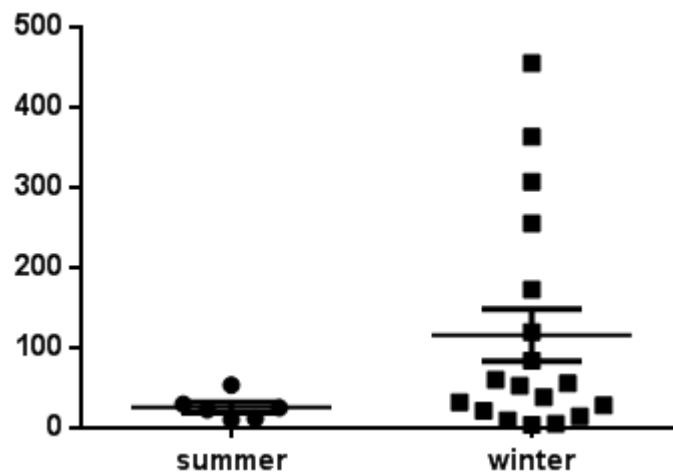


Abbildung 31: Absolutwerte der EPI-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich. Mittelwert im Sommer $+25,43 \pm 15,75$ pg/ml, im Winter $+115,5 \pm 137,8$ pg/ml. Mit einem $p=0,2500$.

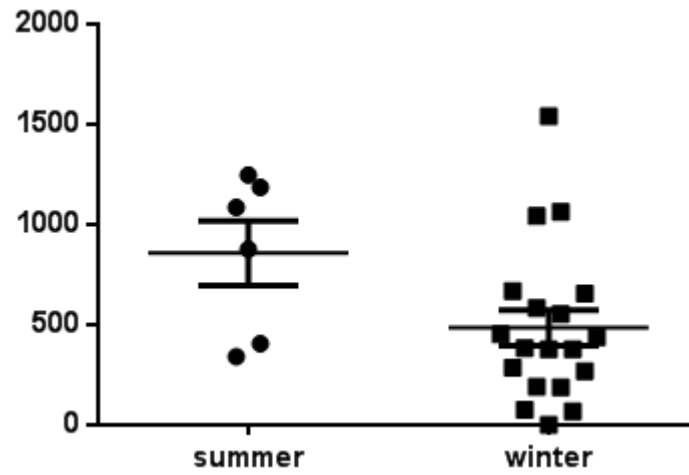


Abbildung 32: Absolutwerte der NE-Spiegelzunahmen nach einer Präsynkope im Sommer-Winter Vergleich. Mittelwert im Sommer +856,9 ±396 pg/ml, im Winter +485,2 ±388,1 pg/ml. Mit einem p=0,0625.

5 Diskussion

Eine aufrechte Körperhaltung (Orthostase), passive Aufrichtung (HUT) und LBNP bedeuten orthostatischen Stress für die Kreislaufregulation. Ein „Pooling“ des Blutes in der unteren Körperhälfte und damit verbunden eine Reduktion des kardialen Preloads soll dabei vermieden werden. Eine Erhöhung des peripheren Widerstandes, des Blutdrucks und der Herzfrequenz sind die Möglichkeiten der Kreislaufregulation um den zerebralen Blutfluss zu gewährleisten und ein Auftreten von Synkopen zu vermeiden ($MAP = SV \times HR \times TPR$). Die erste Frage dieser retrospektiven Auswertung war, ob sich die orthostatische Toleranzzeit (OTT) von Probanden mit venösen Blutabnahmen von denjenigen ohne invasive Tests unterscheidet. Hier zeigte sich ein deutlich positives Ergebnis (Abbildung 19). Eine weitere Frage war, ob ein Vergleich zwischen den orthostatischen Toleranzzeiten (OTT) im Sommer und im Winter signifikante Unterschiede bringt. Wie die Abbildung 20 auch sehr anschaulich darstellt, konnten keine signifikanten Unterschiede der Toleranzzeiten gefunden werden. Von weiterem Interesse waren die Konzentrationen der blutdruckregulierenden Hormone und ob diese trotz unauffälliger saisonaler OTT signifikante Differenzen aufweisen. Hier konnten unter den Baseline Werten von NE, EPI und AVP signifikante Unterschiede im Hormonsystem beobachtet werden. Demnach haben die Umgebungsbedingungen der Jahreszeiten Einfluss auf die Kreislaufregulation. Neben den basalen Unterschieden wurden auch die Reaktionen auf OS untersucht. Interessanterweise konnten die Hormonspiegelzunahmen bis zum Auftreten der Präsynkope bis auf ALD keine Signifikanz nachweisen. Daraus lässt sich eine konstante, saisonal unabhängige Reaktion auf OS schließen. Warum ALD hier ein positives Ergebnis brachte, ist nicht genau zu erklären, da weder PRA noch ACTH Unterschiede zeigten und ALD von beiden abhängig ist.

Invasiv-Nichtinvasiv:

Die Probanden mit venösen Punktionen erreichten im Mittel eine um ca. 56% (5,74 min) kürzere OTT als Probanden ohne Punktion. Ist der zusätzliche Blutverlust dafür verantwortlich, oder gibt es andere Erklärungen dafür?

Schmerzen und vor allem auch Angst können einen raschen Blutdruckabfall und eine Reaktion des autonomen Nervensystems verursachen (57). In einigen Publikationen wurden vasovagale Reaktionen oder Synkopen als Resultat von psychischem Stress, erwartetem Schmerz oder dem Anblick von Blut unter Blutspenden beschrieben (41,58,59).

Die Möglichkeiten der Kreislaufregulation auf orthostatischen Stress zu reagieren, werden somit geringer. In Anbetracht dessen beeinflusst eine venöse Punktion kardiovaskuläre Regelgrößen derart massiv, dass zusätzlicher orthostatischer Stress nicht mehr in gewohntem Ausmaß kompensiert werden kann. Das Resultat ist eine vergleichsweise früh eintretende Synkope.

Bereits 1966 beobachteten *Stevens et al.* ähnliche Auffälligkeiten und beschrieben eine fünffach Zunahme von vasovagalen Synkopen durch zusätzliche intravasale Kanülierung. Im Unterschied zu den hier verwendeten Studien, wurde allerdings keine periphere intravenöse Kanülierung durchgeführt, sondern ein zentralvenöser Katheter (ZVK) appliziert (60). Das ein ZVK höheren Stressfaktor als eine periphere Leitung mit sich bringt, lässt sich allein schon durch den Ort der Manipulation gut nachvollziehen. In der regio cervicalis liegen lebenswichtige Strukturen oberflächlich und gut erreichbar, daher ist eine hohe Sensibilität in dieser Region durchaus sinnvoll. *Pavlin et al.* untersuchten 1993 in einer chirurgischen Ambulanz 141 Patienten und versuchten jene mit dem größten Risiko für vasovagale Reaktionen zu finden. Sie beschrieben die autonome Reaktion der PatientenInnen auf Blutabnahmen während präoperativer Durchuntersuchungen. Ihre Resultate zeigten, dass der MAP und HR nach intravenösen Punktionen niedriger war als zuvor. Dabei wiesen 10,6% der 141 Probanden die bereits beschriebenen Symptome auf, die Restlichen blieben asymptomatisch. Interessanterweise zeigte sich, dass vor allem jüngere PatientenInnen (≤ 40 J.) und jene mit Synkopen in deren Krankheitsgeschichte deutlich anfälliger für autonome Reaktionen auf Grund von intravenöser Kanülierung sind. Aber auch das Geschlecht der PatientenInnen (F>M), die Dauer der Punktion und die Anzahl der Punktionsversuche korrelierten mit der Inzidenz der Reaktionen. Ob psychologische Gründe oder physiologische Reaktionen die Ursache für die höhere Anfälligkeit unter jungen Patienten sind, konnte allerdings nicht geklärt werden (41).

Rapp et al. 1993 und *Bootsma et al.* 1996 beschrieben ähnliche Ergebnisse ihrer Studien. Ein Abfall der HR und MAP in Folge einer intravenösen Punktion. Höhere Inzidenz bei PatientenInnen mit Synkopen in deren Krankengeschichte. Eine generell höhere autonome Reaktion bei symptomatischen PatientenInnen. Sie beschrieben auch deutliche Unterschiede zwischen PatientenInnen, die saßen (12.6% symptomatisch) und PatientenInnen die während der Punktion lagen (2.1% symptomatisch) (43,61). Bereits in Sitzender Position setzt ein leichtes Pooling ein. Dieses Pooling und der Blutverlust summieren sich, wodurch die 10% höheren Raten an symptomatischen PatientenInnen erklärbar sind.

De Jong-de Vos van Steenwijk et al. beschrieben in ihrer Publikation 1995 eine deutlich reduzierte OTT unter Jugendlichen (6 – 16 Jahre). Dabei trat unter HUT Tests ohne Kanülierung eine Synkopen Rate von 10% auf, mit Kanülierung 40%. Sie beschrieben die Kombination von Schmerz, Nadelphobie, Betrachtung von Blut und der entnommenen Blutmenge (540mL) als wahrscheinlichste Ursache für die verkürzte OTT (62).

Wieling et al. beschrieben 2011 die Synkopen Rate unter freiwilligen BlutspendernInnen (63). Typische Blutspenden (540 ml) benötigen eine Dauer von ca. 7 bis 9 Minuten. Ihre Beobachtungen zeigten, dass ein Synkopieren auf Grund des Nadelstichs alleine sehr selten auftritt. In den ersten 4 Minuten der Blutspende wurden sehr selten Synkopen registriert. Nach den 4 Minuten begann die Synkopen Rate stark zu steigen und lieferte einen Spitzenwert während der Nadelentfernung. Etwa 10% der aufgetretenen Synkopen traten in der ersten Minute nach der Nadelentfernung auf. Die Blutspender blieben im Schnitt noch 1-3 Minuten in sitzender Position, bevor sie sich aufrichteten. Nach dem Aufrichten traten 60% der gesamten Synkopen auf. *Wieling et al.* beschrieben zu den psychologischen Faktoren der Punktion und der entnommenen Blutmenge auch die Nadelentfernung und damit einhergehend einen oft unerwarteten Schmerzreiz als zusätzliche Komponente, die die Spitzenwerte verursachen könnten. (63)

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Publikationen, dass peripher intravenöse Punktionen häufiger eine vasovagale Antwort bei sitzenden Patienten hervorrufen, als bei liegenden. Dass vor allem Patienten mit diagnostizierten Synkopen fulminantere Verläufe zeigen, was den Abfall von MAP und HR betrifft. Dass junge Menschen auf Grund einer venösen Punktion eher zu Synkopen neigen, als Menschen in höherem Alter. Aber auch die Menge an entnommenen Blut spielt naturgemäß eine maßgebende Rolle in der Entwicklung von Synkopen.

Dass sich eine aufrechtere Haltung im Vergleich zu liegender Position negativ auf die Kreislaufregulation auswirkt, ist durch den Effekt des venösen Pooling gut zu erklären. Dies lässt auch die Tatsache nachvollziehen, dass Patienten oft erst nach einer sitzenden Blutspende beim Versuch sich aufzurichten synkopieren. Dabei spielt auch die Dauer der Ruhephase eine Rolle. Lange Rastperioden mit anschließendem Aufrichten belasten die Kreislaufregulation mehr, als kurzweilige Lageänderungen, die vor allem durch die Muskelpumpen den Rückfluss des Blutes zum Herzen unterstützen. In den ersten Sekunden nach dem Aufrichten aus einer Liegeposition „versacken“ ca. 500 ml Blut in den Beinen. Mit längerem Stehen ohne Bewegung nimmt dies weiter zu. Wurden nun 500 ml Blut abgenommen, bedeutet dies abrupt einen Volumenmangel von 1 Liter. Ein Synkopieren ist

vorprogrammiert. Unter normalen Blutabnahmen wird daher versucht den Volumenverlust durch eine Infusionstherapie zu kompensieren.

In unserer Studie wurden die Blutabnahmen immer in liegender Position durchgeführt. Dafür wurde zu Beginn der initialen Ruhephase eine intravenöse Kanüle gelegt. Aus dieser wurden sämtliche Blutabnahmen abgenommen, wodurch beinahe keine zusätzlichen Reize während des Testdurchlaufs für die Probanden entstanden. Am Ende der Ruhephase und somit kurz vor Beginn von HUT wurden die Baseline Daten abgenommen. Würde nun erneut eine Punktion notwendig sein, könnten die oben beschriebenen psychologischen Gründe Einfluss auf die OTT nehmen. Durch die lange Ruhephase von 30 Minuten hatte das Kreislaufsystem ausreichend Zeit sich von dem Reiz der Kanülenpunktion zu erholen. Dadurch sollte eine Verzerrung des Ergebnisses durch „schmerzhafte“ Blutabnahmen vermieden worden sein. Auch alle weiteren Blutabnahmen sollten für die Probanden kaum merklich gewesen sein.

Da nun die psychologischen Komponenten der Punktion mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit keine Auswirkung auf die OTT nahm, bleiben noch die abgenommenen Blutmengen. Für die Baseline Daten wurden 20 ml abgenommen, anschließend wurde 30 Sekunden nach Beginn des HUT wiederum 20 ml abgenommen und jeweils 30 Sekunden vor und 30 Sekunden nach einer Änderung laut Protokoll weitere 20 ml. Wird nun die mittlere OTT der Probanden genommen, die bei 11,29 Minuten lag, dann wurden dabei ca. 160 ml Blut abgenommen. Im Normalfall und unter physiologischen Bedingungen würde diese Menge durch die Kompensationsmechanismen der Kreislaufregulation gut toleriert werden. In Kombination mit HUT +LBNP allerdings nicht. Wie oben erwähnt, führt HUT in den ersten Sekunden bereits zu ca. 500 ml Pooling. Mit Minute 11 begann in den Studien der 40 mmHg LBNP Abschnitt. 40 mmHg LBNP entsprächen ca. 10 – 15 % des Blutvolumens, also 500 – 600 ml je nach Proband (34). D.h. nach Minute 11 stellte sich ein Volumen Mangel von ca. 1 Liter ein, zuzüglich der 160 ml durch die Blutabnahmen. Wenn nun der venöse Rückfluss bereits um 1 Liter reduziert wurde, machen sich, wie unsere Studie zeigt, weitere 160 ml deutlich bemerkbar. Nimmt das SV drastisch ab und die Kompensation durch $HR \times TPR$ ist ausgeschöpft, kann der MAP nicht mehr aufrecht gehalten werden. Dadurch sinkt die zerebrale Blutversorgung unter 25 ml/100g/min und eine Präsynkope stellt sich ein.

Zusammengefasst ist die entnommene Blutmenge ausschlaggebend für die reduzierte OTT der Probanden und weniger die intravenöse Punktion mit ihren psychologisch Faktoren, die durch eine 30 minütige Ruhephase ausgeglichen worden sein sollten.

Ein limitierender Faktor dieses Vergleichs ist sicher die Verteilung der Probandenzahl. 56 Probanden für die invasiven Messungen stehen 10 nichtinvasive gegenüber. Hier wären

ausgeglichene Probandengruppen wünschenswert. Ungeachtet dessen konnten allerdings signifikante Ergebnisse erzielt werden.

OTT Sommer-Winter Vergleich: Die OTT im Sommer-Winter-Vergleich zeigte keine signifikanten Unterschiede. Bestehende Literatur konnte bisher vor allem bei älteren ProbandenInnen zeigen, dass ein Synkopieren im Sommer häufiger ist (49-51,53). Die Ursachen dafür werden allerdings unterschiedlich diskutiert. *Weiss et al.* beschrieben 2006 deutlich höhere Neigungen zu orthostatischer Hypotension im Sommer als im Winter unter durchschnittlich 81 jährigen PatientenInnen. Sie konnten allerdings keine jahreszeitlichen Unterschiede in den Blutdruckwerten der PatientenInnen finden. Eine mögliche Ursache für die geringen Schwankungen des MAP könnte laut *Weiss et al* der gemäßigte jahreszeitliche Temperaturunterschied ($\sim 12^{\circ}\text{C}$) während ihrer Studie sein. Viel wahrscheinlicher als den Temperaturunterschied sahen sie den Salz und Wasser Verlust mit fehlender Flüssigkeitszufuhr während der warmen Sommernächte und die damit verbunden erhöhten Schwitzraten, als Ursache für die höhere Neigung zu Synkopen (49).

Einige Publikationen über orthostatische Hypotension älterer Menschen im jahreszeitlichen Vergleich beschreiben ähnliche Beobachtungen (65), andere wiederum beschreiben gegensätzliches (66). So häufig auch saisonale Unterschiede älterer Menschen beschrieben wurden, so selten wurden bisher Forschungen in diese Richtung mit jungen ProbandenInnen durchgeführt.

Dass in der warmen Jahreszeit der Mensch eher zu Synkopen neigt, konnte unsere Studie mit ausschließlich provoziertem OS nun bei jungen Erwachsenen nicht bestätigen. Deren Kreislaufregulation muss demnach fit genug sein, um zusätzliche Faktoren, wie zum Beispiel erhöhte Umgebungstemperaturen, gut kompensieren zu können. *Van Dijk et al.* beschrieben 2007, dass zirkadiane Muster in der Häufigkeit von vasovagalen Episoden existieren, wobei die Spitzenwerte am Morgen auftreten. Dies geht mit Berichten über tagesrhythmischen Veränderungen von Blutdruck und Herzraten einher. Sie konnten in ihrer Studie allerdings keine Unterschiede in der Synkopen Verteilung zwischen den Tagen, Monaten oder Jahreszeiten feststellen (50). Ihre Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen unserer Studie, die ebenfalls keine signifikanten Variationen zeigen. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch ausschließlich HUT +LBNP provozierte OTT von jungen Probanden (18-35 Jahre) im Sommer-Winter Vergleich, was den Vergleich mit bestehender Literatur einschränkt. Die Einteilung der Jahreszeiten in Sommer (März bis September) oder Winter (Oktober bis Februar) könnte zu groß sein, um einwandfreie Ergebnisse zu liefern.

Hier wäre ein detaillierterer Vergleich für zukünftige Studien anzudenken. Es unterscheiden sich auch die Probandenzahlen in den Vergleichen. So lieferten für die Winterdaten doppelt bis vierfach so viele Probanden Datensätze.

Hormonelle Unterschiede: Obwohl sich die OTT der Jahreszeiten nicht unterscheidet, gibt es doch signifikante Unterschiede in den Konzentrationen der blutdruckregulierenden Hormone.

Vor allem die basalen Werte von AVP und Noradrenalin erreichten im Winter deutlich höhere Plasmakonzentrationen als im Sommer (+420% und +105%). Aber auch Adrenalin zeigte eine Zunahme im Winter (+230%). PRA, ACTH und ALD zeigten dagegen keine signifikanten Unterschiede. Dies geht nicht immer mit bestehender Literatur einher.

Kanikowska et al. beschrieben 2009 einen höheren AVP Spiegel im Sommer, was genau gegenteilig zu unserer Arbeit ist. Ebenfalls wurde ein erhöhtes ALD im Sommer gemessen, was wiederum in dieser Arbeit nicht gezeigt werden konnte (NS) (54). *Kanikowska et al.* beschrieben als wichtigste Funktion von AVP den renalen Verlust von Wasser gering zu halten, um eine Dehydratation zu vermeiden. Demnach soll unter hohen Umgebungstemperaturen und höherer Schwitzrate AVP den Wasser Verlust durch verstärkte renale Reabsorption kompensieren. Ihre Beobachtungen gehen mit denen von *Robinson* und *MacFarlane* 1957 einher (67).

Da die Sekretion von AVP vor allem von der Osmolalität abhängt und im Sommer durch den erhöhten Flüssigkeitsverlust diese steigt, sind zu wärmeren Jahreszeiten auch höhere AVP Konzentrationen zu erwarten. Andererseits ist auch die vasokonstriktorische Wirkung von AVP im Winter zum Erhalt der Körpertemperatur sehr hilfreich. Dadurch würde man höhere Konzentrationen in den kalten Monaten erwarten.

Möglicherweise ist die Sommer/Winter Zuteilung unserer Arbeit zu ungenau (März – September vs. Oktober – Februar). September oder auch März können noch kühle Monate im Vergleich zu Juni, Juli oder August sein. Da viele der Probanden zur studierenden Bevölkerungsgruppe zählen und diese meist in den heißen Sommer Monaten nicht in universitärer Nähe verweilen, nehmen demnach eher Studentestermine in den restlichen Monaten, also weniger heißen Monaten, in Anspruch. Diese Problematik könnte die Sommerzeit Hormonkonzentrationen im Durchschnitt etwas senken. Eine weitere Überlegung ist die Einflussnahme des Sympathikus über den Hypothalamus auf AVP Sekretion (68). Dafür sprechen die erhöhten Winterkonzentrationen unserer Studien von NE (+105%) und EPI (+227%), die mit vorhandener Literatur vergleichbar sind (69-71).

Dennoch erhielten *Kanikowska et al.* AVP -Sommer-Spiegel von $3,6 \pm 0,9$ pg/ml und Winter-Spiegel von $1,4 \pm 0,15$ pg/ml, was sich genau gegenteilig zu unseren Ergebnissen darstellt. Ähnliche Ergebnisse publizierten *Sato et al.* 2011 (55). In ihrer Studie verglichen sie junge ProbandInnen und Ältere. Während sie ähnliche Ergebnisse über AVP wie *Kanikowska et al.* publizierten, beschrieben sie auch Vergleiche zwischen jungen und älteren Testpersonen. Alte Menschen reagieren demnach unterschiedlich sensibel auf Osmolalität in verschiedenen Jahreszeiten. Höhere AVP Konzentrationen im Sommer konnten nur bei jungen Testpersonen, nicht aber bei älteren beobachtet werden (55).

Genauso wie unsere Arbeit zeigt, so beschrieben 1998 *Asplund et al.* höhere AVP Konzentrationen im Winter als in anderen Saisonen (72). Allerdings waren ihre 35 Testpersonen zwischen 60-74 Jahre, was ihre Ergebnisse mit den Ergebnissen der verwendeten Studien nur bedingt vergleichbar macht.

Kanikowska et al. sahen als Ursache für die höhere ALD Konzentration unter höherer Umgebungstemperatur den verminderten hepatischen Blutfluss und die damit verbundene geringere Aldosteron Clearance. Ein Grund weshalb ALD in unserer retrospektiven Auswertung keine signifikanten Unterschiede in den Jahreszeiten zeigt, könnte darin liegen, dass ALD Sommer- und Winter Peaks aufweist (54). Hier würde wahrscheinlich eine feinere Unterteilung der Jahreszeiten genauere Aufschlüsse über die ALD Konzentrationen liefern. Des Weiteren ist ALD von ACTH und auch PRA abhängig. Da weder ACTH noch PRA signifikante Unterschiede im saisonalen Vergleich zeigten, ist auch ein ähnliches Ergebnis für ALD, wie es auch unsere Arbeit zeigte, zu erwarten.

Charach et al. beschrieben 2013 jahreszeitabhängige Änderungen bei Noradrenalin, Adrenalin, PRA und ALD. Wobei eine Zunahme von Sommer zu Winter um 59% bei ALD mit einem $p < 0,05$ angegeben wurde. Für Noradrenalin, Adrenalin und PRA wurden 19%, 2% und 17% an Zunahmen angegeben, allerdings konnten diese Werte keine Signifikanz nachweisen (73).

In unserer Arbeit sind die Baseline – Unterschiede deutlicher. Vor allem die Zunahmen von EPI (3-4 fache) und NE (2 fache) von Sommer zu Winter heben sich von den anderen Hormonkonzentrationen deutlich ab (ausgenommen AVP, 5 fache). Die erhaltenen Werte für NE und EPI stimmen mit vorhandener Literatur überein (74). Die Konzentrationen von EPI und NE spiegeln vor allem die Sympathikusaktivität wieder (73). NE spielt für Orthostase mit seiner Vasokonstriktor- Funktion eine besonders interessante Rolle, da es sehr schnell aus OS reagieren kann. EPI spricht auf OS im Vergleich zu NE, wenn überhaupt, nur sehr langsam an (74). Die höheren Winter Konzentrationen gehen mit einer höheren

Vasokonstriktion einher, was bei kalter Umgebungstemperatur für die Thermoregulation sinnvoll ist und einen zu hohen Wärmeverlust verhindern soll (69,71).

Laut *Pamporaki et al.* ist Normetanephrin im Winter um 20% höher als im Sommer. Ihre Ergebnisse erhielten sie im Rahmen einer Studie über die Diagnostik von Phäochromozytomen und warnten dabei vor falsch positiven Diagnosen im Winter (70). Im Gegensatz zu den bereits genannten Publikationen und auch unserer Arbeit konnten *Hansen et al* 2001 höhere EPI und NE Werte im Urin von 50 Probandinnen in den Sommermonaten feststellen (75). Wodurch diese Differenz seiner Studie zu anderen Studien zu Stande kam, ist nicht genau zu erörtern. Möglicherweise sind auch hier die Probandenanzahl und vor allem das Geschlecht, da ausschließlich Frauen behandelt wurden, ausschlaggebende Faktoren. Auf jeden Fall sind genauere Studien inklusive Gendervergleich für die Zukunft angezeigt.

Hormonelle Antwort: Ungeachtet der saisonalen Unterschiede in den basalen Hormonkonzentrationen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede unter den Konzentrationszunahmen auf Grund von OS mittels HUT +LBNP. Die Reaktion des Hormonsystems auf orthostatische Belastungen ist demnach unter jungen Probanden im Jahreszeitenvergleich konstant. Im Detail betrachtet, konnten ALD und NE Unterschiede aufweisen. Für ALD ist dies allerdings verwunderlich, da weder ACTH noch PRA Unterschiede zeigten und diese die ALD Sekretion maßgeblich beeinflussen. Die Verteilungen der Messwerte (Abbildung 27) lässt auf einen Ausreißer unter den Werten schließen, der das Ergebnis der Statistik deutlich verzerrt. NE zeigte im Winter eine geringe Zunahme der Konzentration nach dem Eintreten der Präsynkope. Diese Beobachtung zeigte jedoch keine Signifikanz. Vermutlich ist der Unterschied der Basalwerte ausschlaggebende Punkt für die geringere NE Antwort auf OS im Winter. Die höheren Ausgangswerte schränken demnach die Kreislaufregulation in ihren Reaktionsmöglichkeiten etwas ein. Ohne Einbezug des ALD Ergebnisses und Vernachlässigung des geringen NE Unterschieds, konnten sich keine saisonalen Unterschiede in der hormonalen Antwort auf orthostatischen Stress mittels HUT +LBNP zeigen. Auch hier wirken die geringeren Probandenzahlen zu den Sommertests limitierend.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass intravenöse Punktionen eine zusätzliche Belastung für die Kreislaufregulation darstellen und die individuelle orthostatische Toleranzzeit verkürzen. Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit spielte dafür die entnommene Blutmenge in Kombination mit HUT + LBNP eine viel höhere Rolle, als der psychologische

Faktor einer Blutabnahme. Durch eine 30 Minuten andauernde Ruhephase nach der Kanülierung und vor Beginn der Messungen wurde versucht die neurogenen und psychologischen Effekte der venösen Punktion, oder auch der punktionsinduzierten Stress Hormone, möglichst gering zu halten. Demnach ist die Menge der Blutentnahmen (ca. 160 ml Vollblut) bei Probanden, die unter stufenweise forcierter Hypovolämie (durch HUT +LBNP) stehen, die relevante Ursache für die reduzierte Toleranz.

Die orthostatischen Toleranzzeiten im Jahreszeiten Vergleich zeigten keine signifikanten Unterschiede. Unter den Hormonkonzentrationen zeigten AVP, EPI und NE Unterschiede in den Jahreszeiten, die wahrscheinlich auf die Temperaturunterschiede und die damit verbundene Thermoregulation zurückzuführen sind. Trotz der signifikanten Unterschiede unter den Baseline Werten konnten keine sicheren Differenzen in den hormonellen Antworten auf orthostatischen Stress im Jahreszeiten Vergleich beobachtet werden. Folglich reagieren die Homöostase Mechanismen, die für die Aufrechterhaltung der orthostatischen Toleranz verantwortlich sind, im Winter und Sommer gleich.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Wikipedia. Kipptischuntersuchung. 2014; Available at: <http://de.wikipedia.org/wiki/Kipptischuntersuchung>. Accessed 06/19, 2014.
- (2) Pruvot E. Synkope. 2007; Available at: <http://innere-medizin.universimed.com/artikel/synkope-harmloser-zwischenfall-oder-schwerwiegendes-ereignis>. Accessed 06/19, 2014.
- (3) Deetjen P, Speckmann E. Physiologie. 3. Auflage ed. München: Urban & Fischer; 1999.
- (4) Klinker R, Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 6. Auflage ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2010.
- (5) Mutschler E, Vaupel P, Schaible H, Thews G. 5.33 Aktivität von afferenten Pressorezeptoren und efferenten Sympathikus. In: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, editor. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 6. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2007. p. 144-144.
- (6) Hinghofer-Szalkay H. Stellung des Herzens im Kreislauf; Vor- und Nachlast, Frank-Starling-Mechanismus. Available at: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/VI.1.htm>. Accessed 26/01, 2014.
- (7) Ruhr Uni Bochum S. Kardiovaskuläre Funktionsgrößen der Frau im Vergleich zum Mann. 2009; Available at: http://vmrz0100.vm.ruhr-uni-bochum.de/spomedial/content/e866/e2442/e9012/e9017/e9295/e9336/e9349/tabelle_hks-frau_ger.jpg. Accessed 26. Oktober, 2013.
- (8) Hübner B, Antwerpes F. MAP. 2014; Available at: http://flexikon.doccheck.com/de/Mittlerer_arterieller_Blutdruck. Accessed 06/24, 2014.
- (9) Wikipedia. MAP. 2014; Available at: http://de.wikipedia.org/wiki/Mittlerer_arterieller_Druck. Accessed 06/24, 2014.
- (10) Wikipedia. Frank-Starling-Mechanismus. 2013; Available at: <http://de.wikipedia.org/wiki/Frank-Starling-Mechanismus>. Accessed 29/01, 2014.
- (11) Hinghofer-Szalkay H. Frank-Starling Mechanismus. Available at: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/VI.1.htm#Frank-Starling>. Accessed 29/01, 2014.
- (12) Hinghofer-Szalkay HG. Schellong Test und Valsalva Manöver. Available at: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/VIII.2.htm#vals>. Accessed 19/06, 2014.
- (13) Wikipedia. Schellong-Test. 2013.; Available at: <http://de.wikipedia.org/wiki/Schellong-Test>. Accessed 06/19, 2014.
- (14) Klabunde RE. Haemodynamics of a Valsalva Maneuver. 2014; Available at: <http://cvphysiology.com/Hemodynamics/H014.htm>. Accessed 06/19, 2014.

- (15) Hinghofer-Szalkay H. Neuroendocrine response patterns during extreme (presyncopal) orthostatic stress in humans.
- (16) Hinghofer-Szalkay H. Katecholamine. Available at:
<http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/X.3.htm#Katech>. Accessed 01/14, 2014.
- (17) Laszlo Z, Rossler A, Hinghofer-Szalkay HG. Cardiovascular and hormonal changes with different angles of head-up tilt in men. *Physiol Res* 2001;50(1):71-82.
- (18) McGraw-Hill Companies. Noradrenalin Adrenalin wirkung. 2011; Available at:
http://mawiki.se/images/e/e7/Ans_transmittersubstans.gif. Accessed 06/14, 2014.
- (19) H. Hinghofer-Szalkay. ACTH. Available at:
<http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/XII.3.htm#acth>. Accessed 04/27, 2014.
- (20) Cummings C. ACTH - Aldosteron - AVP. 2006; Available at:
http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/aldosterone_ANP.jpg. Accessed 06/14, 2014.
- (21) Hinghofer-Szalkay H. RAAS. Available at:
<http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/X.2.htm>. Accessed 01/13, 2014.
- (22) 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;41(11):1180-1185.
- (23) Hinghofer-Szalkay H. Adrenomedullin. Available at:
<http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/Adr-med.htm>. Accessed November/18, 2013.
- (24) Aria Rad, Wikipedia. Renin-Angiotensin-AldosteronSystem. 2006; Available at:
http://en.wikipedia.org/wiki/ACE_inhibitor. Accessed 06/14, 2014.
- (25) Gesundheit.de. Available at:
http://www.gesundheit.de/sites/default/files/images/roche/pics/a40446.000-1_big.gif. Accessed November/18, 2013.
- (26) Doccheck Flexicon. zerebraler Blutfluss - Doccheck Flexicon. Available at:
http://flexikon.doccheck.com/de/Zerebraler_Blutfluss. Accessed 03/03, 2014.
- (27) Wikipedia. Blutversorgung des Gehirns. 11/10/2013; Available at:
http://de.wikipedia.org/wiki/Blutversorgung_des_Gehirns. Accessed 03/03, 2014.
- (28) Kapoor WN. Syncope. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing; 1990.
- (29) Weimer LH, Williams O. Syncope and orthostatic intolerance. *Med Clin North Am* 2003 Jul;87(4):835-865.

- (30) Grosser M. Synkope. 2013; Available at: <http://www.netdokter.de/symptome/synkope/>. Accessed 06/19, 2014.
- (31) Wikipedia,. Synkope. 2014; Available at: [http://de.wikipedia.org/wiki/Synkope_\(Medizin\)#Neural_vermittelte_Synkope](http://de.wikipedia.org/wiki/Synkope_(Medizin)#Neural_vermittelte_Synkope). Accessed 05/20, 2014.
- (32) Antwerpes F, Westphalen G, Schuh C. Synkope. 2014; Available at: <http://flexikon.doccheck.com/de/Synkope>. Accessed 06/19, 2014.
- (33) Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000 Dec 5;102(23):2898-2906.
- (34) Goswami N, Batzel JJ, Loeppky JA, Hinghofer-Szalkay H. Teaching fluid shifts during orthostasis using a classic paper by Foux et al. *Advances in Physiology Education* 2011 December 01;35(4):330-335.
- (35) Frank H, Schobel H, Vitkowsky J, Schmieder RE, Heusser K. Effects of angiotensin II receptor antagonism on the renal hemodynamic response to cardiovascular stress. *Kidney Int* 2003;63(2):617-623.
- (36) Goswami N, Lackner HK, Grasser EK, Hinghofer-Szalkay HG. Individual stability of orthostatic tolerance response. *Acta Physiol Hung* 2009 Jun;96(2):157-166.
- (37) Mtinangi BL, Hainsworth R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart* 1998 Dec;80(6):596-600.
- (38) Goswami N, Lackner HK, Papousek I, Jezova D, Ulgen A, Hinghofer-Szalkay H, et al. Mental challenge during supine and upright position. *Acta Physiologica* 2009 12.11.2009;197(675):242.
- (39) Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, et al. Water Drinking Acutely Improves Orthostatic Tolerance in Healthy Subjects. *Circulation* 2002 November 26;106(22):2806-2811.
- (40) Lucas SJ, Lewis NC, Sikken EL, Thomas KN, Ainslie PN. Slow breathing as a means to improve orthostatic tolerance: a randomized sham-controlled trial. *J Appl Physiol* (1985) 2013 Jul 15;115(2):202-211.
- (41) Pavlin DJ, Links S, Rapp SE, Nessly ML, Keyes HJ. Vaso-vagal reactions in an ambulatory surgery center. *Anesth Analg* 1993 May;76(5):931-935.
- (42) Rapp SE, Pavlin DJ, Nessly ML, Keyes H. Effect of patient position on the incidence of vasovagal response to venous cannulation. *Arch Intern Med* 1993 Jul 26;153(14):1698-1704.
- (43) Bootsma M, Swenne CA, Lenders JW, Jacobs M, Brusckhe AV. Intravenous instrumentation alters the autonomic state in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996;73(1-2):113-116.

- (44) McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Intravenous cannulation alters the specificity of head-up tilt testing for vasovagal syncope in elderly patients. *Age Ageing* 1994 Jul;23(4):317-319.
- (45) Fares A. Winter Hypertension: Potential mechanisms. *Int J Health Sci (Qassim)* 2013 Jun;7(2):210-219.
- (46) Jansen PM, Leineweber MJ, Thien T. The effect of a change in ambient temperature on blood pressure in normotensives. *J Hum Hypertens* 2001 Feb;15(2):113-117.
- (47) Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS, Ribak J. Summer-winter variation in 24 h ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1996 Apr;1(2):87-94.
- (48) Laurent P. Definition of the blood pressure. 2011; Available at: <http://www.blood-pressure-hypertension.com/blood-pressure/blood-pressure-2.shtml>. Accessed 06/19, 2014.
- (49) 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):20-24.
- (50) van Dijk N, Boer MC, De Santo T, Grovale N, Aerts AJ, Boersma L, et al. Daily, weekly, monthly, and seasonal patterns in the occurrence of vasovagal syncope in an older population. *Europace* 2007 Sep;9(9):823-828.
- (51) 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):965-971.
- (52) Ghosh A, Pramanik T, Roychowdhury P. Seasonal variation of blood pressure in young normotensive. *Nepal Med Coll J* 2003 Dec;5(2):100-101.
- (53) 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):154-158.
- (54) Kanikowska D, Sugenoja J, Sato M, Shimizu Y, Inukai Y, Nishimura N, et al. Influence of season on plasma antidiuretic hormone, angiotensin II, aldosterone and plasma renin activity in young volunteers. *Int J Biometeorol* 2010 May;54(3):243-248.
- (55) Sato M, Kanikowska D, Sugenoja J, Inukai Y, Shimizu Y, Nishimura N, et al. Effects of aging on thermoregulatory responses and hormonal changes in humans during the four seasons in Japan. *Int J Biometeorol* 2011 Mar;55(2):229-234.
- (56) Hinghofer-Szalkay H. Automatisierte Anlage zur Kreislaufstufung. Available at: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/VII.10.htm>. Accessed 06/22, 2014.
- (57) Buowari O. Complications of venepuncture. *Advances in Bioscience and Biotechnology* 2013 Jänner;4(1):126-128.
- (58) Ko SM. Blood-injury phobia. *Singapore Med J* 1994 Apr;35(2):195-197.
- (59) Kose S, Mandiracioglu A. Fear of blood/injection in healthy and unhealthy adults admitted to a teaching hospital. *Int J Clin Pract* 2007 Mar;61(3):453-457.

- (60) Stevens PM. Cardiovascular dynamics during orthostasis and the influence of intravascular instrumentation. *Am J Cardiol* 1966 Feb;17(2):211-218.
- (61) Rapp SE, Pavlin DJ, Nessly ML, Keyes H. Effect of patient position on the incidence of vasovagal response to venous cannulation. *Arch Intern Med* 1993 Jul 26;153(14):1698-1704.
- (62) de Jong-de Vos van Steenwijk, C.C., Wieling W, Johannes JM, Harms MP, Kuis W, Wesseling KH. Incidence and hemodynamic characteristics of near-fainting in healthy 6- to 16-year old subjects. *J Am Coll Cardiol* 1995 Jun;25(7):1615-1621.
- (63) Wieling W, France CR, van Dijk N, Kamel H, Thijs RD, Tomasulo P. Physiologic strategies to prevent fainting responses during or after whole blood donation. *Transfusion* 2011 Dec;51(12):2727-2738.
- (64) Wikipedia. Blutversorgung des Gehirns - cerebral autoregulation curve. 2012; Available at: http://de.wikipedia.org/wiki/Blutversorgung_des_Gehirns. Accessed 06/24, 2014.
- (65) Verdon F, Jacot E, Boudry JF, Chuat M, Truong CB, Studer JP. Seasonal variations of blood pressure in normal subjects and patients with chronic disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997 Sep;90(9):1239-1246.
- (66) Ryyananen OP, Kivela SL, Honkanen R. Times, places, and mechanisms of falls among the elderly. *Z Gerontol* 1991 May-Jun;24(3):154-161.
- (67) ROBINSON KW, MACFARLANE WV. Plasma antidiuretic activity of marsupials during exposure to heat. *Endocrinology* 1957 May;60(5):679-680.
- (68) Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts - Vasopressin. 2014; Available at: <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP016.htm>. Accessed 06/16, 2014.
- (69) Yu R, Wei M. Seasonal variations of plasma normetanephrine levels in Los Angeles. *Eur J Endocrinol* 2014 Apr 10;170(5):L1-2.
- (70) Pamporaki C, Bursztyn M, Reimann M, Ziemssen T, Bornstein SR, Sweep FC, et al. Seasonal variation in plasma free normetanephrine concentrations: implications for biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2014 Feb 4;170(3):349-357.
- (71) Izzo JL, Jr, Larrabee PS, Sander E, Lillis LM. Hemodynamics of seasonal adaptation. *Am J Hypertens* 1990 May;3(5 Pt 1):405-407.
- (72) 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.
- (73) Charach G, Shochat M, Argov O, Weintraub M, Charach L, Rabinovich A, et al. Seasonal changes in blood pressure: Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality. *WJH* 2013 February 23;3(1):1-8.

(74) Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 Jun;60(6):1210-1215.

(75) 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.

(76) Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. *Duale Reihe Physiologie*. 2. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2012.