Aus der Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie
der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin zu Berlin

DISSERTATION

Autonome, kardiovaskuläre und metabolische Wirkungen kombinierter pharmakologischer Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas L. Birkenfeld
aus Berlin

Dekane: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen
Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Jens Jordan
2. Prof. Dr. med. Max Hilz
3. Prof. Dr. med. Hermann Haller

eingereicht: 31.03.2004
Datum der Promotion: 13.09.2004

ABSTRAKT

Hintergrund. Sibutramin ist ein Medikament, das häufig zur Gewichtsreduktion eingesetzt wird. Es hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung könnte zu arterieller Hypertonie führen. **Methoden.** In einer doppelt-blinden, randomisierten Cross-Over Studie untersuchten wir 11 junge, gesunde Probanden (7 Männer, 4 Frauen, Alter 27±2 Jahre, BMI 23.1±0.7Kg/m^2). Sie nahmen 26 Stunden (h) und 14h vor Studienbeginn 10mg Sibutramin ein, und 2h vor Untersuchungsbeginn 20mg. Die Wirkung verglichen wir mit Placebo und der Kombination von Sibutramin und 200mg des Beta1-Adrenorezeptor-Blockers Metoprolol. Autonome Reflextests, eine graduelle Kipptischuntersuchung, Plasmakatecholamin-Bestimmungen und eine indirekt kalorimetrische Messung wurden durchgeführt. Herzfrequenz- und Blutdruckbestimmungen erfolgten kontinuierlich und nichtinvasiv. Wir zeichneten das Schlagvolumen, das Herzzeitvolumen und den peripheren Widerstand impedanzkardiografisch auf. **Ergebnisse.** Sibutramin verursachte einen leichten Anstieg der Herzfrequenz in Ruhe ($p<0.001$ vs. Placebo) und einen stärkeren im Stehen (85±2 mit Placebo, 97±3 mit Sibutramin, $p<0.01$ vs. Placebo). Der Blutdruck stieg im Liegen und Stehen an ($p<0.001$ für SBD, $p<0.05$ für DBD im Stehen). Die Kombination von Metoprolol und Sibutramin hob diese Wirkungen auf. Der Blutdruckanstieg im Hand-Grip Test ($p<0.01$ vs. Placebo für SBD) und Cold-Pressor Test ($p<0.05$ vs. Placebo für SBD) wurde von Sibutramin reduziert. Es verminderte im Liegen die spontanen Blutdruckoszillationen im niedrigfrequenten Bereich ($p<0.01$ vs. Placebo), die u.a. durch Modulationen der sympathischen Aktivität an der peripheren Gefäßmuskulatur entstehen. Ebenso wurde die Noradrenalin-Konzentration im Plasma erniedrigt ($p<0.05$ vs. Placebo). Der Energieverbrauch während der Kipptischuntersuchung war bei den männlichen Probanden erhöht ($p<0.05$ vs. Placebo), der RQ erniedrigt ($p<0.01$ vs. Placebo). Diese Wirkungen wurden durch 200mg Metoprolol aufgehoben. **Schlussfolgerungen.** Die autonomen kardiovaskulären Wirkungen von Sibutramin kommen durch ein komplexes Zusammenspiel peripherer und zentral-nervöser Vorgänge zustande. Hemmende, “Clonidin–ähnliche” Wirkungen im zentralen Nervensystem stehen aktivierenden, peripheren Effekten entgegen. Bei Aktivierung des sympathischen Nervensystems könnten die dämpfenden Wirkungen der NET-Hemmung überwiegen.

Schlagwörter:

Noradrenalin-Transporter-Hemmung

Autonomes Nervensystem

Adipositas

Keywords:

Norepinephrine-Transporter-Blockade

Autonomic Nervous System

Obesity

INHALTSVERZEICHNIS

1 Abkürzungsverzeichnis 7

2 Einleitung 9

2.1 Adipositas und Sibutramin 9

2.2 Noradrenalin und Serotonin Stoffwechsel 10

2.3 Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung 12

2.4 Sympathische Nervenaktivität, Adipositas und arterielle Hypertonie 13

3 Probanden und Methoden 15

3.1 Anthropometrische Daten der Probanden 15

3.2 Studienprotokoll 17

3.3 Sibutramin und Metoprolol 20

3.4 Instrumentierung 23

3.4.1 Blutdruck- und Herzfrequenzmessung 23

3.4.2 Thorakale Bioimpedanz 23

3.5 Autonome Reflextests 24

3.5.1 Respiratorische Sinusarrhythmie 24

3.5.2 Valsalva-Manöver 24

3.5.3 Hand-Grip Test und Cold-Pressor Test 26

3.6 Kipptischversuch. 26

3.7 Plasmakatecholamine 27

3.8 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität. 27

3.9 Baroreflexsensitivität (BRS) 29

3.10 Indirekte Kalorimetrie 29

3.11 Datenerfassung und Datenanalyse 31

3.12 Statistik 31

4 Ergebnisse 32

4.1 Klinische Charakteristika 32

4.2 Kardiale und zirkulatorische Parameter 33

4.2.1 Herzfrequenz im Liegen und Stehen 33

4.2.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck im Liegen und Stehen 35
4.2.3 Thorakale Impedanz, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, totaler peripherer Widerstand 38
4.3 Autonome Funktionstests 41
4.3.1 Respiratorische Sinusarrhythmie 41
4.3.2 Valsalva-Manöver 42
4.3.3 Hand-Grip Test und Cold-Pressor Test 43
4.4 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität 46
4.5 Venöse Katecholamin-Konzentrationen im Plasma 48
4.6 Indirekte Kalorimetrie 51
5 Diskussion 53
5.1 Diskussion der Ergebnisse 53
5.1.1 Charakterisierung des kardiovaskulären Profils von Sibutramin 53
5.1.2 Indirekte Kalorimetrie 59
5.2 Einfluss der Beta-Adrenorezeptor Blockade 61
5.2.1 Klinische Implikationen 62
5.3 Diskussion der Methoden 63
5.3.1 Studienprotokoll 63
5.3.2 Blutdruckmessung 63
5.3.3 Bestimmung der venösen Katecholamin-Konzentration 64
5.3.4 Thorakale Impedanzkardiographie 65
5.3.5 Kipptischversuch 65
5.3.6 Indirekte Kalorimetrie 65
5.3.7 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität 66
6 Schlussfolgerung 67
7 Ausblick 67
8 Referenzliste 68

1 Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
BMI	Body Mass Index, Körpermasseindex = Gewicht [kg]/Größe $[m]^2$
BRS	Baroreflexsensitivität
CO2	Kohlendioxid
DBD	diastolischer Blutdruck
DHPG	Dihydroxyphenylglycol
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
EV	Energieverbrauch (nicht in körperlicher Ruhe)
h	Hours, Stunden
Hf	Herzfrequenz
hf_SBD	Spektrale Power des systolischen Blutdruckes im hochfrequenten Bereich (0.15–0.4Hz)
hf_rri	Spektrale Power der RR-Intervalle im hochfrequenten Bereich (0.15–0.4 Hz)
HZV	Herzzeitvolumen
kJ	Kilojoule
lf_SBD	Spektrale Power des systolischen Blutdruckes im niedrigfrequenten Bereich (0.04-0.15Hz)
lf_rri	Spektrale Power der RR-Intervalle im niedrigfrequenten Bereich (0.04–0.15Hz)

NET	Norepinephrine-Transporter, Noradrenalin-Transporter
NRE	Nüchtern-Ruheenergieumsatz
ns	Nicht signifikant
O2	Sauerstoff
pnn50	Relative Anzahl von aufeinanderfolgenden RR-Intervall-Paaren, die sich um mehr als 50ms unterscheiden
rmssd	Quadratwurzel der Mittelwerte der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen
rri	RR-Intervall
SA	Sinusarrhythmie
SBD	Systolischer Blutdruck
SEM	Standard error of mean, Standardfehler
SERT	Serotonin-Transporter
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor = Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
SV	Schlagvolumen
TPR	Totaler peripherer Widerstand
VO2	Aufgenommenes Sauerstoffvolumen
VCO2	Abgegebenes Kohlendioxidvolumen
vs.	Versus = gegen
z0	Thorakale Grundimpedanz

2 Einleitung

2.1 Adipositas und Sibutramin

Übergewicht beginnt definitionsgemäß bei einem Body-Mass-Index (BMI) (Gewicht [kg] / Größe $[m]^2$) > 25 Kg/m² und reicht bis 30 Kg/m². Ab einem BMI von 30 Kg/m² spricht man von Adipositas. Schon ein BMI über 28 Kg/m² ist mit einer erhöhten Morbidität assoziiert. So steigt z.B. das Risiko für einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall und Diabetes mellitus.([1]) Besonders ungünstig ist eine zentrale Körperfettverteilung gegenüber einer peripheren Fettverteilung.([1]) In den Vereinigten Staaten sind etwa 30% der Bevölkerung übergewichtig und ebenso viele Menschen adipös. Die Prävalenz der Adipositas hat damit in den USA seit 1980 um 75% zugenommen.([2]) Eine ähnliche Entwicklung lässt sich weltweit beobachten.([3])

Niedrig kalorische Diäten und körperliches Training führen bei den meisten adipösen Patienten nicht zu einer anhaltenden Gewichtsreduktion.([4]) Aus diesem Grund wurden medikamentöse Behandlungsstrategien entwickelt. Fenfluramin und Dexfenfluramin, zwei Medikamente, die die Ausschüttung von Serotonin stimulieren und seine Wiederaufnahme hemmen, mussten kurz nach ihrer Zulassung zurückgezogen werden. Behandlungen mit diesen Substanzen erhöhten das Risiko für valvuläre Herzerkrankungen und pulmonale Hypertonie. Diese unerwünschten Wirkungen sind vermutlich auf die Freisetzung von Serotonin zurückzuführen.([5])

Sibutramin hemmt zentral und peripher die Wiederaufnahme der Momoamine Noradrenalin und Serotonin, setzt aber Serotonin nicht frei.([6-9]) Sibutramin erhöht durch die Hemmung des Noradrenalin- und Serotonin-Transporters das Sättigungsgefühl und möglicherweise auch den Energieverbrauch.([10-14]) Dadurch kommt es bei den meisten Patienten zu einer Gewichtsreduktion von 5-10% des Körpergewichts.([15-17]) Häufige Nebenwirkungen umfassen vor allem hyperadrenerge Symptome, sowie Herzfrequenz- und Blutdruckerhöhungen.([15-17]) Diese Wirkungen wurden auf eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zurückgeführt.([6;10]) Dadurch könnte Sibutramin das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Adipösen, die ohnehin für Herz-Kreislauf-Erkrankungen prädestiniert sind,([1]) weiter steigern.

2.2 Noradrenalin und Serotonin Stoffwechsel

Sympathisches Nervensystem. Das sympathische Nervensystem wird durch integrative Zentren v.a. der rostral ventralen Medulla und des Hypothalamus gesteuert. Sympathische Neurone, die in der intermediären Zone im Brust- und Lendenbereich des Rückenmarks liegen, werden als präganglionär bezeichnet. In den Rami communicantes albi ziehen sie zu den paravertebralen Ganglien. Nach weiterer Verschaltung verlassen postganglionäre Fasern in den Rami communicantes grisei das Netzwerk. An den Erfolgsorganen enden sie an einer Synapse.

Das Katecholamin Noradrenalin ist der wichtigste postganglionäre Transmitter des sympathischen Nervensystems.([18]) Es wird in chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, in katecholaminergen Neuronen des zentralen Nervensystems und in sympathischen Nervenfasern([18]) aus der Aminosäure Phenylalanin synthetisiert.([19]) Über verschiedene Zwischenstufen erfolgt die Konversion zu Noradrenalin. Im Nebennierenmark wird Noradrenalin größtenteils zu Adrenalin umgewandelt.([19])

Wenn ein neuronaler sympathischer Reiz die Axonmembranen über ein Schwellenpotential hinaus depolarisiert, folgt die Exozytose von Noradrenalin in den synaptischen Spalt oder die Adrenalinsekretion aus dem Nebennierenmark in die Zirkulation. Noradrenalin im Plasma entstammt hauptsächlich dem Übertritt aus sympathischen Synapsen (sog. Spillover), insbesondere aus Niere und Skelettmuskel.([19])

Katecholamine vermitteln ihre Wirkung über postsynaptische, extrasynaptische oder präsynaptische Adrenorezeptoren. Man unterscheidet zwei Hauptgruppen (Alpha (α)- und Beta (β)-Adrenorezeptoren) und mehrere Untergruppen (u.a. α_1, α_2, β_1, β_2 und β_3). Es handelt sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die intrazelluläre Signale über zyklisches AMP oder die Aktivierung der Phospholipase C vermitteln. Verteilungsdichte, Topographie (prä – oder postsynaptisch/ganglionär) und bestimmte Co-Transmitter beeinflussen die Wirkung einer Rezeptorstimulation:

— Zentral und präsynaptisch gelegene Alpha2-Adrenorezeptoren hemmen die sympathische Nervenaktivität im Sinne einer negativen Rückkopplung.
— Sympathisch vermittelte Vasokonstriktion wird durch postsynaptische Alpha1-Rezeptoren vermittelt. Vasale Beta2-Rezeptoren, die vasodilatorisch wirken,

befinden sich vorwiegend extrajunktional.

— Adipocyten weisen adrenerge Beta1-, Beta2- und Beta3-Rezeptoren auf, die die Lipolyse und Thermogenese bewirken.([20])

Die Inaktivierung von Noradrenalin wird hauptsächlich durch die Wiederaufnahme über den Noradrenalin-Transporter (NET) in terminale Axone gewährleistet. Ungefähr 80 – 90% des Noradrenalins werden so funktionell inaktiviert. Die restlichen 10 – 20% treten in den extrasynaptischen Raum über und geraten in benachbartes Gewebe und den Kreislauf.([19]) Das wiederaufgenommene Noradrenalin wird größtenteils durch die Monoaminooxidase zu Dihydroxyphenylglycol (DHPG) abgebaut. Ein kleinerer Teil wird in Vesikel verpackt und kann erneut ausgeschüttet werden.
Der Noradrenalin-Transporter entstammt einer Transporter-Superfamilie mit anderen Monoamin-Transportern. Seine größte Dichte weist er im zentralen Nervensystem in den Raphekernen und dem Locus coeruleus auf.([21]) Er besteht aus einer Sequenz von 617 Aminosäuren. Das für ihn codierende Gen liegt auf dem Chromosom 16q12.2.([22])

Serotonin. Die Synthese von Serotonin (5-HT) beginnt mit der Aufnahme der Aminosäure Tryptophan in serotonerge Neurone oder andere Serotonin produzierende Zellen. Die Neurone sind vorwiegend in den Raphekernen des Hirnstamms lokalisiert.
Die Serotonin-Wirkung wird durch prä- oder postsynaptische Rezeptoren vermittelt. Von den Rezeptoren wurden bisher 7 Hauptgruppen (5-HT-1-7-Rezeptoren) identifiziert, mit verschiedenen Untergruppen (z.B. 5-HT-1A-F und 5-HT-2A-C). Über den 5-HT-2C-Rezeptor wird das Sättigungsgefühl vermittelt.([23]) Es handelt sich um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der zu einer Erhöhung der Aktivität der Phospholipase C führt.([24]) Weiterhin hat Serotonin über seine diversen Rezeptoren einen Einfluss auf die Entstehung von Emotionen, Angst und verschiedene Formen der Abhängigkeit.([23])

Serotonin wird hauptsächlich durch die Wiederaufnahme über den Serotonin-Transporter (SERT) in Nervenenden, Thrombocyten oder in Organen inaktiviert.([22]) Nicht aufgenommenes Serotonin wird schnell durch die Monoaminooxidase (MAO) zu 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut.([22])
SERT entstammt derselben Superfamilie wie NET. Er weist eine Homologie der

Aminosäuresequenzen von 60% zum Noradrenalin-Transporter auf. Wie bei NET ist die Zone der größten SERT-Dichte das Gebiet um die Raphekerne. Es wird deshalb vermutet, dass das katecholaminerge System eng mit dem serotonergen System verknüpft ist.([24]) Das für SERT codierende Gen liegt auf Chromosom 17q11.1-17q12.([25])

2.3 Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Selective Serotonin-Reuptake-Inhibitors = SSRI) hemmen den Serotonin-Transporter. SSRI haben in verschiedenen Studien ihre Wirksamkeit als Antidepressiva bewiesen. Sie hatten in systemischen Untersuchungen keinen Einfluss auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz.([26;27]) Es existieren Fallberichte, in denen SSRI mit orthostatischer Hypotonie assoziiert wurden.([28])

Reboxetin hemmt selektiv die Noradrenalin Wiederaufnahme über den Noradrenalin-Transporter. In einer der vorliegenden Untersuchung zugrunde liegenden Studie bewirkte Reboxetin eine mäßige Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks im Liegen. Im Stehen bewirkte Reboxetin eine ausgeprägte Tachykardie und andere wesentliche Merkmale des posturalen Tachykardiesyndroms (POTS).([29]) Im Gegensatz dazu nimmt die neurographisch bestimmte Muskelnervenaktivität sympathischer Fasern unter Reboxetin ab.([30])

Tricyclische Antidepressiva wie Desipramin, sowie Kokain und Amphetamine hemmen die Transporter von Noradrenalin, Serotonin und einer Vielzahl weiterer, für die autonome Regulation wichtiger Transporter.([31]) Unerwünschte Nebenwirkungen sind u.a. hyperadrenerge Symptome im Stehen wie z.B. eine Tachykardie.([31;32]) Diese Wirkungen werden auf eine Aktivierung sympathischer Nervenaktivität zurückgeführt. Dagegen scheint lokale Gabe von Desipramin in das ZNS bei Kaninchen und systemische Gabe bei Menschen die direkt neurographisch bestimmte sympathische Nervenaktivität zu reduzieren.([33;34])

Sibutramin hemmt den Noradrenalin- und Serotonin-Transporter und unwesentlich den Dopamin-Transporter.([7-9]) In verschiedenen Untersuchungen wurde eine Erhöhung der Herzfrequenz von bis zu 7 Schlägen pro Minute und des systolischen Blutdrucks von 1-3 mmHg im Liegen beschrieben.([15-17;35]) Diese Studien untersuchten allerdings primär die gewichtsreduzierende Wirkung des NET- und SERT-Hemmers.

In einer Untersuchung wurden die Änderungen der sympathischen und parasympathischen Aktivität zum Herzen im Liegen unter Sibutramin bestimmt. In dieser Untersuchung bewirkte Sibutramin eine Zunahme der sympathischen kardialen Aktivität.([36]) Genauere Analysen kardiovaskulärer Parameter bei Gabe von Sibutramin sind im Rahmen systemischer Studien nicht erfolgt.

2.4 Sympathische Nervenaktivität, Adipositas und arterielle Hypertonie

Adipöse Patienten weisen zu einem großen Teil eine erhöhte, direkt neurographisch bestimmbare, sympathische Muskelnervenaktivität auf.([37;38]) Überdies wird bei adipösen Patienten mit arterieller Hypertonie die renale sympathische Nervenaktivität erhöht,([39]) das Renin-Angiotensin-System aktiviert und durch beide Mechanismen die Natriumresorption verstärkt.([40]) Im Unterschied zu normotensiven Adipösen wird bei hypertensiven Adipösen kompensatorisch nicht die kardiale sympathische Aktivität vermindert.([39]) Ein wesentlicher Unterschied zwischen adipösen hypertensiven und normotensiven Patienten scheint demnach die mangelnde Fähigkeit hypertensiver Patienten zu sein, blutdruckerhöhende Mechanismen, wie eine erhöhte vasale und renale sympathische Nervenaktivität, kardial ausgleichen zu können.

Etwa 15 Millionen adipöse Patienten nehmen weltweit Sibutramin ein. Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, dass selektive und unselektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung zumindest die kardiale sympathische Nervenaktivität erhöht.([6;10;30-32;36]) Dadurch könnte ein wesentlicher Mechanismus ausgeschaltet werden, der von adipösen Patienten benötigt wird, um die Entstehung einer arteriellen Hypertonie zu verhindern. Trotzdem sind Blutdruck und Herzfrequenz bisher unter Sibutramin nicht genauer untersucht worden. Die vorliegenden Daten zum Blutdruck und der Herzfrequenz unter Sibutramin wurden nur an liegenden oder sitzenden Patienten erhoben. Eine dieser Untersuchung zugrunde liegende Studie hat gezeigt, dass es erst im Stehen, unter selektiver NET-Hemmung, zu teilweise dramatischen hämodynamischen Veränderungen kommt.([29]) Weiterhin wurde bisher nicht untersucht, wie sich Herzfrequenz und Blutdruck bei akuter Stimulation des sympathischen Nervensystems unter Sibutramin verändern. Aus diesen Gründen überprüften wir folgende Hypothese:

„Pharmakologische Hemmung der Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme führt zu Veränderungen von autonomen kardiovaskulären Regulationsmechanismen. Weiterhin kommt es zu einer Erhöhung des Energieverbrauchs. Diese Effekte sind durch Blockade von adrenergen Beta-Rezeptoren reversibel.“

Um diese Hypothese zu testen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Welche Wirkung hat die pharmakologische Hemmung der Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme auf Herzfrequenz und Blutdruck während einer Kipptischuntersuchung?

2. Beeinflusst die pharmakologische Hemmung des Noradrenalin- und Serotonin-Transporter die kardiovaskuläre Reaktion auf autonome Funktionstests bei Gesunden?

3. Sind die unter 1. und 2. genannten Wirkungen durch pharmakologische Blockade von Beta1-Adrenorezeptoren reversibel?

4. Welchen Effekt hat die pharmakologische Hemmung von NET und SERT auf den Nüchtern-Ruheenergieumsatz und den Energieumsatz unter Belastung? Werden diese Wirkungen durch adrenerge Beta1-Rezeptor Blockade aufgehoben?

3 Probanden und Methoden

3.1 Anthropometrische Daten der Probanden

Wir untersuchten 11 gesunde Testpersonen (7 Männer, 4 Frauen, Alter 26.5±2 Jahre, Body-Mass-Index 23.1±0.7 kg/m^2) (Tabelle1). Jeder Teilnehmer wurde vor dem Studienbeginn ausführlich über den Ablauf, die Hintergründe und mögliche Risiken der Untersuchung aufgeklärt. Kein Proband hatte anamnestisch und in der körperlichen Untersuchung Hinweise auf eine stattgehabte oder aktuelle systemische Erkrankung. Die Laborwerte und das EKG zeigten keine Abweichungen der für das Alter der Probanden typischen Norm. Es wurde im Rahmen der Voruntersuchung ein verkürzter Kipptischversuch durchgeführt, um die Probanden in den Ablauf einer solchen Untersuchung einzuführen. Der Prüfplan wurde von der Ethikkommission der Franz-Volhard-Klinik, medizinische Fakultät der Charité-Universitätsmedizin in Berlin, ohne Auflagen genehmigt.

Tab. 1: Anthropometrische Daten der Probanden

Proband	Alter/ Jahre	Größe/m	Gewicht/Kg	BMI Kg/m²	Rauchen	Sport
männlich						
1	34	1.72	69	23	5/d	7d/Woche
2	25	1.91	82	23	nein	nein
3	38	1.78	79	25	nein	nein
4	24	1.77	73	23	nein	nein
5	33	1.72	64	22	5/d	nein
6	21	1.92	99	27	nein	7d/Woche
7	24	1.96	89	23	gelegentlich	1d/Woche
Mittel	**28**	**1.83**	**79**	**24**		
SEM	**2**	**0.04**	**4.5**	**0.7**		
weiblich						
8	21	1.80	74	23	gelegentlich	nein
9	22	1.78	82	26	nein	nein
10	28	1.73	58	19	gelegentlich	nein
11	22	1.60	53	21	10/d	4d/Woche
Mittel	**24**	**1.72**	**65**	**22**		
SEM	**2**	**0.04**	**5**	**1.1**		

d = Tag

3.2 Studienprotokoll

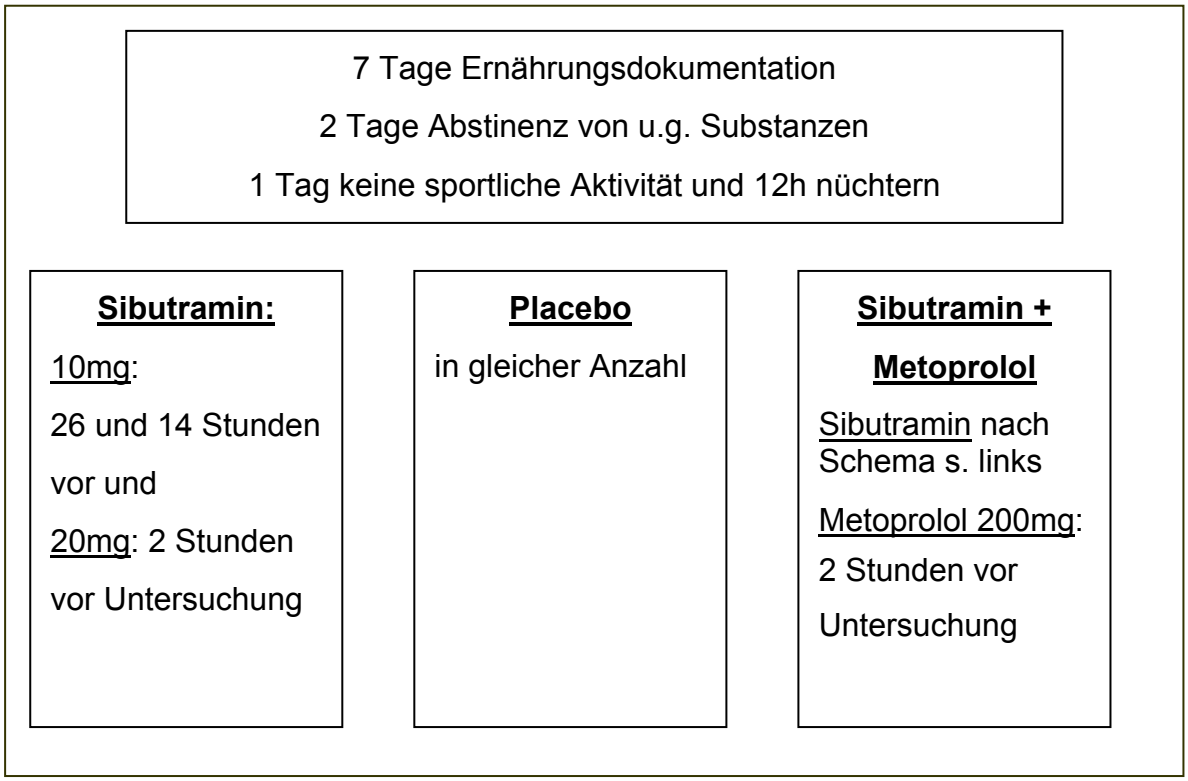


Abb. 1: Studiendesign

Die Studie wurde doppelt-blind, randomisiert und in einem Cross-Over Design durchgeführt. Jeder Teilnehmer wurde insgesamt an drei unterschiedlichen Tagen im Abstand von jeweils mindestens einer Woche untersucht.

Die Probanden nahmen entweder 26 Stunden (h) und 14h vor Untersuchungsbeginn 10mg Sibutramin (Reductil®, Abbott GmbH & Co. KG, Vertriebslinie Knoll) und 2h vor Studienbeginn 20mg Sibutramin ein oder zusätzlich zu der genannten Sibutramin-Dosis 200mg Metoprolol (Metoprolol Stada®, STADApharm GmbH) 2h vor der Untersuchung oder eine entsprechende Anzahl an Placebotabletten. Die Medikationen wurden nach einem randomisierten Verfahren den Studientagen 1-3 zugeordnet.

Die Probanden verpflichteten sich, 7 Tage vor jeder Untersuchung ihre Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr zu protokollierten. Sie sollten zwei Tage vor jedem Untersuchungstermin auf alle Substanzen verzichten, die einen Einfluss auf den Katecholaminmetabolismus haben. Dies waren Koffein in Kaffee, Tee und Schokolade, Nikotin und Alkohol. Außerdem sollten sie einen Tag vor jeder Untersuchung keinen Sport treiben und 12h vor jedem Studientag nüchtern bleiben

(Abbildung1). Die Untersuchungen begannen um 8 Uhr in einem ruhigen Raum. Zwei Stunden vor Beginn jedes Studientages erfolgte die letzte Medikamenteneinnahme mit 50 ml Wasser in unserer Einrichtung. Die Probanden wurden aufgefordert, die Blase zu leeren. Eine halbe Stunde vor Beginn der Messungen wurde ein venöser Verweilkatheter (Vasocan® 20G, Braun, Deutschland) in eine große Vene der Fossa cubitalis des rechten Arms eingeführt. Daraus erfolgten später Blutentnahmen:
Nach einer Ruhephase von 30 Minuten (min) wurde die erste Blutprobe zur Bestimmung der Katecholamine entnommen. Es schlossen sich verschiedene autonome Funktionstests in liegender Position an. Der Reihenfolge nach waren dies die respiratorische Sinusarrhythmie, das Valsalva-Manöver, ein isometrischer Hand-Grip Test und ein Cold-Pressor Test. Es folgte eine weitere 30minütige Ruhephase im Liegen. In diesem Zeitraum erfolgte die Nüchtern-Ruheenergieumsatzmessung (NRE) mittels indirekter Kalorimetrie (Deltatrac II®, Datex - Ohmeda®, Helsinki, Finnland). (Abbildung2 und 3). Es schloss sich eine graduierte Kipptischuntersuchung an. An deren Ende erfolgte die zweite Blutentnahme durch den venösen Verweilkatheter zur Bestimmung der Katecholamine.

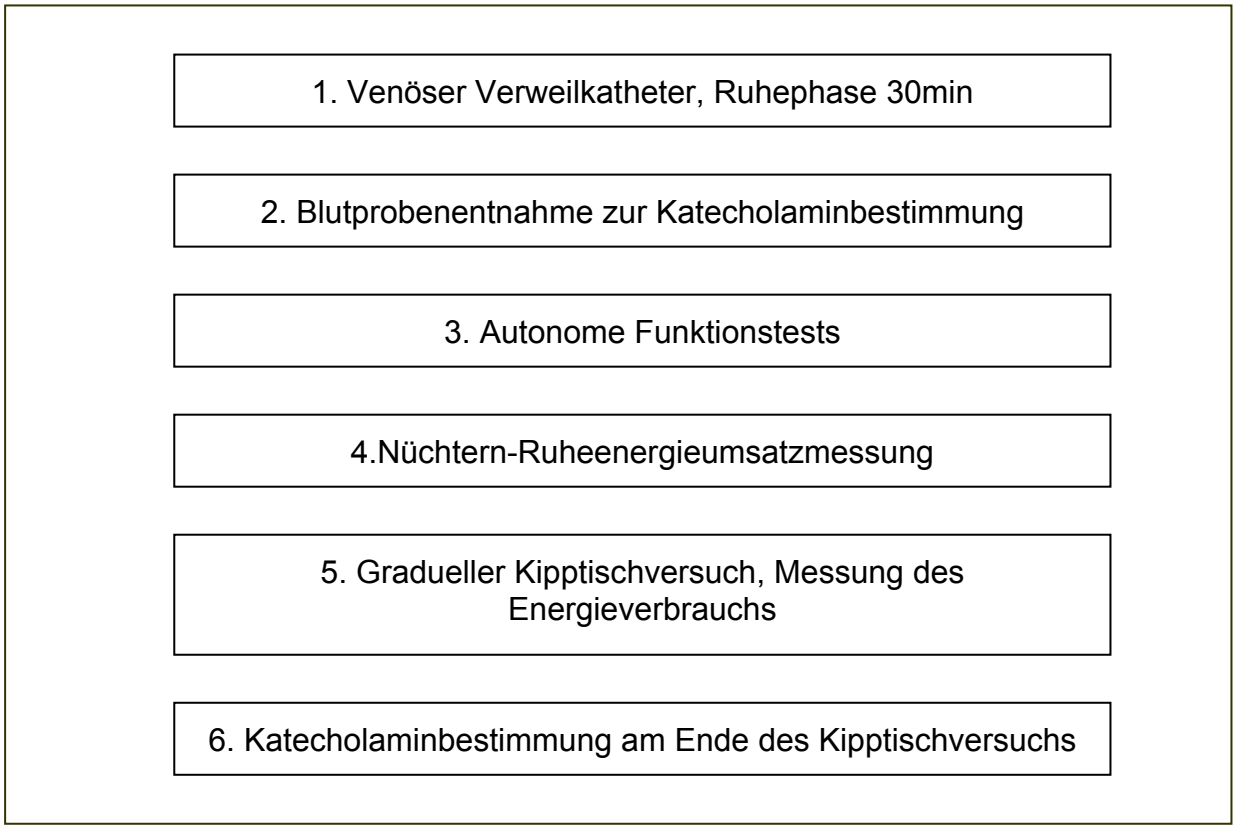


Abb. 2: Studienablauf

Abb. 3: Eine Probandin während des Kipptischversuchs bei einem Stehwinkel von 75°. Sie trägt die Haube der indirekten kalorimetrischen Messung. Das Kalorimeter steht rechts vom Kipptisch. An der linken Hand der Patientin ist das plethysmographische Blutdruckmessgerät für die Schlag-für-Schlag Fingerblutdruckmessung befestigt.

3.3 Sibutramin und Metoprolol

Das razemische (*RS*)-Sibutramin, ist chemisch ein tertiäres Amin. Es hemmt die Wiederaufnahme der Monoamine Noradrenalin, Serotonin und in weitaus geringerem Ausmaß Dopamin.([7-9]) Es führt bei einem großen Teil der Patienten zu einer Gewichtsreduktion von 5-10% des Körpergewichts, die mit der Zeit geringer wird.([15]) Diese Wirkung wird vor allem durch die Metaboliten N-Di-Desmethyl-Metabolit (M1) und N-Mono-Desmethyl-Metabolit (M2) vermittelt.([8;9]) Wesentliche pharmakokinetische Merkmale sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

In anderen Studien zeigten Plasmaproben von mit Sibutramin behandelten Probanden eine signifikante Hemmung sowohl der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, jedoch keine signifikante Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin.([7]) Sibutramin und seine Metaboliten setzten weder Monoamine frei, noch wird die Monoaminooxidase beeinflusst.([41]) Zu zahlreichen Neurotransmitterrezeptoren, wie serotonerge, adrenerge, dopaminerge, muskarinische und histaminerge besteht nur eine vernachlässigbare Affinität.([7;42;43])

Eine dosislineare Kinetik besteht in der Dosierbreite von 10-30mg. Nach wiederholter Gabe stellt sich ein Steady-State Spiegel der Metaboliten 1 und 2 nach etwa 4 Tagen mit einer ungefähr 2fachen Kumulation ein.([7])

Sibutramin ist eine razemische Substanz, wobei das (R,R)-Enantiomer die deutlich höhere Potenz und die stärkere gewichtsreduzierende Wirkung aufweist.([44])

Nach hepatischer Metabolisierung durch die hepatische Cytochrom-P450-Oxygenase CYP3A4 erfolgt die Ausscheidung von Sibutramin und seiner Metaboliten hauptsächlich renal.([45]) Die Standarddosierung ist 1x 10-15mg/Tag.

Tab. 2: Sibutramin: Pharmakokinetische Daten ([6;45;46])

Parameter	Sibutramin	M1	M2
Bioverfügbarkeit	77%		
Tmax (Stunden)	1.2	2.5	3.2
Halbwertszeit (Stunden)	1.1	14	16
Plasmaproteinbindung(%)	97	97	94
Ki NET (nmol/l)	5451	20	15
Ki SERT (nmol/l)	289	15	20
Ki Dopamin Transporter	943	49	45
Hepatische Metabolisation	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C9	CYP3A4

M1=Metabolit 1; M2=Metabolit 2; Tmax=Zeit, bis die maximale Wirkung eintritt; Ki=Dissoziationskonstante

Metoprolol blockiert adrenerge Beta-Rezeptoren. Die Selektivität für Beta1-Adenorezeptoren ist etwa 75fach höher als für adrenerge Beta2-Rezeptoren.([47]) Metoprolol weist keine intrinsische agonistische Aktivität auf, und hat nur eine schwach ausgeprägte membranstabilisierende Wirkung.

Metoprolol wird fast vollständig in der Leber über die Cytochrom-P-450-Oxigenase CYP2D6 metabolisiert.([48]) Sie weist eine Stereoselektivität bei der O-Demethylierung für das R-Enantiomer auf.([49]) Dies führt dazu, dass einige Menschen, sog. „extensive Metabolizers“, die Substanz stereoselektiv verstoffwecheln.([50]) 2 von 4 aktiven Metaboliten von Metoprolol weisen Beta1-Adrenorezeptor blockierende Wirkungen auf. Diese sind jedoch weitaus schwächer, als die der Muttersubstanz.

Metoprolol ist mäßig lipophil. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 12%. Metoprolol passiert zu einem kleinen Teil die Blut-Hirn-Schranke.([51]) Die Standarddosierung bei Behandlung mit Metoprolol ist 2x50–100mg pro Tag. Die wichtigsten pharmakokinetischen Merkmale sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tab. 3: Metoprolol: Pharmakokinetische Daten ([51-53])

Parameter	**Wert**
Tmax (Stunden)	1,5-2
Bioverfügbarkeit	50%
Halbwertszeit (Stunden)	5
Plasmaproteinbindung	12%
Ki(β1)nmol/L	45
Ki(β2)nmol/L	3345
Hepatische Metabolisierung	CYP2D6

Tmax=Zeit bis maximale Wirkung erreicht ist; Ki(β1)=Dissoziationskonstante für den Beta1-Adrenorezeptor, Ki(β2)=Dissoziationskonstane für den Beta2-Adrenorezeptor.

3.4 Instrumentierung

3.4.1 Blutdruck- und Herzfrequenzmessung

Der Blutdruck wurde mit zwei verschiedenen Methoden während aller Untersuchungen gemessen: Schnelle Blutdruckänderungen im Rahmen des Valsalva-Manövers und der respiratorischen Sinusarrhythmie sowie akute Blutdruckänderungen am Ende der Kipptischuntersuchung wurden mittels photoplethysmographischer Fingerblutdruckmessung (Finapres, Ohmeda, USA) bestimmt. Alle anderen Blutdruckwerte wurden mittels automatischer, oszillometrischer Methode (Dinamap®, Critikon, USA) am Oberarm alle 3-5 Minuten gemessen.

Die Herzfrequenz wurde aus dem kontinuierlichen EKG als Mittelwert über 20–60 Sekunden berechnet. Bei raschen Änderungen der Herzfrequenz, wie z.B. beim Valsalva-Manöver, wurde die Herzfrequenz aus Mittelwerten über 2-3 Sekunden bestimmt.

3.4.2 Thorakale Bioimpedanz

Während der gesamten Untersuchung wurde die thorakale Bioimpedanz aufgezeichnet (Cardioscreen, Medis, Deutschland). Es wird dabei kontinuierlich der transthorakale Widerstand bestimmt. Da das in den großen Gefäßen fließende Blut der beste, sich verändernde elektrische Leiter im Brustraum ist, gilt die elektrische Impedanz als grober Marker der thorakalen Blutvolumenänderungen.([54]) Steigt das Blutvolumen in den großen Gefäßen, so fällt die Impedanz und umgekehrt. Daraus, und aus der Grundimpedanz zwischen den benutzten Elektroden, kann z.B., wie in der vorliegenden Arbeit, nach der Formel von Sramek das Schlagvolumen berechnet werden.([54;55]) Das Herzzeitvolumen (HZV) und der totale periphere Widerstand (TPR) wurden anschließend nach folgenden Formeln berechnet:

1) HZV *[Liter/Minute] =* ***Schlagvolumen*** *[Milliliter] x* ***Herzfrequenz*** *[Schläge/Minute].*

2) TPR *[Dyne-Sekunden x cm5] =*

arterieller Mitteldruck *[mmHg]* ***/*** *(****Herzzeitvolumen*** *[Liter/Minute] x* ***80)****.([54])*

3.5 Autonome Reflextests

3.5.1 Respiratorische Sinusarrhythmie

Die Herzfrequenz variiert rhythmisch mit der Atmung. Bei Inspiration steigt, bei Exspiration sinkt die Herzfrequenz.([56]) Dieses Verhalten wird als respiratorische Sinusarrhythmie (SA) bezeichnet. Sie entsteht im Wesentlichen durch Modulationen der parasympathischen Nervenaktivität an Schrittmacherzellen des Sinusknotens.([56])
Um die respiratorische Sinusarrhythmie zu analysieren, lässt man einen Probanden kontrolliert mit einer Frequenz von 6 Atemzügen pro Minute atmen. Anschließend wird das Verhältnis aus dem kürzesten zu dem längsten RR-Intervall (SA Ratio) berechnet.([57])

3.5.2 Valsalva-Manöver

Es wird nach tiefer Inspiration ein exspiratorischer Druck von 40 mmHg über 15 Sekunden erzeugt. Dafür pressen die Probanden Ausatemluft in ein Mundstück, das mit einem Quecksilber-Manometer verbunden ist. Mit dem Valsalva-Manöver analysiert man verschiedene Komponenten des Baroreflexbogens. Barorezeptoren in den Sinus Carotici und fast allen anderen großen Arterien des Brust- und Halsbereichs, bemerken Änderungen des Blutdrucks durch eine Abweichung ihres Dehnungszustands. Über afferente Nervenstränge wird dies an das zentrale Nervensystem (ZNS) übermittelt.([58]) Reaktiv moduliert das ZNS die sympathische und parasympathische Nervenaktivität zum Herz, den Blutgefäßen und der Nebennierenrinde.([59]) Man unterteilt bei Gesunden vier Phasen:
In Phase I kommt es durch den Anstieg des intrathorakalen Drucks zu einer raschen Erhöhung des Blutdrucks. Dieser fällt in Phase IIa wegen des verminderten venösen Rückflusses zum Herz ab. Durch die daraufhin Baroreflex-vermittelte Zunahme der Herzfrequenz und des totalen peripheren Widerstands, steigt der Blutdruck in Phase IIb wieder an. Er fällt erneut kurzzeitig nach dem Ende der Exspiration in Phase III. In der letzten Phase IV kommt es zu einem überschießenden Blutdruckanstieg durch den starken venösen Rückfluss bei noch erhöhtem totalem peripherem Widerstand. In Phase IV ist beim Gesunden eine Reflex-vermittelte Abnahme der Herzfrequenz zu beobachten.([58])
Wir berechneten das Verhältnis aus der höchsten Herzfrequenz während Phase II zur

niedrigsten Herzfrequenz während Phase IV (Valsalva-Ratio),([60]) sowie die Differenz des basalen Blutdrucks in Ruhe vor dem Valsalva-Manöver und den Phasen IIa und IV. (Abbildung 4)

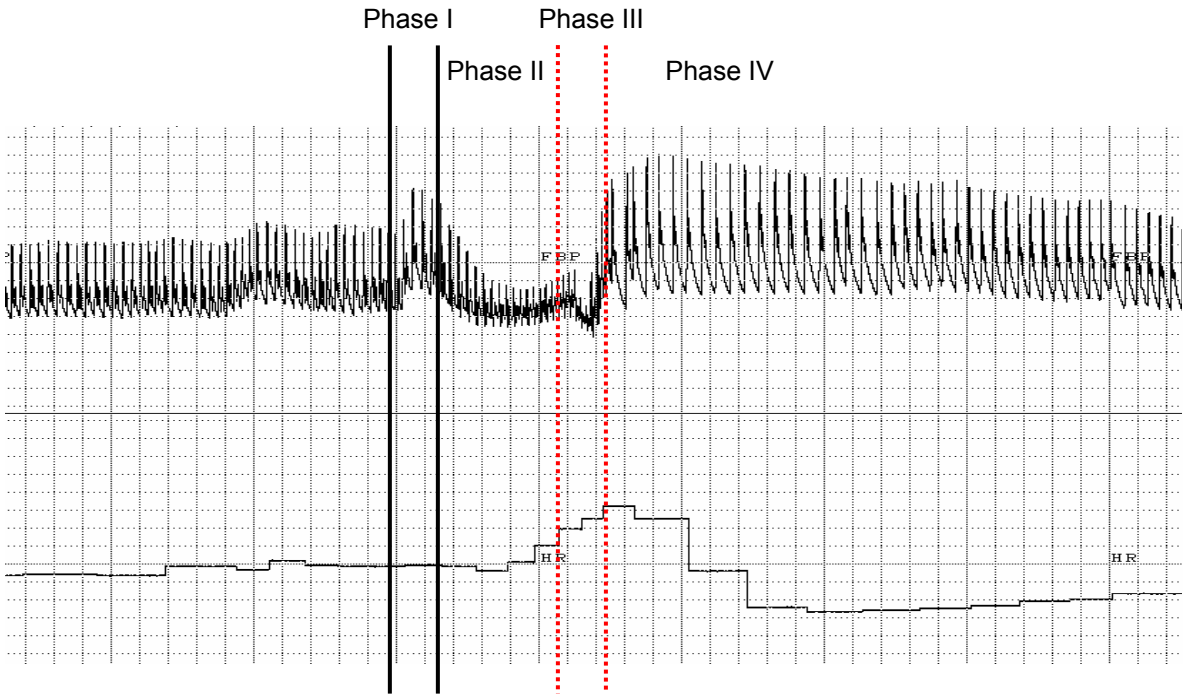


Abb. 4: Valsalva-Manöver bei einem gesunden Probanden.
Oben: Fingerblutdruck für jeden Herzschlag mit dem für das Valsalva-Manöver typischen Blutdruckmuster.
Unten: Herzfrequenz: Anstieg in Phase I, der sich in Phase III fortsetzt, Reflexbradykardie in Phase IV.

3.5.3 Hand-Grip Test und Cold-Pressor Test

Mit dem Hand-Grip Test überprüft man die Reflexantwort des Blutdruckes auf isometrische Muskelarbeit.([61]) Ein mit einer Hand isometrisch komprimierbarer Ball (Durchmesser 7cm) wird mit Wasser gefüllt. Der Ball ist mit einem Dynamometer verbunden. Zuerst wird die Maximalkraft durch kurzes, kräftiges Zusammendrücken ermittelt. Dann wird der Ball mit 30% der maximalen Kraft drei Minuten lang zusammengedrückt. Zur Auswertung berechnet man die Differenz aus der Herzfrequenz und dem Blutdruck am Ende des Versuchs und den Ruhewerten vor dem Test.
Der Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg wird durch eine direkte, zentral-nervöse, sympathische Nervenaktivitätssteigerung ausgelöst.([62]) Diverse andere Mechanismen, wie die Aktivierung von Muskelafferenzen und Stoffwechselprodukte,([57;63]) tragen weiter zur sympathischen Stimulation bei. Bei Gesunden steigert der Sympathikus vorwiegend den Kontraktionsgrad peripherer Blutgefäße.([58])

Beim Cold-Pressor Test wird eine Hand eines Probanden für eine Minute in ein Eis-Wasser Gemisch (50% Wasser, 50% Eis) getaucht. Mit dem Cold-Pressor Test wird die Blutdruckantwort auf Schmerzreize überprüft. Der ausgelöste Reflex wird über afferente Schmerz- und Temperaturfasern initiiert, im ZNS in verschiedenen Zentren integriert und über efferente sympathische Fasern zu den peripheren Gefäßen und dem Herz vermittelt.([58]) Die Differenzen von Blutdruck und Herzfrequenz am Ende des Versuchs zu den Ruhewerten vor dem Test wurden berechnet.

3.6 Kipptischversuch.

Bei passivem Stehen werden der Schwerkraft folgend bis zu einem Liter Blutvolumen in dehnbare venöse Kapazitätsgefäße unterhalb der Herzachse verschoben (venöses Pooling). Für den Kreislauf kommt es zu einem weiteren Blutverlust durch eine zunehmende Plasmatranssudation durch die Kapillaren in das umliegende Gewebe.([58]) Ohne eine wirkungsvolle Adaptation des Blutdrucks an diese Situation wäre der für das zentrale Nervensystem notwendige arterielle Perfusionsdruck schnell unterschritten. Entsprechende hämodynamische Adaptationsvorgänge vermittelt das autonome Nervensystem. Dies geschieht durch eine Modulation der Aktivität kardialer,

vasaler und corticaler Efferenzen.([58]) In der vorliegenden Untersuchung wurden die Probanden nach einer Ruhephase von 30 Minuten schrittweise in eine aufrechte Position (75°) gekippt. Dabei wurde der Kipptischwinkel jeweils nach 3 Minuten um 15° erhöht, bis ein maximaler Kipptischwinkel von 75° erreicht war (Abbildung 3). Dadurch konnte eine “Dosis-Wirkungskurve” zwischen Stehwinkel und den zirkulatorischen Parametern erstellt werden. Die Probanden standen bei 75° weitere 30 Minuten oder bis eine vasovagale Reaktion, mit einem typischen Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz, auftrat, oder die Probanden so starke präsynkopale Symptome beklagten, dass der Versuch beendet werden musste.
Die Herzfrequenz zu jedem Kipptischwinkel (15°, 30°, 45°, 60°, 75°) wurde aus dem kontinuierlichen EKG berechnet. Wir verwendeten die Mittelwerte der Herzfrequenzen aus jeweils der letzten Minute jedes Kipptischwinkels. Eine oszillometrische Blutdruckmessung wurde jeweils am Ende eines jeden Winkels (nach drei Minuten) durchgeführt.

3.7 Plasmakatecholamine

Aus dem venösen Verweilkatheter (Vasocan® 20G, Braun, Deutschland) erfolgten zwei Blutentnahmen ohne venöse Stauung: Anfangs 30 Minuten nach der Katheterpunktion in liegender Position, und am Ende der Kipptischuntersuchung.
Die ersten 5ml jeder Blutprobe wurden verworfen, danach wurden 10ml Vollblut in EGTA-Röhrchen (Kabevette®, Kabe Labortechnik, Deutschland) entnommen und sofort auf Eis gelagert. Die Proben wurden 10 Minuten bei 4°C und 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert, das Plasma in CryoTubes® (NUNC, Dänemark) gegeben und bei -80°C eingefroren. Die Analyse der Katecholamine erfolgte im biochemischen Labor der Vanderbilt University, USA, mittels der HPLC-Methode (High Performance Liquid Chromatography) mit elektrochemischer Detektion.([64])

3.8 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität.

Auch unter Ruhebedingungen treten rhythmische Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks auf. Diese sind zum Teil von der Atmung induziert, können aber auch durch neuroreflektorische Mechanismen entstehen, bzw. direkt im ZNS generiert werden.([65-68]) Die Herzfrequenz- und Blutdruckschwankungen haben unterschiedliche Frequenzen. Sie können im Zeitbereich oder im Frequenzbereich genauer

charakterisiert werden. Für die Bewertung im Zeitbereich werden der Mittelwert, die Standardabweichung oder die Varianz verwendet. Spezifischere, häufig verwendete Parameter sind ferner der rmssd und pnn50. Der rmssd wird berechnet als die Wurzel der Mittelwerte der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen.([65]) Der pnn50 ist der Prozentsatz der RR-Intervalle, die mindestens 50msec Unterschied zum vorausgehenden Intervall aufweisen.([65])

Für die Bewertung im Frequenzbereich wurde eine Spektralanalyse durchgeführt. Dies geschah an mehreren Minuten langen Abschnitten des Blutdrucks und der Herzfrequenz mit der Fast-Fourier-Transformation (FFT). Es ergeben sich dabei im wesentlichen hochfrequente Bereiche (high frequency [hf] 0.15-0.4Hz) (Abbildung 5), niedrigfrequente Bereiche (low frequency [lf], 0.04-0.15Hz) und sehr niedrigfrequente Bereiche (very low frequency [vlf] ≤0.04Hz) ([65]) Sehr niedrigfrequente Bereiche wurden in der vorliegenden Arbeit aufgrund des zu seltenen Auftretens innerhalb der gewählten störungsfreien Intervalle nicht ausgewertet. Datenerfassung (EKG, kontinuierliche Blutdruckmessung), Auswahl und Länge der Zeitreihen, Statistik und Spektralanalyse erfolgte in der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung mit den derzeitig gültigen Empfehlungen([65])

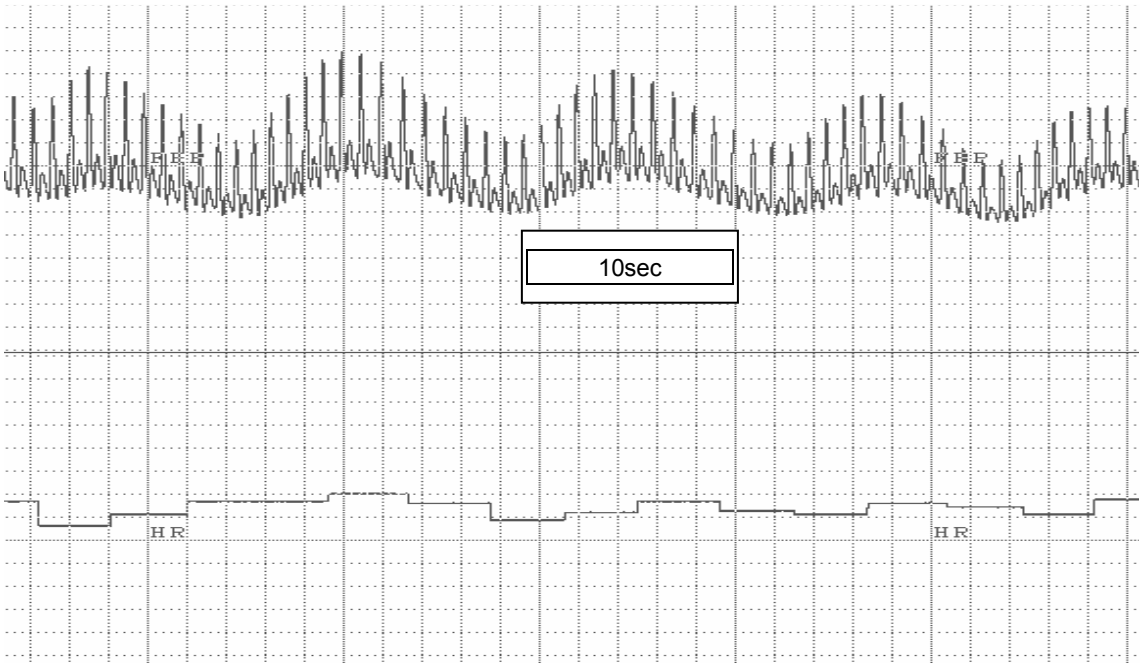


Abb. 5: Oben Fingerblutdruck für jeden Herzschlag, unten Herzfrequenz. „Mayer Wellen“, Oszillationen des Blutdrucks mit etwa 0,1 Hertz

3.9 Baroreflexsensitivität (BRS)

Schnelle Blutdruckänderungen werden durch eine Änderung des Dehnungszustandes der Barorezeptoren bemerkt. Barorezeptoren liegen an den Carotis Sinus und fast allen anderen großen Brust- und Hals-Arterien. Bei intaktem Baroreflex kommt es reflektorisch zu einer gegenläufigen Änderung der Herzfrequenz, des Gefäßtonus und der Ausschüttung von Katecholaminen aus der Nebennierenrinde.([58])

Die Empfindlichkeit des Reflexes lässt sich z.B. als Koeffizient aus dem systolischen Blutdruckanstieg und der dazugehörigen Zunahme des RR-Intervalls berechnen. Eine mathematische Methode dazu stellt die Sequenztechnik dar.([69]) Es werden dabei Sequenzen von systolischen Blutdruckanstiegen bzw. -abfällen über ≥3 Herzschläge aufgesucht. Diese werden mit der Änderung des jeweiligen RR-Intervalls des darauf folgenden Herzschlags korreliert. War der Anstieg bzw. Abfall der linearen Regressionsgeraden >0.85, so berechneten wir die Baroreflexsensitivität (BRS) in msec/mmHg.([70;71]) Analysiert wurden Abschnitte zwischen 90 und 180 Sekunden Länge ohne Herzrhythmusstörungen oder Messartefakte vor Beginn und am Ende des Kipptischversuchs.

3.10 Indirekte Kalorimetrie

Wir bestimmten den Nüchtern-Ruheenergieumsatz und die Substratoxidation während einer 30minütigen Ruhephase in liegender Position. Außerdem untersuchten wir den Energieverbrauch und die Substratutilisation während des Kipptischversuchs. Wie verwendeten ein halb offenes, indirekt kalorimetrisches System (Deltatrac II®, Datex - Ohmeda®, Helsinki, Finnland). Das System analysiert in- und exspiratorische Sauerstoff (O2)- und Kohlendioxid (CO2)-Konzentrationen. Überdies wird durch zu Hilfenahme eines Konstantflowgenerators das Volumen der Exspirationsluft bestimmt. Insgesamt kann so das Volumen des aufgenommenen O2 (VO2) und des abgegebenen CO2 (VCO2) berechnet werden.([72]) Dadurch können durch folgende Annahmen der Energieumsatz und die Substratoxidation bestimmt werden:

Zur Bereitstellung frei nutzbarer Energie in Form von ATP werden im Citratzyklus alle degradierbaren Substrate zu CO2 und Wasser oxidiert.([72]) Fast der gesamte zur Verfügung stehende Sauerstoff wird zur Substratoxidation herangezogen. Das entstehende CO2 wird abgeatmet. Durch Versuche in kalorimetrischen Behältern kann

die Substratoxidation durch folgende stöchiometrischen Gleichungen beschrieben werden:([72])

1 Gramm (g) Glukose + 0.746 Liter (L) O2 → 0.764 L CO2 + 0.6g Wasser (H2O)

1g Lipid + 2.029 L O2 → 1.430 L CO2 + 1.09g H2O

1g Protein + 0.966 L O2 → 0.782 L CO2 + 0.45g H2O

Der respiratorische Quotient (RQ) berechnet sich als Quotient aus aufgenommenem O2-Volumen und abgeatmetem CO2-Volumen. Er liegt dementsprechend bei reiner Kohlenhydratoxidation bei 1,0 und bei reiner Lipidutilisation bei 0,7. Der Anteil der Proteinoxidation an der Energiebereitstellung variiert in normalen Ernährungssituationen nicht.([73]) Je nach vorherrschender Substratoxidation verändert sich die generierte Energiemenge pro verbrauchtem Liter O2. Durch das „kalorische Äquivalent“ lässt sich bei bekanntem RQ die umgesetzte Energiemenge berechnen.([72])

Den Probanden wurde eine luftdichte Plastikhaube über den Kopf gelegt. In sie strömt Außenluft entlang eines Konzentrationsanalysators ein. Die Exspirationsluft wird gegenüber dem Mund aufgefangen und analysiert (Abbildung 3 und 6). Eine Plastikfolie dichtet die Haube gegen die Unterlage ab.

Zur Datenerfassung werden vom kalorimetrischen System Mittelwerte von VO2 und VCO2 jeweils über eine Minute gebildet. Sie werden auf einem Bildschirm graphisch und in Ziffern dargestellt. Zeitgleich erfolgt der Ausdruck über einen handelsüblichen Tintenstrahldrucker.

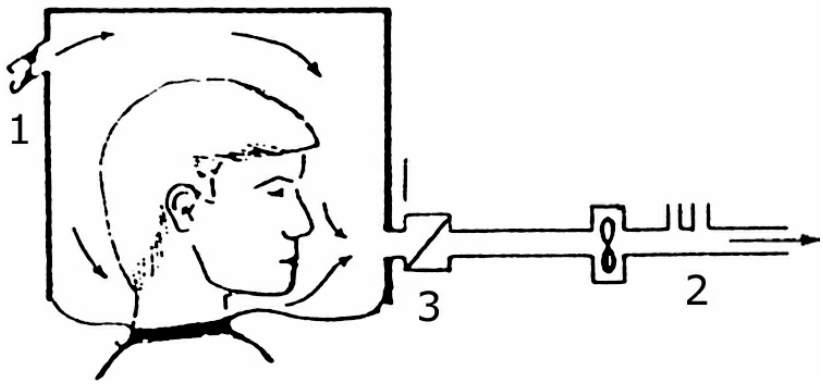


Abb. 6: Indirekte Kalorimetrie-Haube im halboffenen System. 1=Eintritt von Außenluft, 2=Messung des Gesamtvolumens der Exspirationsgase, 3=Analyse der Sauerstoffkonzentration und Kohlendioxidkonzentration in der Exspirationsluft, nach([72]).

3.11 Datenerfassung und Datenanalyse

Die analogen Rohsignale von Fingerblutdruckmessung, thorakaler Bioimpedanz und EKG wurden digitalisiert (14 Bit A/D-Karte, DAS 410, Dataq Instruments Inc., USA) und bei einer Abtastrate von 500Hz auf einem IBM-kompatiblen Computer erfasst. Dafür wurde handelsübliche Software (Windaq pro+, Dataq Instruments Inc., USA) verwendet. Für die Auswertung der einzelnen Parameter wurde ein Auswertungsprogramm auf der Basis von PV-Wave (André Diedrich, Vanderbilt University, USA) (PV Wave gehört Visual Numerics Inc., USA) angewandt.
Die Rohdaten der indirekten Kalorimetrie wurden minütlich von einem handelsüblichen Tintenstrahldrucker aufgezeichnet. Die weitere Analyse aller Daten erfolgte mittels kommerzieller Software (Excel2000, Microsoft, USA, GraphPad Prism V 3.00, GraphPad Software Inc., USA)

3.12 Statistik

Alle Daten sind als Mittelwert ± Standartfehler angegeben. Die Daten wurden mittels Varianzanalysen untersucht. Wenn sich ein signifikanter Unterschied ergab, wurde Tukeys Post Hoc Test durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert < 0.05 angenommen. In Abbildungen und Tabellen steht ns für nicht signifikant, * für $p<0.05$, ** für $p<0.01$ und *** für $p<0.001$
Alle Ruhewerte wurden im Liegen erfasst und sind Mittelwerte aus der 30minütigen Ruhephase (außer Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität, s. dort). Unter Sibutramin und Metoprolol musste aufgrund von vasovagalen Reaktionen bei zwei Testpersonen der Kipptischversuch bei 60° abgebrochen werden. Um die Daten statistisch vergleichbar zu machen, wurden von diesen Personen bei interindividuellen Vergleichen jeweils die Daten der letzten 30 Sekunden als Mittelwert verwendet, die noch nicht mit dem präsynkopalen Ereignis in Verbindung standen.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika

Metoprolol wurde von den Probanden nur einmalig 2h vor der Untersuchung in unserer Einrichtung eingenommen. Kein Proband bemerkte innerhalb der Untersuchungszeit spezifische Nebenwirkungen von Metoprolol. Sibutramin wurde zu zwei Untersuchungstagen eingenommen. Da Metoprolol nur einmalig obendrein in unserer Einrichtung eingenommen wurde, liegt die Fallzahl für Sibutramin bei n=22. 19 Probanden bemerkten mit Sibutramin Nebenwirkungen. 7 Probanden nannten Schüttelfrost, sechs Freiwillige berichteten über Schlaflosigkeit. In drei Fällen wurden gleichzeitig Müdigkeit, Mundtrockenheit und Hitzewallungen bemerkt. Jeweils einmal wurden Kopfschmerzen und Palpitationen genannt (Tabelle 4).

Tab. 4: Nebenwirkungen von Sibutramin, Placebo und Metoprolol. Mehrfach Nennungen waren möglich

	Placebo		**Sibutramin**		**Metoprolol+ Sibutramin**	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
	n=11		n=22		n=11	
Schüttelfrost	-	0	7	32	-	0
Schlafstörungen	1 (#)	9	6	27	-	0
Müdigkeit	-	0	3 (§)	14	-	0
Mundtrockenheit	1	0	3 (§)	14	-	0
Wärmegefühl	1 (#)	9	3 (§)	14	-	0
Kopfschmerz	-	0	1	5	-	0
Palpitationen	-	0	1	5	-	0
Schwindel	1 (#)	9	-	0	-	0
Insgesamt	4		17		0	

§ Probanden gaben gleichzeitig die genannten Nebenwirkungen an.

Proband gab gleichzeitig diese Nebenwirkungen an.

4.2 Kardiale und zirkulatorische Parameter

4.2.1 Herzfrequenz im Liegen und Stehen

In liegender Position betrug die Herzfrequenz 58±2 Schläge/min unter Placebo, 62±2 Schläge/min unter Sibutramin (p<0.001 versus (vs.) Placebo) und 54±2 Schläge/min unter Sibutramin und Metoprolol (p<0.001 vs. Placebo und Sibutramin) (Abbildung 7).

Jeder einzelne Proband wies unter Sibutramin im Mittelwert eine höhere Herzfrequenz auf als unter Placebo.

Im Stehen (nach 3 Minuten 75° Stehwinkel) war die Herzfrequenz 85±2 Schläge/min unter Placebo, 97±3 Schläge/min unter Sibutramin (p<0.01 vs. Placebo) und 68±2 Schläge/min unter Sibutramin und Metoprolol (p<0.001 vs. Sibutramin und Placebo). (Abbildung 8). Zwei Probanden hatten nach 3 Minuten 75° mit Placebo eine höhere Herzfrequenz als mit Sibutramin. Bei diesen Probanden kam es im Verlauf des Kipptischversuchs zu schnelleren Herzfrequenzen mit Sibutramin. Am Ende des Kipptischversuchs betrugen die mittleren Herzfrequenzen aller Testpersonen 91±4 Schläge/min unter Placebo, 106±4 Schläge/min unter Sibutramin (p<0.001 vs. Placebo) und 66±3 Schläge/min unter Sibutramin und Metoprolol (p<0.001 vs. Sibutramin und Placebo).

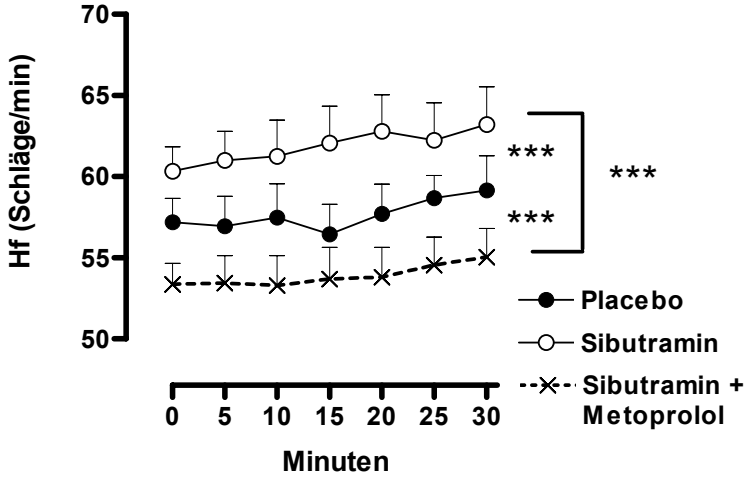
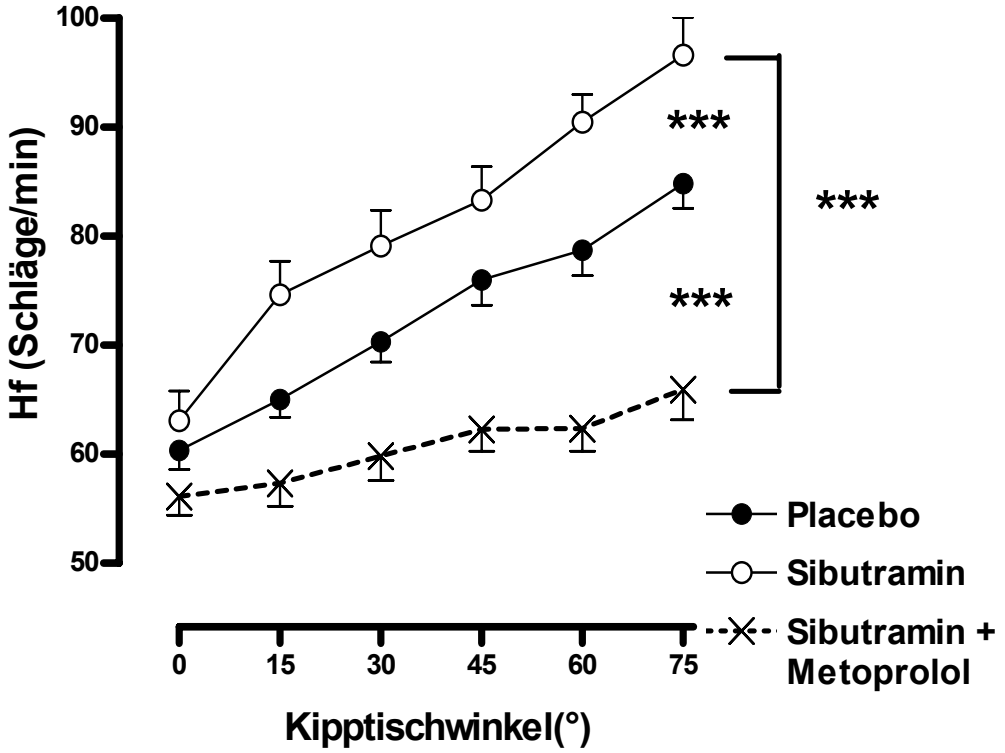


Abb. 7: Herzfrequenz in liegender Position während der 30minütigen Ruhephase. Sibutramin erhöht die Herzfrequenz, durch die Kombination von Sibutramin und Metoprolol lässt sich dieser Effekt wieder aufheben. *** = p<0.001



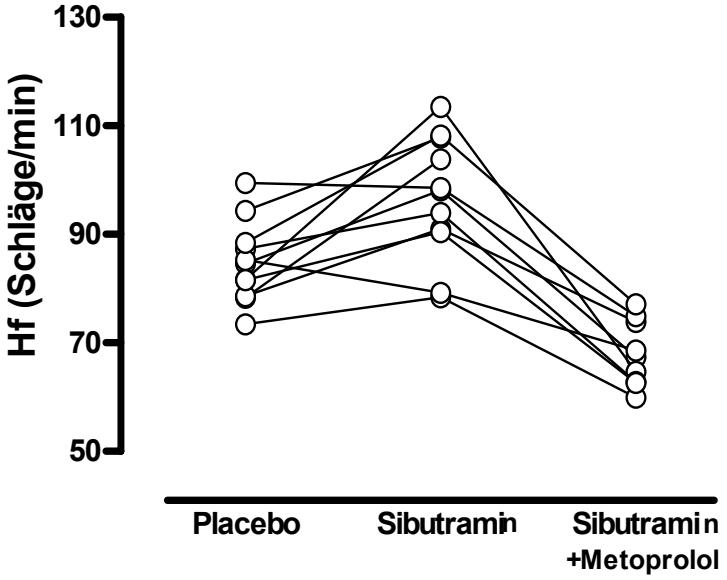


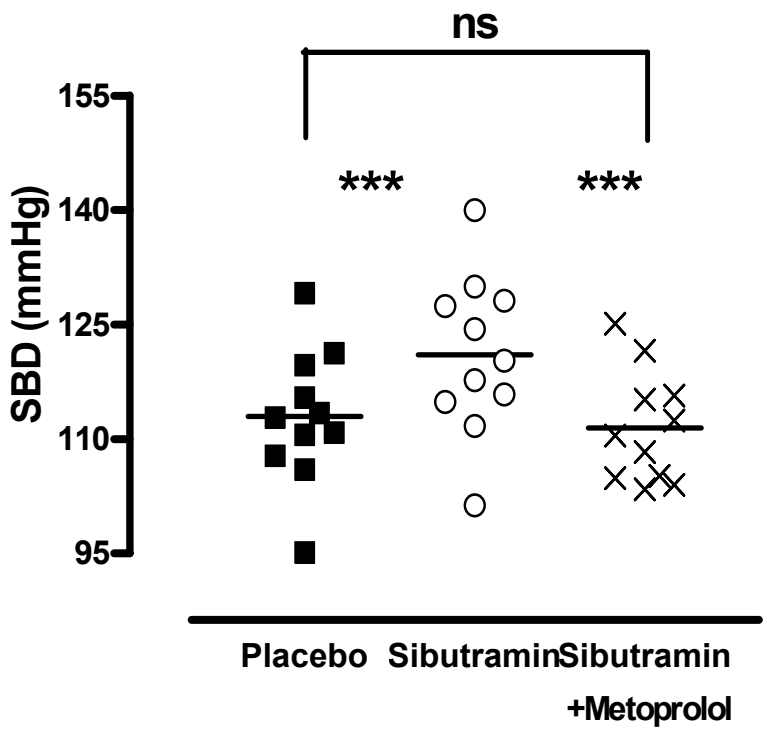
Abb. 8: Oben: Herzfrequenz (Hf) während des Kipptischversuchs von 0-75°. Mit Sibutramin steigt die Herzfrequenz während der orthostatischen Belastung stärker an als mit Placebo. Mit der Kombination von Sibutramin und Metoprolol wird der Anstieg der Herzfrequenz vollständig aufgehoben. ***=p<0.001
Unten: Individuelle Veränderungen der Herzfrequenz nach 3 Minuten 75°. Bei 2 Probanden war die Hf zu diesem Zeitpunkt mit Placebo höher als mit Sibutramin.

4.2.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck im Liegen und Stehen

Im Liegen betrug der am Oberarm gemessene systolische Blutdruck 113±3mmHg unter Placebo, 121±3mmHg unter Sibutramin ($p<0.001$ vs. Placebo) und 111±2mmHg unter Sibutramin und Metoprolol ($p<0.001$ vs. Sibutramin, nicht signifikant (ns) vs. Placebo) (Abbildung 9 oben). Der diastolische Blutdruck war 62±1mmHg unter Placebo, 65±1mmHg unter Sibutramin ($p<0.001$ vs. Placebo) und 64±2 unter Sibutramin und Metoprolol (ns vs. Sibutramin, $p<0.01$ vs. Placebo) (Abbildung 9 unten).

Im Stehen (nach 3 Minuten 75°) führte Placebo zu einem oszillometrisch gemessenen systolischen Blutdruck von 108±3mmHg, Sibutramin zu 120±4mmHg ($p<0.01$ vs. Placebo) und die Kombination von Sibutramin und Metoprolol zu 103±2mmHg ($p<0.001$ vs. Sibutramin, ns vs. Placebo) (Abbildung 10 oben). Der diastolische Blutdruck war 68±2 mmHg mit Placebo, 74±2 mmHg mit Sibutramin ($p<0.05$ vs. Placebo), und 68±3 mmHg mit Sibutramin und Metoprolol ($p<0.01$ vs. Sibutramin und ns vs. Placebo) (Abbildung 10 unten).

Vasovagale Reaktionen, mit einer typischen Abnahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks, traten unter Placebo in zwei Fällen auf. Ein drittes Mal wurde der Kipptischversuch aufgrund von präsynkopalen Symptomen abgebrochen. Mit Sibutramin und Metoprolol traten drei vasovagale Reaktionen auf und es kam zu zwei Kipptischabbrüchen. Dagegen kam es unter Sibutramin zu keiner solchen Reaktion und zu keinem Versuchsabbruch.



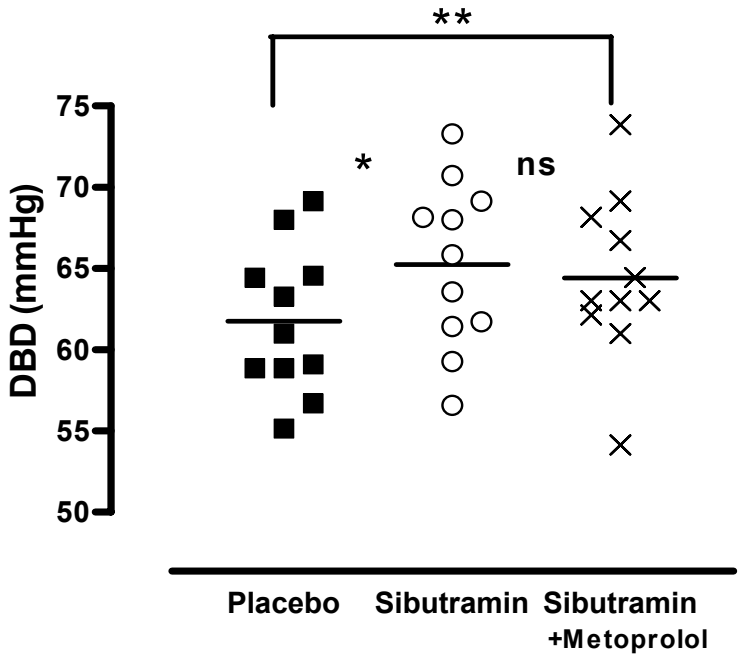
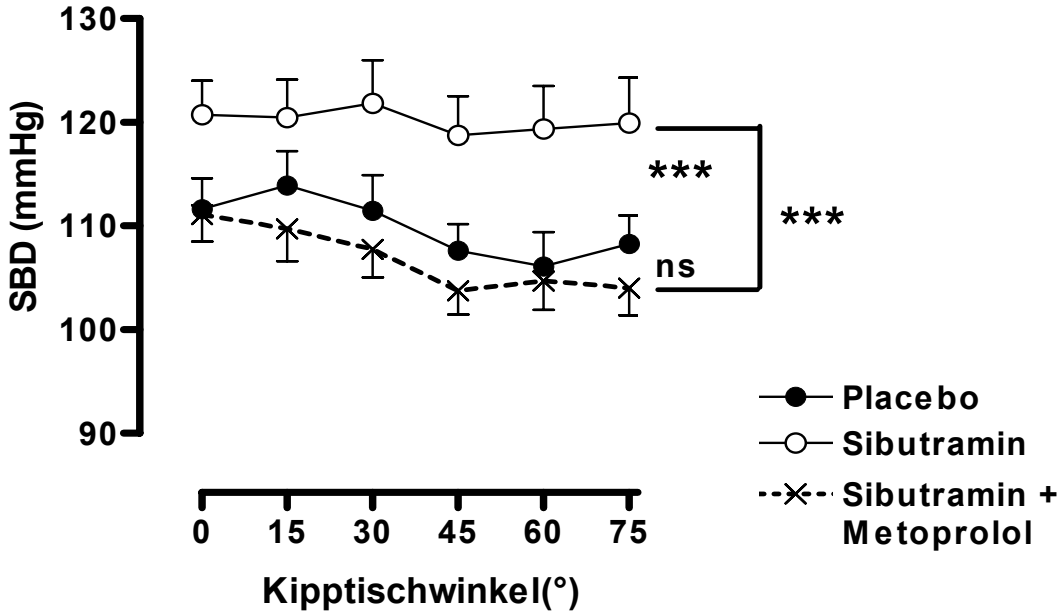


Abb. 9: Systolischer und diastolischer Blutdruck im Liegen in Ruhe.
Oben: Systolischer Blutdruck (SBD) - Sibutramin erhöhte SBD, Metoprolol machte die Steigerung wieder rückgängig.
Unten: Diastolischer Blutdruck (DBD) - Sibutramin erhöhte auch DBD im Vergleich zu Placebo. *=p<0.05,***= p<0.001, ns=nicht signifikant



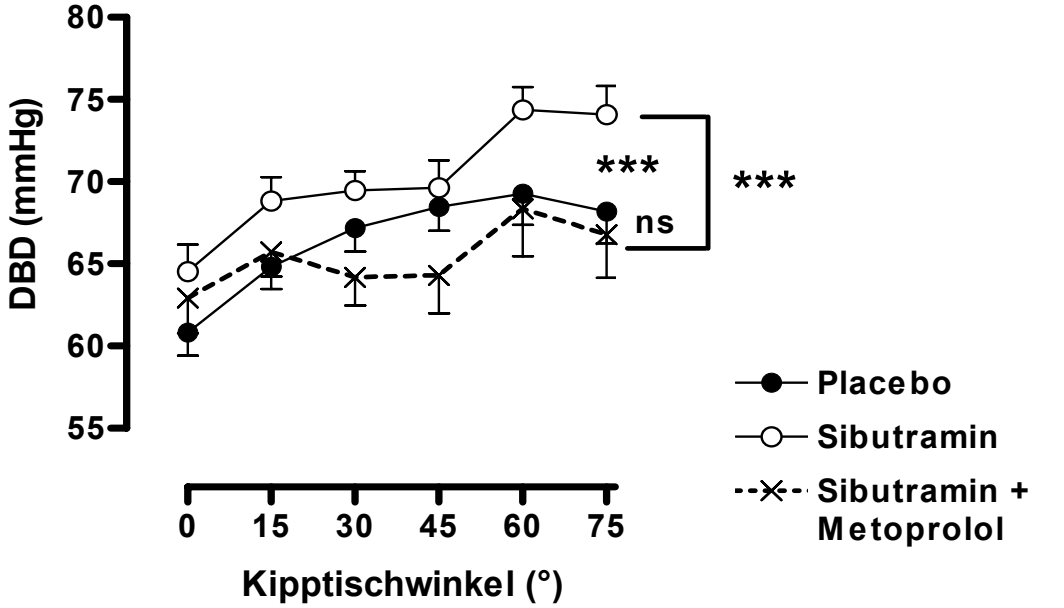


Abb. 10: Oben Systolischer Blutdruck (SBD) während des Kipptischversuchs mit Placebo, Sibutramin und der Kombination von NET- und SERT-Hemmung und Beta1-Adrenorezeptor Blockade.
Unten: Diastolischer Blutdruck (DBD) während des Kipptischversuchs von 0-75°. Der Blutdruck war mit Sibutramin erhöht gegenüber Placebo. Durch die Kombination von Metoprolol und Sibutramin war die Blutdruckerhöhung rückgängig zu machen. ***=p<0.01

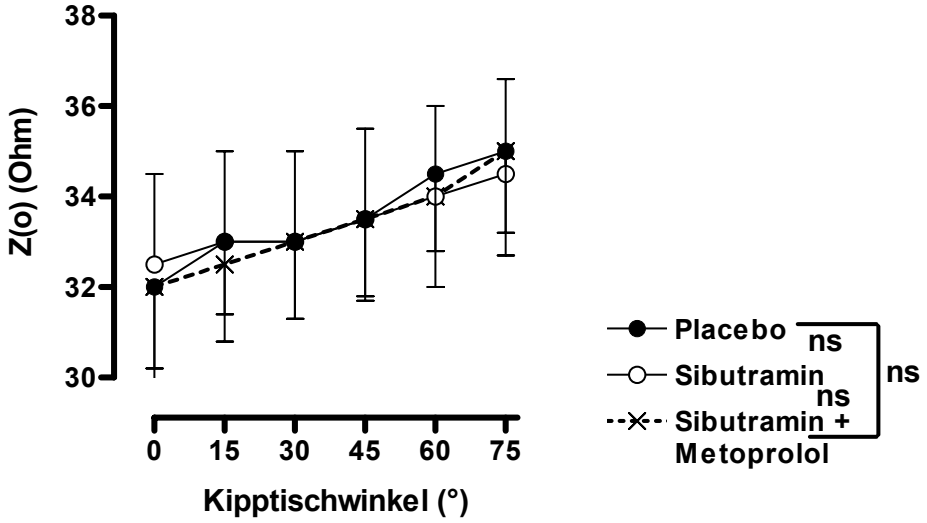
4.2.3 Thorakale Impedanz, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, totaler peripherer Widerstand

Unter Placebo stieg die thorakale Bioimpedanz während des Kipptischversuches von 32±2 Ohm auf 35±2 Ohm. Weder die pharmakologische Hemmung des Noradrenalin- und Serotonin-Transporters, noch die Kombination von Metoprolol und Sibutramin beeinflusste die thorakale Bioimpedanz im Liegen oder während der Kipptischuntersuchung (Abbildung 11 oben) (ns vs. Sibutramin und Metoprolol und Sibutramin).

Das *kardialen Schlagvolumen* nahm während des Übergangs vom Liegen zum Stehen (0° bis 3 Minuten 75°) mit Placebo und Sibutramin gleich stark ab. Sibutramin und Metoprolol führten zu einer weniger starken Reduktion des Schlagvolumens ($p<0.001$ vs. Sibutramin und Placebo) (Abbildung 11 unten).

Das Herzzeitvolumen fiel dagegen mit Sibutramin weniger stark ab als mit Placebo ($p<0.05$ vs. Placebo). Die Kombination von Sibutramin und Metoprolol zeigte zu beiden Interventionsgruppen keinen Unterschied (ns vs. Sibutramin, ns vs. Placebo) (Abbildung 12 oben).

Der totale periphere Widerstand (TPR) nahm während des Kipptischversuchs mit Sibutramin weniger stark zu als mit Placebo ($p< 0.01$ vs. Sibutramin). Der TPR unter der Kombination von NET- und SERT-Hemmung und Metoprolol lag zwischen den beiden Gruppen (ns vs. Sibutramin und Placebo) (Abbildung 12 unten).



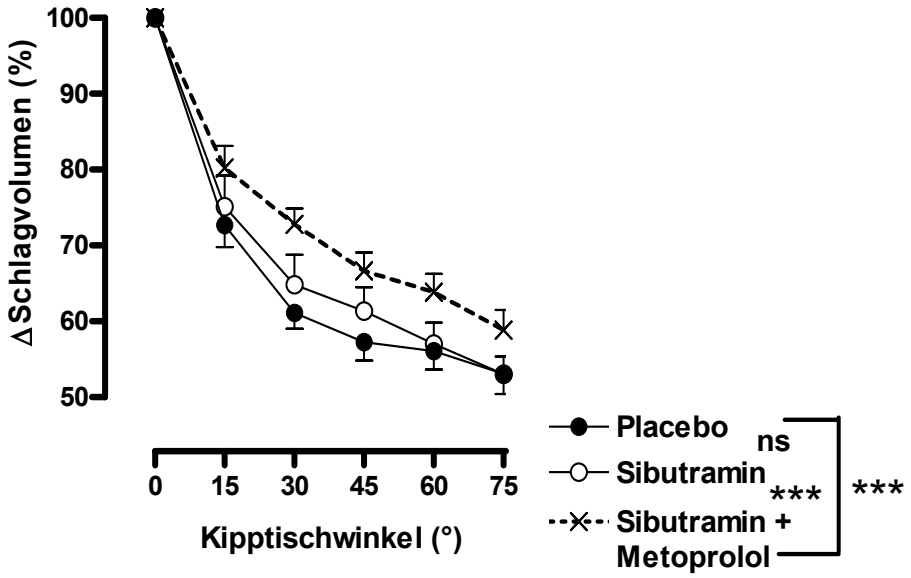
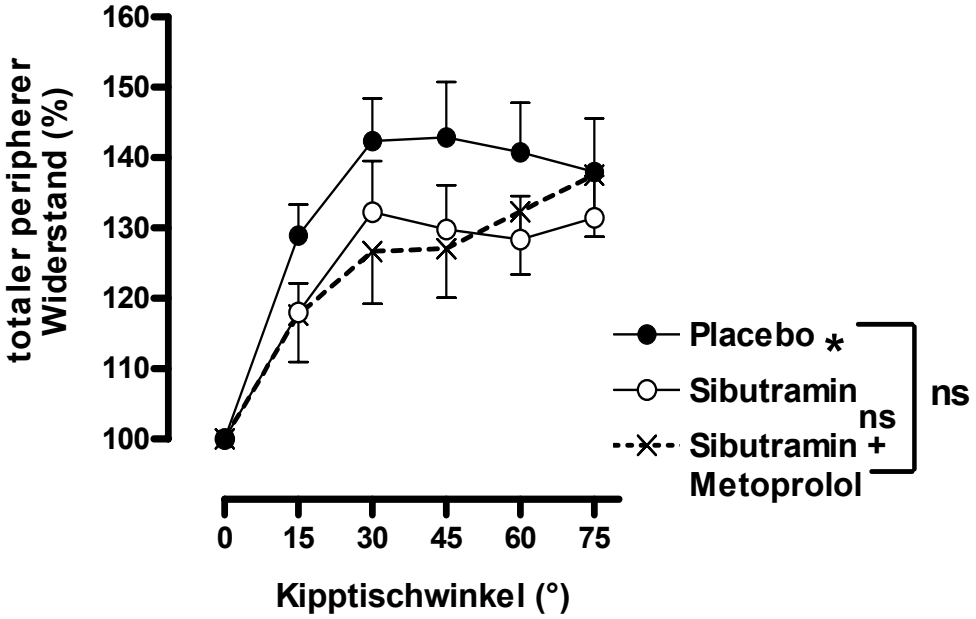


Abb. 11: **Oben**: Die thorakale Impedanz, die das thorakale Blutvolumen invers wiederspiegelt, änderte sich im Vergleich der Interventionsgruppen während der Kipptischuntersuchung nicht. Z(o)= Grundimpedanz. **Unten:** Prozentuale Änderungen des Schlagvolumens (SV). Das SV nahm mit Sibutramin gleich stark ab wie mit Placebo. ns=nicht signifikant, ***=p<0.001



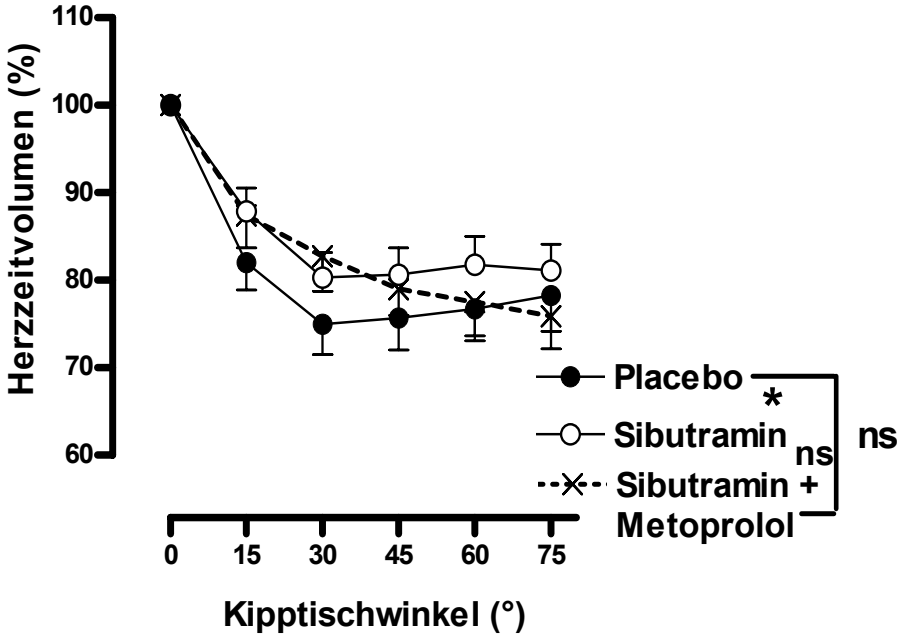


Abb. 12: Prozentuale Änderungen des totalen peripheren Widerstands (TPR) Das HZV fiel mit Sibutramin weniger stark von Metoprolol und Sibutramin. **Unten**: an das Stehen wurde unter Sibutramin Gefäßkontraktion bewirkt, als unter Herzzeitvolumens (HZV) und des während des Kipptischversuchs. **Oben:** ab als mit Placebo und der Kombination TPR. Die hämodynamische Adaptation weniger durch die Erhöhung der Placebo. *=p<0.05, ***=p<0.001.

4.3 Autonome Funktionstests

4.3.1 Respiratorische Sinusarrhythmie

Die Respiratorische Sinusarrhythmie war vermindert mit Sibutramin gegenüber Placebo (p=0.05 vs. Placebo). Unter der Kombination von Sibutramin und Metoprolol ergaben sich zu Sibutramin alleine und Placebo keine Unterschiede (ns vs. Sibutramin und Placebo) (Abbildung 13) (Tabelle 5).

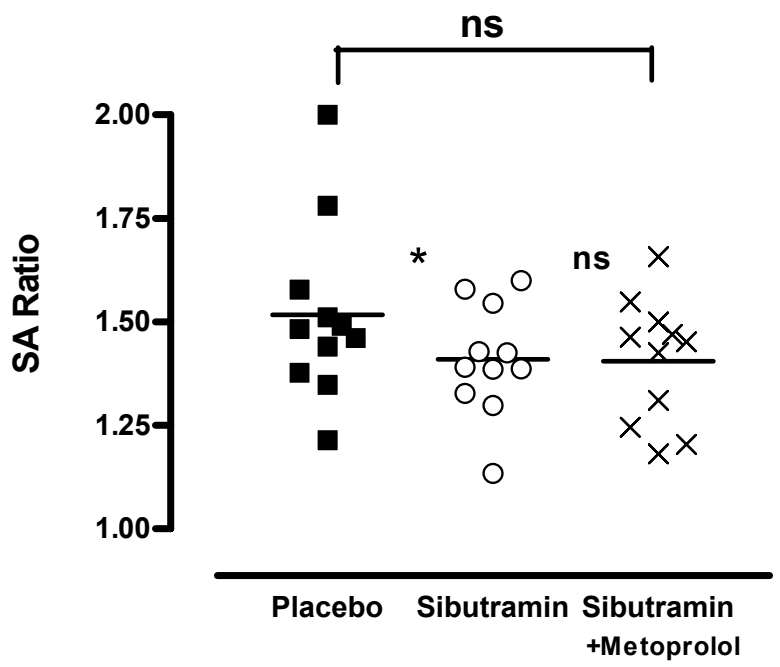


Abb. 13: Änderung der Herzfrequenz bei kontrollierter Atmung (Respiratorische Sinusarrhythmie Ratio). Sibutramin und die Kombination von Sibutramin und Metoprolol verminderte die respiratorische SA. * = p<0.05

4.3.2 Valsalva-Manöver

Der Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks während Phase II des Valsalva-Manövers war stärker mit NET- und SERT-Hemmung im Vergleich zu Placebo ($p<0.05$ vs. Sibutramin) und der Kombination von Sibutramin und Metoprolol ($p<0.01$ vs. Sibutramin, ns vs. Placebo) (Abbildung 14) Der Blutdruck „Overshoot“ in Phase IV des Valsalva-Manövers war in allen Gruppen gleich. Die Valsalva Ratio war am größten mit Sibutramin ($p<0.05$ vs. Placebo), vor allem durch einen stärkeren Anstieg der Herzfrequenz in Phase II. Diese Wirkung ließ sich durch Blockade von adrenergen Beta1-Rezeptoren aufheben ($p<0.01$ vs. Sibutramin, ns vs. Placebo) (Tabelle 5).

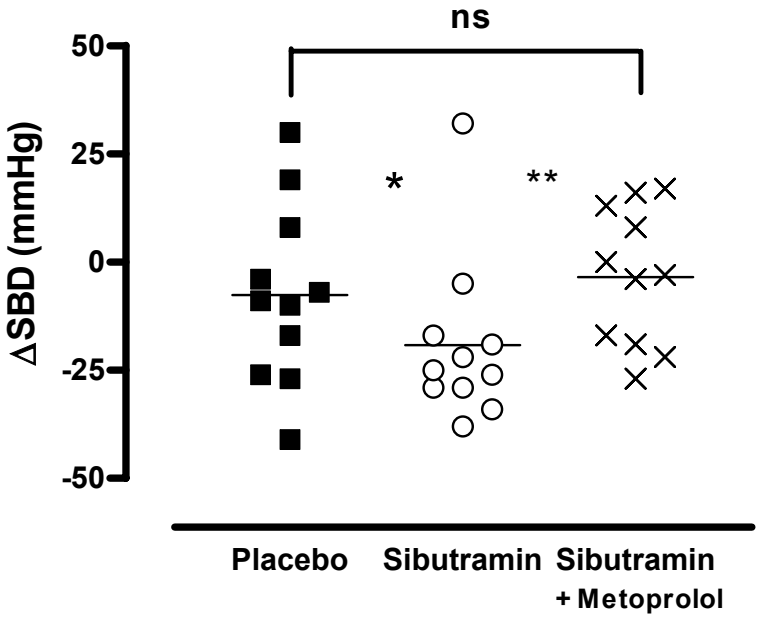
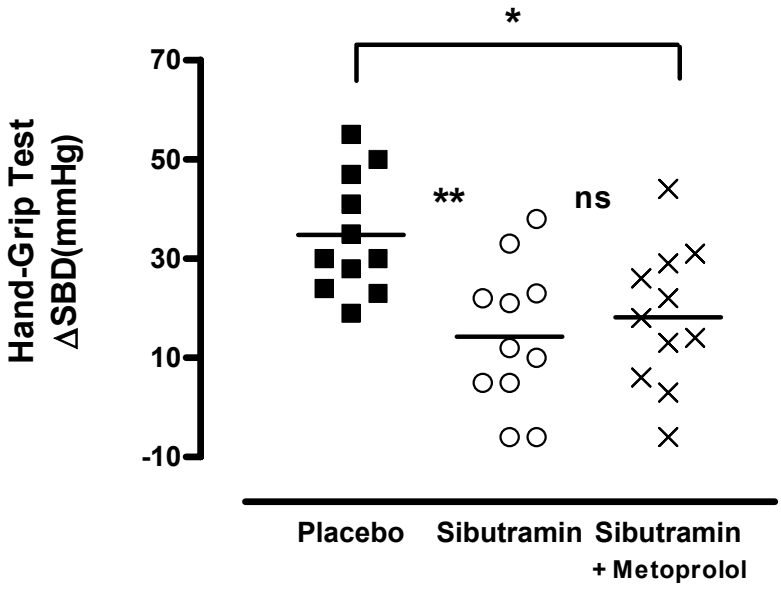


Abb. 14: Änderung des systolischen Blutdrucks (SBD) in Phase II des Valsalva-Manövers bei einem exspiratorischen Druck von 40mmHg mit Placebo, Sibutramin oder der Kombination von Sibutramin und Metoprolol. Mit Sibutramin fiel der systolische Blutdruck stärker ab als mit Placebo und der Kombination von Sibutramin und Metoprolol. *=$p<0.05$, **=$p<0.01$.

4.3.3 Hand-Grip Test und Cold-Pressor Test

Unter Sibutramin war der Blutdruckanstieg während des Hand-Grip und Cold-Pressor-Tests vermindert. ($p<0.01$ vs. Placebo für den Hand-Grip Test, $p<0.05$ vs. Placebo für den Cold-Pressor Test). Dieses Ergebnis blieb auch durch gleichzeitige Blockade von Beta1-Adrenorezeptoren erhalten (ns vs. Sibutramin, $p<0.05$ vs. Placebo für den Hand-Grip Test, ns vs. Sibutramin, ns vs. Placebo für den Cold-Pressor Test) (Abbildung 15 oben und unten). Die diastolischen Blutdruckwerte waren nicht unterschiedlich zwischen Sibutramin, Placebo und der Kombination von Metoprolol und Sibutramin (Tabelle 5).



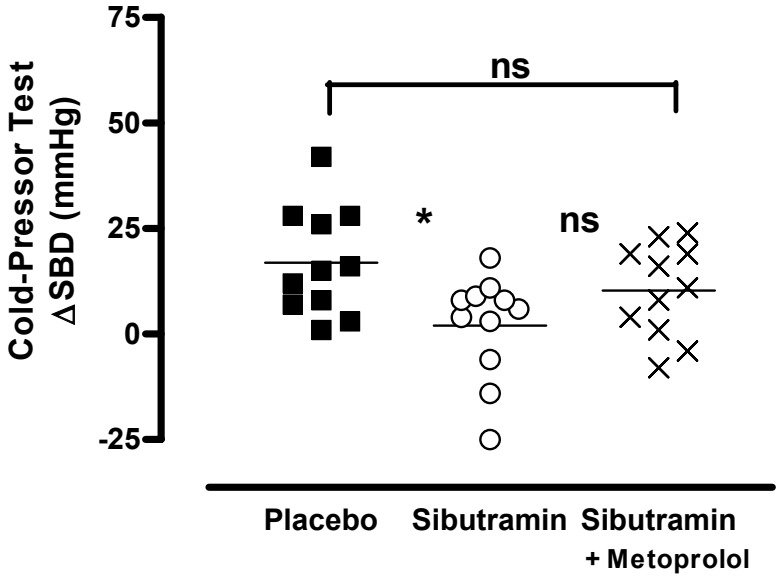


Abb. 15: Oben: Anstieg des systolischen Blutdrucks (SBD) während 3 Minuten des Hand-Grip Tests. SBD stieg mit Hemmung der Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme geringer an als mit Placebo. Durch die gleichzeitige Gabe von Metoprolol blieb dieser Befund erhalten.
Unten: Änderung des systolischen Blutdrucks nach einer Minute Cold-Pressor Test. Sibutramin dämpfte den Anstieg des systolischen Blutdrucks.*=$p<0.05$, **=$p<0.01$, ns=nicht signifikant

Tab. 5: Autonome Funktionstests

Test	Einheit	Placebo	vs.	Sibutramin	vs.	Sibutramin +Metoprolol	vs. Plc
Sinus Arrhythmie	HF Ratio	1.5±0.06	*	1.4±0.04	ns	1.4±0.05	ns
Valsalva-Manöver	ΔSBD Phase II (mmHg)	-8±6	*	-19±5.8	**	-4± 5	ns
	ΔSBD Phase IV (mmHg)	2±3	ns	20±7	ns	14±3	ns
	HF Ratio	1.7±0.07	*	2.0±0.1	**	1.6±0.1	ns
Hand-Grip Test	ΔSBD/mmHg	35±4	**	14±4	ns	18±4	*
	ΔDBD/mmHg	14±2	ns	6±2	ns	11±3	ns
Cold-Pressor Test	ΔSBD/mmHg	17±4	*	2±4	ns	10±3	ns
	ΔDBD/mmHg	14±4	ns	7±1	ns	12±3	ns

Ergebnisse unter NET- und SERT-Hemmung im Vergleich zu Placebo und der Kombination aus Sibutramin und Metoprolol. HF=Herzfrequenz, ΔSBD=Änderung des systolischen Blutdrucks während des Tests, ΔDBD=Änderung des diastolische Blutdrucks während des Tests, Plc=Placebo. *=p<0.05, **=p<0.01, ns=nicht signifikant

4.4 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Im Liegen war die Herzfrequenzvariabilität mit Sibutramin erniedrigt. Dieses Ergebnis wurde durch Metoprolol aufgehoben. Die niedrigere Herzfrequenzvariabilität ist in erster Linie auf die die Reduktion im hochfrequenten Bereich (hf_rri) zurückzuführen. Mit Placebo war hf_rri 1200±210 msec², mit Sibutramin 640±140 msec² ($p<0.05$ vs. Placebo) und mit Sibutramin und Metoprolol 1400±360 msec² (ns vs. Sibutramin, ns vs. Placebo).

Die systolische Blutdruckvariabilität im niedrigfrequenten Bereich (lf_SBD, „Meyer Wellen“), wurde durch NET- und SERT-Hemmung erniedrigt ($p<0.01$ vs. Placebo). Dieses Ergebnis zeigte sich auch mit der Kombination von Metoprolol und Sibutramin (ns vs. Sibutramin, $p<0.05$ vs. Placebo) (Abbildung 16).

Auch im Stehen war die Herzfrequenzvariabilität mit Sibutramin erniedrigt, vor allem durch Erniedrigung von hf_rri. Die Baroreflexsensitivität bei Blutdruckanstiegen war mit Sibutramin im Stehen geringer als mit Placebo ($p<0.05$ vs. Placebo).

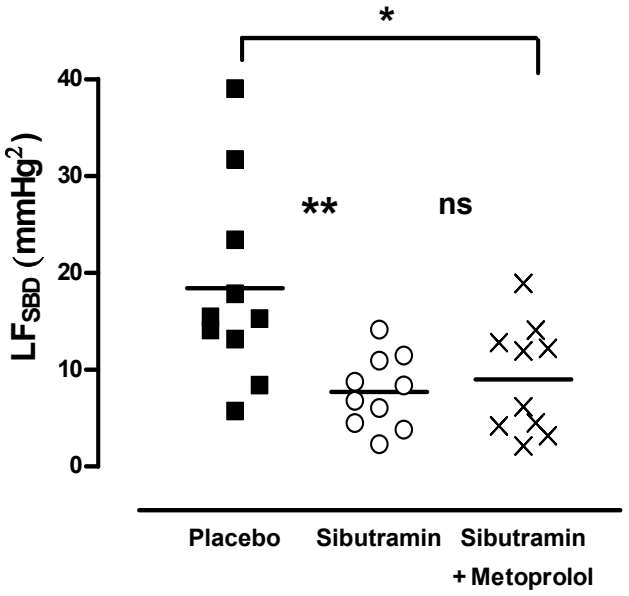


Abb. 16: Niedrigfrequente Oszillationen des systolischen Blutdrucks (lf_SBD) in liegender Position mit Placebo, Sibutramin oder Sibutramin und Metoprolol. lf_SBD wird u.a. durch sympathische Modulation der Nervenaktivität zur glatten Gefäßwandmuskulatur erzeugt (n=10 aufgrund von häufigen Herzrhythmusstörungen einer Patientin). *=$p<0.05$, **=$p<0.01$, ns=nicht signifikant

Tab. 6: Herzfrequenz – und Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität

Parameter	Lage	Einheit	Placebo	vs.	Sibutramin	vs.	Metoprolol +Sibutramin	vs. Plc
rmssd	liegend	msec	74±6	*	49±6	ns	66±12	ns
rmssd	stehend	msec	46±11	*	20±5	ns	24±5	ns
pNN50	liegend	%	33±4	**	20±4	**	32±6	ns
pNN50	stehend	%	5±2	*	1±0.5	ns	2±1.0	ns
lf_rri	liegend	$msec^2$	2700±740	ns	1500±330	ns	2400±450	ns
lf_rri	stehend	$msec^2$	1000±280	ns	740±160	ns	730±230	ns
hf_rri	liegend	$msec^2$	1200±210	*	640±140	ns	1400±360	ns
hf_rri	stehend	$msec^2$	250±70	*	90±30	ns	80±30	*
lf/hf_rri	liegend	$msec^2$	2.0±0.3	ns	2.7±0.4	ns	2.1±0.3	ns
lf/hf_rri	stehend	$msec^2$	7.0±1.3	ns	14±3.4	ns	14±2.8	ns
lf_SBD	liegend	$mmHg^2$	18±2.3	**	7.7±1.1	ns	9.0±1.7	*
lf_SBD	stehend	$mmHg^2$	26±4.7	ns	24±8	ns	10±1.5	*
hf_SBD	liegend	$mmHg^2$	3.0±0.8	ns	2.3±0.7	ns	2.2±0.7	ns
hf_SBD	stehend	$mmHg^2$	7.3±2.1	ns	6.6±1.3	ns	2.4±0.6	*
BRS+	liegend	msec/mmHg	20±3	ns	20±4	ns	23±5	ns
BRS+	stehend	msec/mmHg	5.2±0.7	*	3.1±0.4	ns	4.9±0.7	ns
BRS-	liegend	msec/mmHg	20±1	ns	21±3	ns	21±3	ns
BRS-	stehend	msec/mmHg	4.4±0.5	ns	3.8±0.6	**	6.9±1.2	*

rmssd=Quadratwurzel der Mittelwerte der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (rri), pnn50=Anzahl der rri, die mehr als 50ms auseinander liegen, geteilt durch die Anzahl der rri, hf_rri=Spektrale Power der RRi im hochfrequenten Bereich (0.15–0.4 Hz), lf_rri=Spektrale Power der rri im niedrigfrequenten Bereich (0.04–0.15 Hz), lf/hf_rri=Quotient aus lf_rri und hf_rri, hf_SBD=Spektrale Power des systolischen Blutdruckes (SBD) im hochfrequenten Bereich, lf_SBD=Spektrale Power des SBD im niedrigfrequenten Bereich, BRS+=Baroreflexsensitivität für ansteigenden Blutdruck, BRS-=Baroreflexsensitivität für abfallenden Blutdruck. (n=10)

4.5 Venöse Katecholamin-Konzentrationen im Plasma

Plasmakatecholamine im Liegen und am Ende der Kipptischuntersuchung sind in Tabelle 7 dargestellt. Während der Ruhephase war die Noradrenalin-Konzentration im Plasma unter Sibutramin erniedrigt ($p<0.05$ vs. Placebo). Unter gleichzeitiger Blockade von adrenergen Beta1-Rezeptoren wurde dieses Ergebnis abgeschwächt (ns vs. Sibutramin und Placebo) (Abbildung 17). Dihydroxyphenylglycol (DHPG) war in Ruhe mit Sibutramin und mit Sibutramin und Metoprolol ($p<0.01$ vs. Placebo, ns vs. Sibutramin) erniedrigt gegenüber Placebo ($p<0.01$ vs. Sibutramin).

Am Ende der Kipptischuntersuchung unterschieden sich die Noradrenalin-Konzentrationen zwischen den Interventionsgruppen nicht. Im Stehen waren die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin, DHPG und Adrenalin höher als im Liegen ($p<0.001$ für alle).

Dihydroxyphenylglycol wurde im Stehen durch Sibutramin und durch die Kombination von Sibutramin und Metoprolol erniedrigt ($p<0.001$ Placebo vs. Sibutramin und Placebo vs. Sibutramin und Metoprolol). DHPG/Noradrenalin betrug am Ende der Kipptischuntersuchung mit Placebo 2.1±0.2, mit Sibutramin 1.3±0.1 ($p<0.001$ vs. Placebo) und mit Sibutramin und Metoprolol 1.6±0.2 (ns vs. Placebo und Sibutramin).

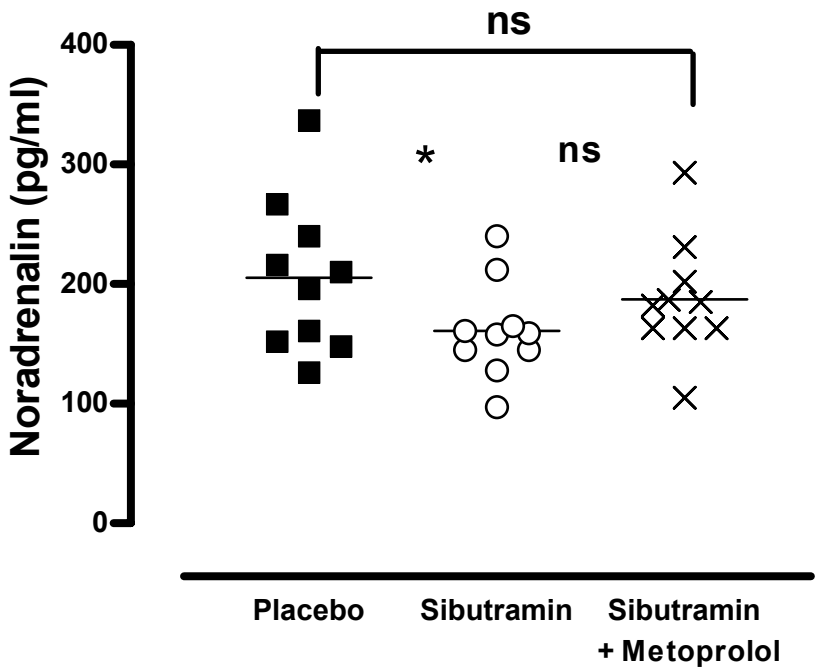


Abb. 17: Individuelle venöse Plasmakonzentrationen von Noradrenalin mit Placebo, Sibutramin und Sibutramin und Metoprolol in Ruhe. Mit Sibutramin war die Noradrenalin-Konzentration erniedrigt im Vergleich zu Placebo. Venöse Noradrenalin-Plasmakonzentrationen sind mit Einschränkungen Indikatoren der sympathischen Aktivität an der glatten Gefäßwandmuskulatur. (n=10 aufgrund technischer Probleme bei der Noradrenalinbestimmung bei einem Probanden) *=p<0.05, ns=nicht signifikant

Tab. 7: Katecholamin-Konzentrationen im Plasma in Ruhe und im Stehen

Katecholamin		Placebo	vs.	Sibutramin	vs.	Sibutramin + Metoprolol	vs. Plc
Liegend							
DHPG	[pg/ml]	750±52	**	550±36	**	610±27	ns
Noradrenalin	[pg/ml]	210±20	*	160±13	ns	180±15	ns
DHPG/Noradrenalin		3.8±0.3	ns	3.7±0.3	ns	3.5±0.3	Ns
Adrenalin	[pg/ml]	8.4±2.0	ns	12±2.2	**	19±2.6	**
DOPA	[pg/ml]	1500±140	ns	1400±120	ns	1500±92	ns
DOPAC	[pg/ml]	1500±380	ns	1500±260	ns	1200±140	ns
Stehend							
DHPG	[pg/ml]	1000±56	***	670±36	ns	690±34	***
Noradrenalin	[pg/ml]	530±69	ns	570±67	ns	510±65	ns
DHPG/Noradrenalin		2.1±0.2	***	1.3±0.1	ns	1.6±0.2	ns
Adrenalin	[pg/ml]	66±12	ns	58±6.4	*	130±32	ns
DOPA	[pg/ml]	1300±96	ns	1300±81	ns	1400±94	ns
DOPAC	[pg/ml]	1200±160	ns	1600±290	ns	1200±140	ns

DHPG = Dihydroxyphenylglykol, DOPA = Dihydroxyphenxylalanin, DOPAC = Dihydroxyphenylazetat. * $p<0.05$, ** = $p<0.01$, *** =$p<0.001$, ns=nicht signifikant

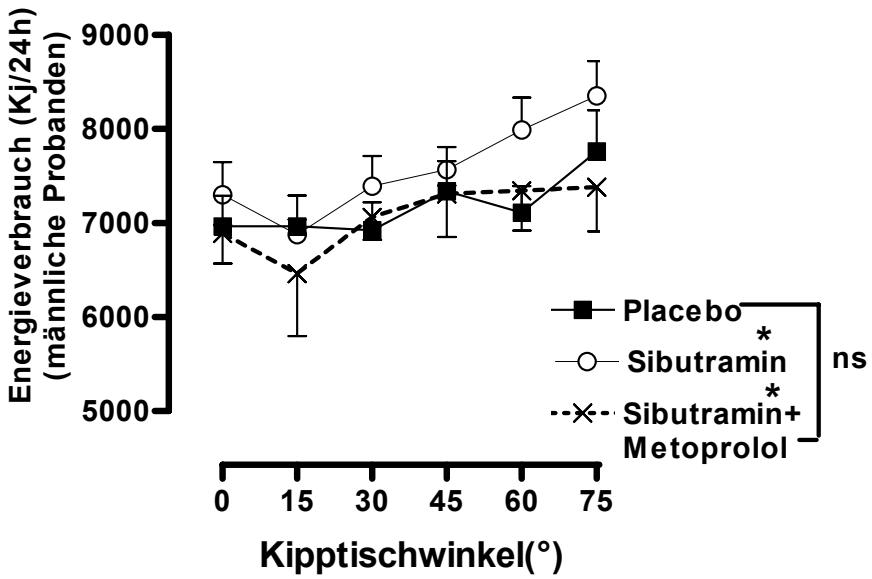
4.6 Indirekte Kalorimetrie

Der Nüchtern-Ruheenergieumsatz (NRE) war unter pharmakologischer Hemmung des Noradrenalin- und Serotonin-Transporters 6900±320KJ/24h, unter Placebo 6700±250KJ/24h (ns vs. Sibutramin), und unter der Kombination aus Metoprolol und Sibutramin 6500±300KJ/24h ($p<0.05$ vs. Sibutramin, ns vs. Placebo). Der respiratorische Quotient war mit Sibutramin in Ruhe 0.74±0.02, mit Placebo 0.76±0.02 (ns vs. Sibutramin) und mit der kombinierten NET- und SERT-Hemmung und Metoprolol 0.76±0.01 (ns vs. Sibutramin und Placebo).

Nach 3 min 75° im Stehen waren der Energieverbrauch und der RQ zwischen den 3 Interventionsgruppen nicht statistisch unterschiedlich.

Bei den männlichen Probanden allein stieg während der gesamten Kipptischuntersuchung unter Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung der Energieverbrauch stärker als mit Placebo ($p<0.05$ vs. Placebo). Durch gleichzeitige Gabe von Metoprolol wurde dieses Ergebnis wieder aufgehoben ($p<0.05$ vs. Sibutramin, ns vs. Placebo) (Abbildung 18 oben).

Der Anstieg des Energieverbrauchs mit Sibutramin wurde bei den männlichen Freiwilligen durch eine stärkere Oxidation von Lipiden gespeist (ausgedrückt durch einen erniedrigten RQ) ($p<0.01$ vs. Placebo). Mit Sibutramin und Metoprolol wurde der verstärkte Fettabbau aufgehoben ($p<0.05$ vs. Sibutramin, ns vs. Placebo) (Abbildung 18 unten).



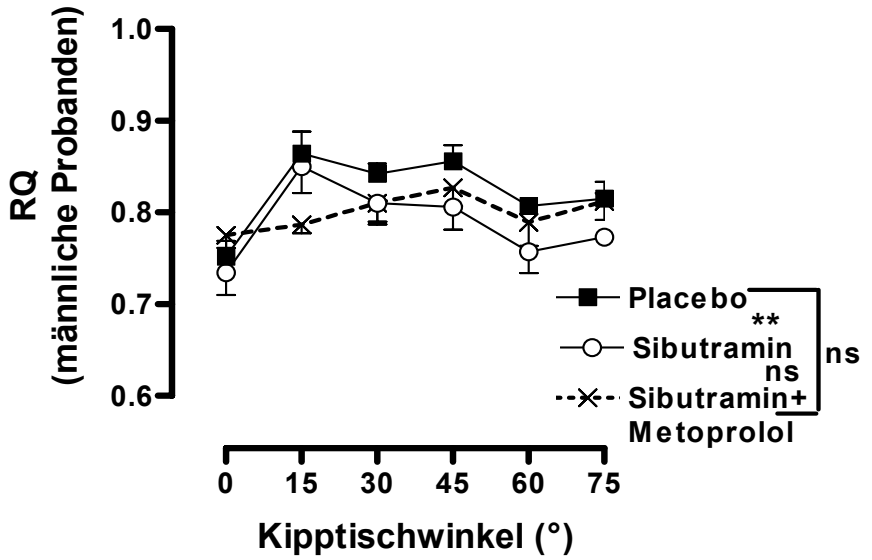


Abb. 18: Oben: Energieverbrauch bei männlichen Probanden während der Kipptischuntersuchung. Mit pharmakologischer Hemmung des Noradrenalin- und Serotonin-Transporters stieg der Energieverbrauch stärker an.
Unten: Respiratorischer Quotient bei männlichen Probanden während der Kipptischuntersuchung. Unter Sibutramin wurden zur Energiegewinnung verstärkt Lipide oxidiert. *=p<0.05, **=p<0.01, ns=nicht signifikant.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Charakterisierung des kardiovaskulären Profils von Sibutramin

In der vorliegenden Arbeit wurde die akute Wirkung des Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers Sibutramin auf autonome kardiovaskuläre Regulationswege und den Energiestoffwechsel untersucht. Dafür führten wir eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-Over Studie an 11 gesunden, normotensiven Probanden durch. Darüber hinaus untersuchten wir die Hypothese, dass Beta1-Adrenorezeptor Blockade mit Metoprolol die Wirkung von Sibutramin auf die Kreislaufregulation und den Energiestoffwechsel aufheben kann. Hintergrund sind Arbeiten an Patienten mit funktionellen Mutationen des Noradrenalin-Transporters, ([74]) sowie mit selektiver pharmakologischer NET-Blockade.([29]) In diesen Untersuchungen wurden Veränderungen vegetativer kardiovaskulärer Regulationsmechanismen aufgezeigt, die durch die Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme hervorgerufen wurden.

Die vorliegende Arbeit ist die erste, die die Wirkung von Sibutramin auf die autonome kardiovaskuläre Regulation beim Übergang vom Liegen zum Stehen und mittels autonomer Funktionstests untersucht. In vorangegangenen Untersuchungen wurden Herzfrequenz und Blutdruck einzig im Liegen oder Sitzen gemessen. Im Mittel zeigten sich Blutdruckanstiege von 1-3mmHg und Herzfrequenzanstiege von 3-7 Schläge/min bei chronischer Einnahme von Sibutramin.([15-17;35;75]) In unserer Arbeit kam es unter Sibutramin im Liegen zu einer Erhöhung der Herzfrequenz um 4 Schläge/min und des Blutdrucks um 7mmHg. Damit fiel die Erhöhung des Blutdrucks in der vorliegenden Arbeit kräftiger aus als in den vorbeschriebenen Studien. Eine Erklärung dafür könnte die kurzfristige Einnahme von Sibutramin sein. Adaptive Vorgänge, wie eine Änderung der Rezeptorzahl oder -empfindlichkeit,([76]) oder kompensatorische Anpassungen wie die Reduktion des Plasmavolumens, könnten bei chronischer Einnahme die Blutdruck-Wirkung abschwächen.

Die Effekte kurzfristiger selektiver pharmakologischer Hemmung des Noradrenalin-Transporters mit Reboxetin wurden in einer der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung charakterisiert. Die Herzfrequenz stieg unter Reboxetin im Liegen um 6 Schläge/min und der systolische Blutdruck um 6mmHg. Im Stehen

stiegen die Herzfrequenz um 35 Schläge/min und der systolische Blutdruck um 2mmHg. Die kardiovaskulären Veränderungen unter selektiver Noradrenalin-Transporter-Hemmung (Reboxetin) und kombinierter Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung (Sibutramin) weisen also in die gleiche Richtung. Es liegt deshalb nahe, dass die Wirkung von Sibutramin hauptsächlich durch NET- und nicht SERT-Hemmung hervorgerufen wird.([77]) Man muss allerdings anmerken, dass Reboxetin NET mit größerer Potenz hemmt als Sibutramin (Dissoziationskonstante für NET: Reboxetin 8nmol/l, Sibutramin: Metabolit eins: 20nmol/l, Metabolit zwei: 15nmol/l).

Der Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg in Ruhe werden unter Sibutramin am ehesten durch die periphere Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme ausgelöst. 80 – 90% des in den synaptischen Spalt abgegebenen Noradrenalins werden durch den Noradrenalin-Transporter wieder in das präsynaptische Axon aufgenommen. Dadurch wird Noradrenalin funktionell inaktiviert.([19]) Verabreicht man Noradrenalin-Transporter-Hemmer peripher an isolierte Organe oder intraarteriell in kleinsten Dosierungen, kommt es zu einem vermehrten Übertritt von Noradrenalin aus der Synapse in das venöse Abflusssystem (Spillover).([78]) Es muss sich also mehr Noradrenalin im synaptischen Spalt befinden. Da dieses funktionell aktiv bleibt, kann es über adrenerge Rezeptoren eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks auslösen.
Im Gegensatz dazu war die venöse Noradrenalin-Konzentration unter Sibutramin in der vorliegenden Arbeit erniedrigt. Dieser Widerspruch ist schwierig zu erklären. Eine Möglichkeit ist, dass verschiedene Körperregionen unterschiedlich stark zum venösen Spillover beitragen, insbesondere, weil sich das sympathische Nervensystem nicht wie eine homogene Einheit verhält. Es ist vielmehr in der Lage, regionale Aktivitätsabstufungen vorzunehmen.([19]) Eine an einer Stelle entnommene Noradrenalin-Konzentration kann sich aus der Summe lokal verschiedener Konzentrationen zusammensetzen. Es erscheint möglich, dass die Noradrenalin-Transporter-Hemmung eine Abnahme der sympathischen Nervenaktivität im zentralen Nervensystem bewirkt.([30;33;34]) Diese könnte der Erhöhung der peripheren Sympathikusaktivität entgegenstehen.

Während der Kipptischuntersuchung kam es zu stärker ausgeprägten

hämodynamischen Änderungen als im Liegen. Die Herzfrequenz stieg mit Sibutramin um 12 Schläge/min, der systolische Blutdruck um 8mmHg im Vergleich zu Placebo. Bei orthostatischer Belastung, also einer aufsteigenden Lageänderung der Körperlängsachse im Erdschwerefeld, werden bis zu einem Liter Blut durch venöses Pooling in dehnbare Kapazitätsgefäße, insbesondere der unteren Extremitäten und des Splanchnikusgebiets, verschoben.([58]) Ohne eine wirkungsvolle Adaptation des Blutdrucks an diese Situation wäre der für das ZNS notwendige arterielle Perfusionsdruck schnell unterschritten. Aus diesem Grund können posturale Blutdruckänderungen von Barorezeptoren bemerkt, und an das ZNS übermittelt werden. Es folgt eine gegenregulatorische Modulation der parasympathischen und sympathischen Aktivität zum Herz, den Gefäßen und der Nebennierenrinde.([58])

Der überdurchschnittlich starke Anstieg der Herzfrequenz mit Sibutramin bei orthostatischer Belastung könnte durch die außergewöhnlichen anatomischen Verhältnisse der adrenergen kardialen Synapsen entstehen. Im Herz scheint der Durchmesser der synaptischen Spalte geringer zu sein, als in anderen Organen.([79]) Auf diese Weise verlieren extraneuronale Einflussgrößen an Bedeutung, die zur Inaktivierung von Noradrenalin beitragen, wie z.B. die Blutflussgeschwindigkeit. Das Herz muss Noradrenalin also stärker als andere Organe durch die Wiederaufnahme inaktivieren.([33;79]) Die Hemmung der Wiederaufnahme könnte deshalb zu besonders ausgeprägten Wirkungen am Herzen führen.

Weiterhin könnte der kräftige Herzfrequenzanstieg auch durch den Baroreflex vermittelt worden sein. Der totale periphere Widerstand steigt nämlich unter Sibutramin während der Kipptischuntersuchung weniger an als unter Placebo. Dagegen nimmt das Herzzeitvolumen unter Sibutramin stärker zu als unter Placebo. Man kann anhand der vorliegenden Ergebnisse keine sicheren Aussagen darüber treffen, ob die Verringerung des Anstiegs des peripheren Widerstands während der Kipptischuntersuchung tatsächlich ausgeprägt genug ist, um den Baroreflex zu aktivieren. Es erscheint insofern unwahrscheinlich, als der Blutdruck während der Kipptischuntersuchung um 8mmHg systolisch und 6mmHg diastolisch unter Sibutramin ansteigt.

Umgekehrt stellen sich aber folgende Fragen:

— Führt der erhöhte Blutdruck Baroreflex-vermittelt zu einer Abnahme des peripheren Gefäßtonus?

— Gibt es einen vom Baroreflex unabhängigen Mechanismus, der den totalen peripheren Widerstand mit Sibutramin senkt?

Wäre der geringere Anstieg des totalen peripheren Widerstands durch den Baroreflex vermittelt worden, müsste diese Wirkung durch Senkung des Blutdrucks reversibel sein. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die Blutdrucksenkung mittels Nitroprussidnatrium führt unter selektiver NET-Hemmung nicht zu einer Zunahme der neurographisch gemessenen sympathischen Muskelnervenaktivität.([30])
Es müssen also weitere Mechanismen vorliegen, durch die sich der reduzierte Anstieg der peripheren Vasokonstriktion erklären lässt. Einige unserer Befunde sprechen dafür, dass es sich dabei um zentral-nervöse Vorgänge handeln könnte:

Der Blutdruckanstieg beim Hand-Grip und Cold-Pressor Test wurde durch Sibutramin reduziert. Der Blutdruckanstieg wird hauptsächlich durch eine zentral-sympathisch vermittelte Erhöhung des Kontraktionsgrades peripherer Gefäße ausgelöst.([58])
Ähnliche, und sogar stärker ausgeprägte Ergebnisse zeigten sich bei Untersuchungen mit dem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Reboxetin.([29]) Auch Reboxetin erniedrigt den Blutdruckanstieg beim Hand-Grip und Cold-Pressor Test.
Beim Valsalva-Manöver fiel der Blutdruck in Phase II unter Sibutramin stärker ab als mit Placebo. Der Blutdruckabfall in Phase II des Valsalva-Manövers entsteht anfangs durch den behinderten venösen Rückfluss zum Herz, und wird durch eine reflektorische, zentral-sympathisch vermittelte Zunahme der Herzfrequenz und des totalen peripheren Widerstands begrenzt.([58;80]) Diese Befunde deuten an, dass NET- und SERT-Hemmung zu einer zentralen Abnahme der sympathischen Aktivität führt. Allerdings könnten auch periphere, präsynaptische inhibitorische Mechanismen eine Rolle spielen.([81])

Folgende Ergebnisse legen es nahe, dass zumindest ein Teil der hemmenden Mechanismen durch das zentrale Nervensystem vermittelt wird:
Sibutramin reduziert die niedrigfrequenten spontanen Blutdruckschwankungen (lf_SBD), die durch rhythmische Kontraktionen der peripheren Gefäßmuskulatur entstehen. Diese Blutdruckänderungen werden durch die Oszillationen der zentralen sympathischen Nervenaktivität erklärt.([68;82]) Somit scheint Sibutramin die zentrale sympathische Nervenaktivität zu den Blutgefäßen zu reduzieren. Diese Hypothese wird durch den Befund untermauert, dass es während der Kipptischuntersuchung unter Sibutramin zu einer geringeren Zunahme des peripheren Widerstands kommt.
In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen nimmt die direkt neurographisch bestimmte Muskelnervenaktivität sympathischer Fasern unter selektiver und unselektiver NET-Hemmung deutlich ab.([30])[73])
In Tieruntersuchungen an Kaninchen wurde ein unselektiver NET-Hemmer lokal in das zentrale Nervensystem infundiert. Es resultierte eine Abnahme der mittels Mikroneurographie abgeleiteten renalen sympathischen Nervenaktivität und der Noradrenalinkonzentration im Plasma.([33;34]) Demzufolge führt die unselektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung zu einer Reduktion der sympathischen Aktivität durch das zentrale Nervensystem. Dazu passend reduzierte Sibutramin in der vorliegenden Untersuchung die venöse Noradrenalin-Konzentration im Liegen.
In weiteren Tieruntersuchungen an Kaninchen führt die schrittweise intracisternale Infusion von Desipramin, einem unselektiven NET-Hemmer, und dem Alpha2-Adrenorezeptor-Antagonisten Yohimbin zu einer signifikant überadditiven Zunahme des peripheren Noradrenalin-Spillover im Vergleich zu Yohimbin alleine.([34]) Diese Beobachtung spricht dafür, dass die Abnahme der zentralen sympathischen Nervenaktivität unter unselektiver NET-Hemmung durch zentrale, adrenerge Alpha2-Rezeptoren vermittelt wird.

Insgesamt löst NET- und SERT-Hemmung eine komplexe Interaktion von peripher- und zentral-nervösen Wirkungen aus. Aktivierende, sich in peripheren Synapsen abspielende Vorgänge stehen zentralen, hemmenden Mechanismen gegenüber. Diese könnten „Clonidin-ähnlich“ durch adrenerge Alpha2-Rezeptoren im ZNS vermittelt werden, aber auch durch präsynaptische oder präganglionäre Alpha2-Rezeptoren.([34;81])

Durch NET- und SERT-Hemmung wurde der Blutdruckanstieg durch sympathische Reflextests reduziert, wohingegen der arterielle Blutdruck unter Sibutramin in Ruhe erhöht war. Dies deutet an, dass die zentral hemmenden Wirkungen der Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung ein gewisses Niveau an sympathischer Aktivität benötigen, um klinisch in Erscheinung zu treten.

Abschließend könnte auch eine verminderte Endorganempfindlichkeit eine verminderte Sympathikusreagibilität vortäuschen. Dagegen spricht allerdings der Befund, dass unter selektiver pharmakologischer NET-Hemmung die Sensitivität für adrenerge pharmakologische Stimuli gesteigert ist.([29]) So steigt unter selektiver NET-Hemmung die Herzfrequenz bei der Gabe von Isoproterenol, einem adrenergen Beta1- und Beta2-Rezeptor-Agonisten, stärker an, als unter Placebo. Ebenso steigt der Blutdruck unter gleichzeitiger selektiver NET-Hemmung und Phenylephrin, einem adrenergen Alpha1-Rezeptor-Agonisten, stärker an, als unter Placebo.([29])

5.1.2 Indirekte Kalorimetrie

Wir untersuchten die Wirkung von akuter NET- und SERT-Hemmung auf den Nüchtern-Ruheenergieumsatz, den Energieverbrauch während eines Kipptischversuchs und die Zusammensetzung der Oxidationssubstrate. Außerdem untersuchten wir den Effekt von kombinierter NET- und SERT-Hemmung und Blockade adrenerger Beta1-Rezeptoren.

Sibutramin änderte im Vergleich zu Placebo nicht den Nüchtern-Ruheenergieumsatz, den Energieverbrauch während des Kipptischversuchs und die Zusammensetzung der oxidierten Substrate. Nach Geschlechtern unterteilt stieg bei den männlichen Probanden der Energieverbrauch während der Kipptischuntersuchung an. Dieser Anstieg wurde durch eine verstärkte Lipidoxidation gespeist. Die Kombination von Metoprolol und Sibutramin machte diese Wirkung rückgängig.

In vorangegangenen Untersuchungen steigerte Sibutramin bei Tieren den Nüchtern-Ruheenergieumsatz durch Stimulation der Thermogenese im braunen Fettgewebe.([10;11]) Thermogenese bezeichnet die Fähigkeit des braunen Fettgewebes, energetische Substrate durch Entkopplung der mitochondrialen oxidativen Posphorylierung vollständig in Wärme umzusetzen und wird durch das sympathische Nervensystem vermittelt.([20]) Dennoch ist die Bedeutung der Thermogenese für den menschlichen Energiehaushalt bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Klar ist, dass ein erwachsener Mensch sehr wenig braunes Fettgewebe aufweist.([83])

In Untersuchungen an Menschen kam es durch kurzzeitige Einnahme von Sibutramin bei Männern, aber nicht Frauen, zu einer dezenten Erhöhung des Nüchtern-Ruheenergieumsatzes.([12-14]) Es muss allerdings angemerkt werden, dass nur übergewichtige Frauen untersucht wurden, im Gegensatz zu normalgewichtigen Männern. Bei adipösen Patienten ist durch verschiedene Mechanismen die Aktivität des sympathischen Nervensystems erhöht.([37;84]) Möglicherweise bewirkt Sibutramin bei Patienten mit erhöhter Sympathikusaktivität eine zentral-nervöse, sympathische Hemmung, so dass es nicht zu einer Steigerung des Energieverbrauchs kommt.

Chronische Einnahme von Sibutramin reduziert dagegen bei männlichen und weiblichen adipösen Probanden nach Gewichtsreduktion die Abnahme des Energieverbrauchs, die durch Gewichtsreduktion ausgelöst wird.([1;85]) Eine Ursache dafür könnte eine Zunahme der Tagesaktivität bei Patienten mit Sibutramin sein.([86])

In unserer Untersuchung kam es unter akuter Sibutramin-Einnahme nur bei den männlichen Probanden und während des Kipptischversuchs zu einer Erhöhung des Energieverbrauchs mit Sibutramin. Vorangegangene Arbeiten deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Energieverbrauchs unter Sibutramin und der Erhöhung der Herzfrequenz hin.([12]) Durch den Kipptischversuch wurde eine besonders starke Zunahme der Herzfrequenz ausgelöst. Alle männlichen Probanden wiesen während des Kipptischversuchs mit Sibutramin eine höhere Herzfrequenz auf als mit Placebo. Bei einer von vier weiblichen Probandinnen stiegen die Herzfrequenz und der Energieverbrauch mit Sibutramin nicht an.

Passend dazu wurde durch die Senkung der Herzfrequenz mittels adrenerger Rezeptorenblockade die Zunahme des Energieverbrauchs während des Kipptischversuchs aufgehoben. Allerdings blockiert Metoprolol selbst sympathisch vermittelte Wirkungen auf den Stoffwechsel.

5.2 Einfluss der Beta-Adrenorezeptor Blockade

Wir untersuchten in dieser kontrollierten, randomisierten Studie, die Hypothese, dass die Blockade adrenerger Beta1-Rezeptoren die akuten kardiovaskulären Wirkungen von Sibutramin aufheben kann. Wir konnten beobachten, dass sich die durch Sibutramin ausgelöste Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck sowohl im Liegen als auch im Stehen mit 200mg Metoprolol aufheben lässt. Dies ist am ehesten der direkten Wirkung des Beta-Rezeptoren-Blockers zuzuschreiben. Weiterhin blieben tendenziell die Minderung des Blutdruckanstieges bei sympathischer Stimulation, und die Senkung der niedrigfrequenten spontanen Blutdruckschwankungen erhalten. Auch dies wird teilweise durch Metoprolol direkt bewirkt.

In einer vorangegangenen Untersuchung sind Herzfrequenz und Blutdruck im Liegen und Stehen während der simultanen Einnahme von Sibutramin und adrenergen Beta-Rezeptor-Blockern bestimmt worden.([87]) Adipöse Patienten mit arterieller Hypertonie und mit unterschiedlichen adrenergen Beta-Blockern (vorwiegend Atenolol, einem relativ selektiven Beta1-Adrenorezeptor-Blocker) wurden zu einer Co-Medikation mit Sibutramin oder Placebo randomisiert. Nach einer Woche fand sich kein Unterschied in Blutdruck und Herzfrequenz im Liegen oder Stehen zwischen den Vergleichgruppen. Da in dieser Arbeit keine medikationsfreie Patientengruppe untersucht wurde, und teilweise zur Blutdruckkontrolle zusätzlich Hydrochlorothiazide verabreicht wurden, kann man sie nur unzureichend mit der vorliegenden Studie vergleichen.

Metoprolol schwächte in unserer Untersuchung die Erniedrigung der venösen Noradrenalin-Plasmakonzentration in Ruhe durch Sibutramin ab. Dies könnte auf die verminderte Plasma-Clearance von Noradrenalin unter Beta-Adrenorezeptor Blockade zurückzuführen sein.([88]) Die Noradrenalin-Plasma-Clearance wird bestimmt durch die neuronale und extraneuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin, die durch Sibutramin gehemmt wurde, die Metabolisierung von Noradrenalin und durch das Herzzeitvolumen.([19]) Weiterhin könnte Metoprolol auch Baroreflex-vermittelt zu einer Sympathikusaktivierung führen.([89])

Die Zunahme des Energieverbrauchs bei den männlichen Probanden während des Kipptischversuchs wurde durch die Kombination von Metoprolol und Sibutramin aufgehoben. Es muss berücksichtigt werden, dass Metoprolol selbst sympathisch vermittelte Wirkungen auf den Stoffwechsel hemmt. Allerdings könnte auch die negativ

chronotrope Wirkung der Beta1-Adrenorezeptor Blockade zur Abnahme des Energieverbrauchs beitragen.

5.2.1 Klinische Implikationen

Da Sibutramin einen zentral-nervös hemmenden Effekt auf das sympathische Nervensystem haben könnte, der über Alpha2-Adrenorezeptoren vermittelt wird, sollte die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten vermieden werden, die an diesen Rezeptoren wirken. Adrenerge Alpha2-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. Yohimbin, sind in einigen Ländern, wie den USA, als diätetische Hilfsmittel frei verkäuflich.([90]) Dies muss den Patienten mitgeteilt werden. Eine zentral-nervöse Hemmung der sympathischen Aktivität scheint zumindest teilweise dem peripher hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks entgegen zu wirken.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für arteriosklerotische Folgekrankheiten wie z.B. koronarer Herzerkrankung, Apoplex oder peripherer arterielle Verschlusskrankheit, aber auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz, sollte eine besonders exakte Evaluation der Wirkungen von Sibutramin erfolgen. Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass ausgeprägte kardiovaskuläre Veränderungen durch Sibutramin erst im Stehen nachweisbar sind. Herzfrequenz und Blutdruck sollten deshalb im Liegen und Stehen gemessen werden.

Die Gabe eines Beta1-Adrenorezeptor-Blockers kann unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Sibutramin reduzieren. Die Befürchtung, dass durch Beta-Adrenorezeptor Blockade der gewichtsreduzierende Effekt der NET- und SERT-Hemmung verloren geht, trifft nicht vollständig zu.([87]) Da Beta-Blocker selbst zu einer Gewichtszunahme von 1-2 Kg führen,([91]) und, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, die Zunahme des Energieverbrauchs mit Metoprolol reduziert wird, löst die trotzdem stattfindende Gewichtsreduktion wahrscheinlich die Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung aus. Die SERT-Hemmung wird für die Appetit-hemmende Wirkung von Sibutramin verantwortlich gemacht.([10-14])

5.3 Diskussion der Methoden

5.3.1 Studienprotokoll

Bei der vorliegenden Studie untersuchten wir die akuten kardiovaskulären und metabolischen Effekte von Sibutramin. Bei einem Dosierungsintervall von ungefähr einer Halbwertszeit wird eine stabile Konzentration von Sibutramin erst nach ungefähr vier Tagen erreicht. Trotzdem war die für unsere Untersuchungen gewählte Dosierung ausreichend, um teilweise erhebliche hämodynamische Wirkungen im Liegen und Stehen hervorzurufen. Aussagen über hämodynamische Effekte einer länger dauernden Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung können aus der vorliegenden Arbeit nicht getroffen werden. Adaptive Vorgänge, wie eine Änderung der Rezeptorzahl oder -empfindlichkeit([76]) oder kompensatorische Anpassungen wie die Reduktion des Plasmavolumens könnten die Wirkungen abschwächen oder ganz aufheben.

Das autonome Nervensystem wird durch verschiedene Einflüsse, wie das Alter, Rauchen, Gewicht, Stress, und den Sexualhormonstatus moduliert.([38;92;93]) Um interindividuelle Unterschiede zu umgehen, führten wir die Studie in einem Cross-Over Design durch. Es ist so im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe möglich, die Reaktion eines Individuums auf verschiedene Interventionen zu vergleichen.

Aus zeitlichen und finanziellen Gründen wurden unsere Probanden ambulant untersucht. Um die zuverlässige Einnahme der Studienmedikation zu überprüfen, verwendeten wir als groben Marker die DHPG-Konzentration im Plasma. DHPG war an den Studientagen mit Sibutramin bei allen Probanden erniedrigt. Die letzte Medikamenteneinnahme vor den Untersuchungen erfolgte jeweils in unserer Einrichtung.

5.3.2 Blutdruckmessung

Die brachiale Blutdruckmessung erfolgte mit einem automatischen oszillometrischen Monitor (DINAMAP), der im Vergleich zu intraarterieller Blutdruckmessung den systolischen Blutdruck leicht unterschätzt und den diastolischen leicht überschätzt, bei gleichem mittleren Blutdruck.([94]) Da geringe Blutdruckunterschiede zwischen linkem

und rechtem Arm vorkommen, erfolgten die Messungen jeweils an demselben Arm eines Probanden. Durch die automatisierte Blutdruckmessung konnten wir untersucherabhängige Differenzen in der Messung ausschließen.
Schnelle Blutdruckänderungen registrierte der photoplethysmographische Monitor Finapres mittels einer Fingermanschette. Damit kann für jeden Herzschlag der Blutdruck bestimmt werden.([95]) Die Absolutwerte dieser Methode hängen jedoch u.a. von der relativen Lage der Messmanschette zur Herzhöhe ab und werden durch den Konstriktionsgrad der Gefäße im Bereich des Sensors beeinflusst.([96]) Blutdruckänderungen erfasst der Monitor dagegen verlässlich.([97]) In der vorliegenden Arbeit wurden die Absolutwerte des Fingerblutdrucks nur dort verwendet, wo wegen schneller Änderungen eine konventionelle Messung unmöglich war (Valsalva-Manöver, akute Blutdruckreaktionen während der Kipptischuntersuchung). Ferner wurde die Fingerblutdruckmanschette jeweils an demselben Finger eines Probanden in jeweils derselben Größe angelegt. Die optimale Manschettengröße (klein, mittel, groß) wurde vor jeder Untersuchung durch einen Vergleich des Finger- zum oszillometrisch gemessenen Blutdrucks ermittelt.

5.3.3 Bestimmung der venösen Katecholamin-Konzentration

Das sympathische Nervensystem reagiert nicht als homogenes System. Es treten vielmehr unterschiedliche sympathische Aktivitätszustände an verschiedenen Organen auf.([98;99]) Eine „gesamte sympathische Körperaktivität“ ist deshalb nicht messbar. Venöse Noradrenalin-Plasmakonzentrationen korrelieren aber gut mit der direkt neurographisch gemessenen sympathischen Muskelnervenaktivität,([100;101]) wenn verschiedene Einschränkungen beachtet werden:
Der durch die Punktion einer Vene ausgelöste Schmerz bei einer Blutentnahme führt zu einer regionalen Erhöhung der Noradrenalinkonzentration.([102]) Aus diesem Grund platzierten wir einen venösen Verweilkatheter in eine große Vene der Vossa cubitalis. Die Blutentnahme erfolgte dann mindestens eine halbe Stunde später ohne venöse Stauung. Verschiedene Substanzen, die in Nahrungsmitteln enthalten sind, wie Koffein, aber auch Nikotin haben einen Einfluss auf den Katecholaminmetabolismus.([103]) Deshalb verpflichteten sich die Probanden dazu, jeweils zwei Tage vor jeder Untersuchung auf Kaffee, schwarzen Tee, Schokolade, Alkohol und das Rauchen zu verzichten.

5.3.4 Thorakale Impedanzkardiographie

Die Impedanzkardiographie ist die einfachste nichtinvasive Methode zur Bestimmung des kardialen Schlagvolumens. Sie wurde mit einer Korrelationen von r = 0.75 - r = 0.86 gegen das Goldstandardverfahren, die Thermodilution validiert([104;105]) Die Absolutwerte der Schlagvolumina sind dabei weit weniger verlässlich, als die Änderungen der Schlagvolumina während einer Untersuchung.([54;104-106]) Die Möglichkeit der kontinuierlichen Messung und die geringe Belastung für den Untersuchten gaben den Ausschlag, in der vorliegenden Arbeit ein impedanzkardiographisches Verfahren zur Messung hämodynamischer Parameter zu verwenden. Die zur Messung benötigten Klebeelektroden wurden jeweils an identischen Punkten der oberen (Fossa supraclavikularis am Übergang zum Hals) und unteren Thoraxapertur (Medioaxillarlinie in Höhe des Processus xiphoideus) befestigt.

5.3.5 Kipptischversuch

Ein häufiger Kritikpunkt an Studien mit Kipptischuntersuchungen ist, dass die mehrfache Durchführung eines Kipptischversuchs bei ein und demselben Probanden durch das sogenannte „Kipptischtraining“ einen Einfluss auf das Ergebnis der Untersuchung hat. Bei Patienten mit neurokardiogenen Synkopen führt das körperliche Konditionieren durch orthostatische Belastungstests mit dem Kipptisch z.B. zu einer längeren Dauer bis zum Auftreten von Synkopen.([107]) Um den Einfluss des Kipptischtrainings möglichst gering zu halten, führten wir die vorliegende Untersuchung in einem randomisierten Cross-Over Design durch.

5.3.6 Indirekte Kalorimetrie

Eine indirekt kalorimetrische Messung mit einem halboffenen System ist momentan die einfachste Methode, Informationen über den Metabolismus von Lebewesen zu gewinnen. Der Energieverbrauch und der RQ können mit einem halboffenen System verlässlich bestimmt werden, solange sich die untersuchte Person in einem energetischen Gleichgewichtszustand („steady state“) befindet.([72;108]) Gegen eine indirekte kalorimetrische Messung in einer Stoffwechselkammer oder eine direkte kalorimetrische Messung in einer thermischen Kammer, gab vor allem die sicherere Durchführung des Kipptischversuchs außerhalb eines geschlossenen Raumes den

Ausschlag, ein mobiles System zu verwenden. Die Messung des Energieverbrauchs mittels doppelt-markierten Wassers gilt als verlässlichste Methode für längerfristige metabolische Messungen.([108])

Bei der indirekt kalorimetrischen Messung werden die aufgenommene Sauerstoffmenge und die abgegebene Kohlendioxidmenge direkt zur Berechnung des Energieverbrauchs herangezogen. Damit Außenluft nur entlang eines Konzentrationsanalysators in die Haube eines halboffenen Systems einströmen kann, wird die Haube mit einer Plastikfolie gegenüber der Unterlage abgedichtet. Es ist allerdings nicht vollständig auszuschließen, dass Außenluft auch durch kleine Lecks unter die Haube dringt.

5.3.7 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität

Hochfrequente Indices der Herzfrequenzvariabilität (hf-rri), die im Bereich der Atmung liegen, werden mit Einschränkungen als parasympathisch vermittelt angesehen.([109]) Sie wurden gegen das Goldstandardverfahren der Evaluation vagaler kardialer Stimulation, cholinerger-muskarinerger Rezeptor-Blockade mit anschließender Beta-Adrenorezeptor Blockade, validiert.([109])

Da die niedrigfrequenten Schwankungen der Herzfrequenz sowohl sympathischer als auch parasympathischer Steuerung unterliegen,([110]) wurde der Quotient von lf/hf_rri als sympathovagale Balance postuliert. Zugrunde liegt innerhalb verschiedener Einschränkungen([111]) die Annahme, dass ein reziprokes Verhältnis zwischen kardialer sympathischer und parasympathischer Aktivität besteht.([71;111])
Niedrigfrequente Oszillationen des Blutdrucks (lf_SBD, „Mayer Wellen“, Frequenz: 0,1 Hz) entstehen u.a. durch Modulation der sympathischen Nervenaktivität an der glatten Gefäßmuskulatur.([68;82;110]) Allerdings scheinen auch andere Mechanismen, wie z.B. der Baroreflex, lf_SBD zu beeinflussen.([110]) Infolgedessen wurde in der vorliegenden Arbeit darauf geachtet, dass sich die Probanden sowohl im Liegen als auch im Stehen in Ruhe befanden. Trotzdem ist ein Einfluss externer Blutdruckstimuli nicht vollständig auszuschließen.

6 Schlussfolgerung

Wir kommen zu dem Ergebnis, das die kardiovaskulären und metabolischen Wirkungen des Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers Sibutramin durch eine komplexe Interaktion von peripheren und zentral-nervösen Effekten zustande kommen. Bei jungen, gesunden Probanden mit niedriger sympathischer Nervenaktivität könnte die periphere Wirkung von Sibutramin überwiegen. Der Blutdruck und der Energieverbrauch steigen an. Dagegen tritt bei akuter Aktivierung des sympathischen Nervensystems ein zentral-nervös vermittelter, hemmender Effekt auf: Der Blutdruckanstieg durch sympathische Stimulation mittels autonomer Reflextests wird gedämpft. Wenn die sympathische Aktivität auch in Ruhe erhöht ist, wie bei vielen adipösen, hypertensiven Patienten,([37;38]) könnte diese „Clonidin-artige" Wirkung überwiegen. Diese Hypothese muss formal weiter untersucht werden.

7 Ausblick

Die vorliegende Untersuchung weist auf eine zentral-hemmende Wirkung von Sibutramin hin. Es wäre sinnvoll, diesen Effekt mit anderen Methoden, wie z.B. der direkt neurographischen Messung der sympathischen Muskelnervenaktivität zu überprüfen. Die metabolischen Ergebnisse könnten durch Mikrodialyse-Untersuchungen präzisiert werden.

Es bedarf außerdem einer genaueren Charakterisierung der kardiovaskulären Wirkungen der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung.

Sollten folgende Studien weitere Hinweise auf eine Dämpfung sympathischer Aktivität durch Sibutramin erbringen, könnte Sibutramin bei übergewichtigen, hypertensiven Patienten möglicherweise zur kombinierten Blutdrucksenkung und Gewichtsreduktion angewendet werden. Insgesamt könnten damit neue, und teilweise paradoxe Wege in der Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Adipositas beschritten werden.

8 Referenzliste

1. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med*. 1997;337:396-407.

2. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ et al. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:39-47.

3. Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev*. 1998;56:106-114.

4. Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am*. 2000;84:441-61, vii.

5. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med*. 2002;346:591-602.

6. Heal DJ, Aspley S, Prow MR et al. Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22 Suppl 1S18-28; discussion S29:-28.

7. Luscombe GP, Slater NA, Lyons MB et al. Effect on radiolabelled-monoamine uptake in vitro of plasma taken from healthy volunteers administered the antidepressant sibutramine HCl. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100:345-349.

8. Cheetham SC, Viggers JA, Slater NA et al. [3H]paroxetine binding in rat frontal cortex strongly correlates with [3H]5-HT uptake: effect of administration of various antidepressant treatments. *Neuropharmacology*. 1993;32:737-743.

9. Cheetham SC, Viggers JA, Butler SA et al. [3H]nisoxetine--a radioligand for noradrenaline reuptake sites: correlation with inhibition of [3H]noradrenaline uptake and effect of DSP-4 lesioning and antidepressant treatments. *Neuropharmacology*. 1996;35:63-70.

10. Connoley IP, Liu YL, Frost I et al. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol*. 1999;126:1487-1495.

11. Casado A, Rodriguez VM, Portillo MP et al. Sibutramine decreases body weight gain and increases energy expenditure in obese Zucker rats without changes in NPY and orexins. *Nutr Neurosci*. 2003;6:103-111.

12. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ et al. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1180-1186.

13. Walsh KM, Leen E, Lean ME. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:1009-1015.

14. Starling RD, Liu X, Sullivan DH. Influence of sibutramine on energy expenditure in African American women. *Obes Res*. 2001;9:251-256.

15. James WP, Astrup A, Finer N et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet*. 2000;356:2119-2125.

16. Bray GA, Ryan DH, Gordon D et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res*. 1996;4:263-270.

17. Cuellar GE, Ruiz AM, Monsalve MC et al. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg; a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. *Obes Res*. 2000;8:71-82.

18. Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev*. 1996;48:113-178.

19. Esler M, Jennings G, Lambert G et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev*. 1990;70:963-985.

20. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY et al. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science*. 2002;297:843-845.

21. Ordway GA, Stockmeier CA, Cason GW et al. Pharmacology and distribution of norepinephrine transporters in the human locus coeruleus and raphe nuclei. *J Neurosci*. 1997;17:1710-1719.

22. Olivier B, Soudijn W, van W, I. Serotonin, dopamine and norepinephrine transporters in the central nervous system and their inhibitors. *Prog Drug Res 2000 ;54 :59 -119*. 2000;54:59-119.

23. Risch SC, Nemeroff CB. Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *J Clin Psychiatry*. 1992;53 Suppl:3-7.

24. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999;38:1083-1152.

25. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:2542-2546.

26. Takata TS, Wasmund SL, Smith ML et al. Serotonin reuptake inhibitor (Paxil) does not prevent the vasovagal reaction associated with carotid sinus massage and/or lower body negative pressure in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106:1500-1504.

27. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288:701-709.

28. Andrews C, Pinner G. Postural hypotension induced by paroxetine. *BMJ*. 1998;316:595.

29. Schroeder C, Tank J, Boschmann M et al. Selective norepinephrine reuptake inhibition as a human model of orthostatic intolerance. *Circulation*. 2002;105:347-353.

30. Tank J, Schroeder C, Diedrich A et al. Selective impairment in sympathetic vasomotor control with norepinephrine transporter inhibition. *Circulation*. 2003;107:2949-2954.

31. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature*. 1991;350:350-354.

32. Ross RJ, Zavadil AP, III, Calil HM et al. Effects of desmethylimipramine on plasma norepinephrine, pulse, and blood pressure. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;33:429-437.

33. Esler MD, Wallin G, Dorward PK et al. Effects of desipramine on sympathetic nerve firing and norepinephrine spillover to plasma in humans. *Am J Physiol*. 1991;260:R817-R823.

34. Eisenhofer G, Saigusa T, Esler MD et al. Central sympathoinhibition and peripheral neuronal uptake blockade after desipramine in rabbits. *Am J Physiol*. 1991;260:R824-R832.

35. Kim SH, Lee YM, Jee SH et al. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res*. 2003;11:1116-1123.

36. Hirsch J, Mackintosh RM, Aronne LJ. The effects of drugs used to treat obesity on the autonomic nervous system. *Obes Res*. 2000;8:227-233.

37. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995;25:560-563.

38. Mark AL, Correia M, Morgan DA et al. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension*. 1999;33:537-541.

39. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:1125-1133.

40. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med*. 2001;79:21-29.

41. Gundlah C, Martin KF, Heal DJ et al. In vivo criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283:581-591.

42. Buckett WR, Thomas PC, Luscombe GP. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988;12:575-584.

43. Cheetham SC, Kettle CJ, Martin KF et al. D1 receptor binding in rat striatum: modification by various D1 and D2 antagonists, but not by sibutramine hydrochloride, antidepressants or treatments which enhance central dopaminergic function. *J Neural Transm Gen Sect*. 1995;102:35-46.

44. Glick SD, Haskew RE, Maisonneuve IM et al. Enantioselective behavioral effects of sibutramine metabolites. *Eur J Pharmacol*. 2000;397:93-102.

45. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother*. 1999;33:968-978.

46. Hind ID, Mangham JE, Ghani SP et al. Sibutramine pharmacokinetics in young and elderly healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;54:847-849.

47. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101:558-569.

48. Otton SV, Crewe HK, Lennard MS et al. Use of quinidine inhibition to define the role of the sparteine/debrisoquine cytochrome P450 in metoprolol oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;247:242-247.

49. Kim M, Shen DD, Eddy AC et al. Inhibition of the enantioselective oxidative metabolism of metoprolol by verapamil in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1993;21:309-317.

50. Lennard MS, Tucker GT, Silas JH et al. Differential stereoselective metabolism of metoprolol in extensive and poor debrisoquin metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34:732-737.

51. Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Cameron MM et al. beta-Adrenoreceptor-blocking agents and the blood-brain barrier. *Clin Sci (Lond)*. 1980;59 Suppl 6:453s-455s.

52. Jordo L, Attman PO, Aurell M et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of metoprolol in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet*. 1980;5:169-180.

53. Hoffmann KJ, Regardh CG, Aurell M et al. The effect of impaired renal function on the plasma concentration and urinary excretion of metoprolol metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 1980;5:181-191.

54. Sherwood A, Allen MT, Fahrenberg J et al. Methodological guidelines for impedance cardiography. *Psychophysiology*. 1990;27:1-23.

55. Bernstein DP. A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. *Crit Care Med*. 1986;14:904-909.

56. Kollai M, Koizumi K. Cardiovascular reflexes and interrelationships between sympathetic and parasympathetic activity. *J Auton Nerv Syst*. 1981;4:135-148.

57. Ewing DJ, Borsey DQ, Bellavere F et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia*. 1981;21:18-24.

58. Mosqueda-Garcia R. Evaluation of Autonomic Failure In:Disorders of the Autonomic Nervous System. Robertson D, Biaggioni I, editors. I[3], 25-54. 1995. Nashville, Harwood Academic Publishers. The Autonomic Nervous System. Burnstock, G.

59. Palkovits M, Zaborszky L. Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus tractus solitarii: afferent and efferent neuronal connections in relation to the baroreceptor reflex arc. *Prog Brain Res*. 1977;47:9-34.

60. Levin AB. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol*. 1966;18:90-99.

61. Lind A, Taylor S, Humphreys P et al. The circulatiory effects of sustained voluntary muscle contraction. *Clin Sci*. 1964;27:229-244.

62. Freyschuss U. Cardiovascular adjustment to somatomotor activation. The elicitation of increments in heart rate, aortic pressure and venomotor tone with the initiation of muscle contraction. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1970;342:1-63.

63. Vissing J, MacLean DA, Vissing SF et al. The exercise metaboreflex is maintained in the absence of muscle acidosis: insights from muscle microdialysis in humans with McArdle's disease. *J Physiol*. 2001;537:641-649.

64. Goldstein DS, Polinsky RJ, Garty M et al. Patterns of plasma levels of catechols in neurogenic orthostatic hypotension. *Ann Neurol*. 1989;26:558-563.

65. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-1065.

66. Omboni S, Parati G, Di Rienzo M et al. Blood pressure and heart rate variability in autonomic disorders: a critical review. *Clin Auton Res*. 1996;6:171-182.

67. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-222.

68. Mayer S. Über spontane Blutdruckschwankungen. *Sber Akad Wiss Wien*. 1876;74:281.

69. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl*. 1985;3 Suppl 3:S79-S81.

70. Tank J, Jordan J, Diedrich A et al. Genetic influences on baroreflex function in normal twins. *Hypertension*. 2001;37:907-910.

71. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59:178-193.

72. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism*. 1988;37:287-301.

73. Guyton A, Hall JE. Protein Metabolism In: Textbook of medical physiology. Guyton A, Hall JE, editors. [10], 791-796.2000. Pilapelphia, W.B. Saunders.

74. Shannon JR, Flattem NL, Jordan J et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med*. 2000;342:541-549.

75. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 2000;160:2185-2191.

76. Heal DJ, Prow MR, Buckett WR. Effects of antidepressant drugs and electroconvulsive shock on pre- and postsynaptic alpha 2-adrenoceptor function in the brain: rapid down-regulation by sibutramine hydrochloride. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;103:251-257.

77. Birkenfeld A, Schroeder C, Tank J et al. Cardiovascular effects of combined norepinephrine and serotonin transporter inhibition vs sole norepinephrine transporter inhibition. Abstract . *Clincal Autonomic Research*. 2003;13:133.

78. Kahan T, Hjemdahl P, Dahlof C. Relationship between the overflow of endogenous and radiolabelled noradrenaline from canine blood perfused gracilis muscle. *Acta Physiol Scand*. 1984;122:571-582.

79. Goldstein DS, Brush J-EJ, Eisenhofer G et al. In vivo measurement of neuronal uptake of norepinephrine in the human heart. *Circulation*. 1988;78:41-48.

80. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment. *Ann Neurol*. 1987;21:519-529.

81. Woolard J, Bennett T, Dunn WR et al. Acute Cardiovascular Effects of Sibutramine in Conscious Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308:1102-1110.

82. Preiss G, Polosa C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am J Physiol*. 1974;226:724-730.

83. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 1989;2:125S-132S.

84. Masuo K, Mikami H, Ogihara T et al. Familial obesity, sympathetic activation and blood pressure level. *Blood Press*. 2001;10:199-204.

85. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:1016-1024.

86. van Baak MA, van Mil E, Astrup AV et al. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial). *Am J Clin Nutr*. 2003;78:209-214.

87. Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *J Hum Hypertens*. 2002;16:13-19.

88. Esler M, Jackman G, Leonard P et al. Effect of propranolol on noradrenaline kinetics in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12:375-380.

89. Tank J, Diedrich A, Schroeder C et al. Limited effect of systemic beta-blockade on sympathetic outflow. *Hypertension*. 2001;38:1377-1381.

90. Jordan J, Sharma AM. Potential for sibutramine-yohimbine interaction? *Lancet*. 2003;361:1826.

91. Sharma AM, Pischon T, Hardt S et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*. 2001;37:250-254.

92. Esler M, Hastings J, Lambert G et al. The influence of aging on the human sympathetic nervous system and brain norepinephrine turnover. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282:R909-R916.

93. Hinojosa-Laborde C, Chapa I, Lange D et al. Gender differences in sympathetic nervous system regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26:122-126.

94. Manolio TA, Fishel SC, Beattie C et al. Evaluation of the Dinamap continuous blood pressure monitor. *Am J Hypertens*. 1988;1:161S-167S.

95. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. A comparison of non-invasive continuous finger blood pressure measurement (Finapres) with intra-arterial pressure during prolonged head-up tilt. *Eur Heart J*. 1995;16:1641-1654.

96. Jagomagi K, Raamat R, Talts J. Effect of altering vasoactivity on the measurement of finger blood pressure. *Blood Press Monit*. 2001;6:33-40.

97. Jellema WT, Imholz BP, van Goudoever J et al. Finger arterial versus intrabrachial pressure and continuous cardiac output during head-up tilt testing in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1996;91:193-200.

98. Esler M, Jennings G, Korner P et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11:3-20.

99. Ninomiya I, Irisawa A, Nisimaru N. Nonuniformity of sympathetic nerve activity to the skin and kidney. *Am J Physiol*. 1973;224:256-264.

100. Leimbach W-NJ, Wallin BG, Victor RG et al. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation*. 1986;73:913-919.

101. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ et al. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1989;14:177-183.

102. Carruthers M, Conway N, Somerville W et al. Validity of plasma-catecholamine estimations. *Lancet*. 1970;1:62-67.

103. Dimsdale JE, Ziegler MG. What do plasma and urinary measures of catecholamines tell us about human response to stressors? *Circulation*. 1991;83:II36-II42.

104. Pickett BR, Buell JC. Validity of cardiac output measurement by computer-averaged impedance cardiography, and comparison with simultaneous thermodilution determinations. *Am J Cardiol*. 1992;69:1354-1358.

105. Pickett BR, Buell JC. Validity of cardiac output measurement by computer-averaged impedance cardiography, and comparison with simultaneous thermodilution determinations. *Am J Cardiol*. 1992;69:1354-1358.

106. Ebert TJ, Eckberg DL, Vetrovec GM et al. Impedance cardiograms reliably estimate beat-by-beat changes of left ventricular stroke volume in humans. *Cardiovasc Res*. 1984;18:354-360.

107. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L et al. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation*. 1999;100:1798-1801.

108. Ainslie P, Reilly T, Westerterp K. Estimating human energy expenditure: a review of techniques with particular reference to doubly labelled water. *Sports Med 2003 ;33 (9):683 -98*. 2003;33:683-698.

109. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1991;67:199-204.

110. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol*. 2002;542:669-683.

111. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. Reply. *Circulation*. 1998;98:2643-2644.

Danksagung

In Zusammenhang mit der Erstellung dieser Arbeit gilt mein besonderer Dank:

Prof. Dr. med. Jens Jordan als meinen Doktorvater und Mentor, der die Grundlagen und die Idee für die vorliegende Untersuchung erarbeitet hat. Durch seine inspirierende Art und sein Vertrauen wurde mir die klinische Forschung mit dem autonomen Nervensystem wichtig.

Prof. Dr. med. Friedrich C. Luft als meinen Lehrer und kurzweiligen Ausbilder.

Dr. med. Christoph Schröder, als meinen Betreuer, Freund und Kollegen. Insbesondere bedanke ich mich für die viele Zeit, die Du Dir für meine gründliche Einarbeitung genommen hast.

Dr. med. Michael Boschmann und Dipl. Ernährwiss. Frauke Adams für die geduldige Hilfe bei den kalorimetrischen Messungen und Auswertungen.

Dr. med. Jens Tank, für die Hilfe, wenn die Technik versagte und PD Dr.med. Karsten Häußer für die Hilfe rund um die täglichen EDV-Probleme.

Gabi Franke, Mandy Stoffels, Nadine Krüger und Elke Sczech, Study Nurses im Clinical Research Center, mit deren freundlicher Unterstützung ich die Untersuchungen durchgeführt habe.

Und natürlich ganz herzlich all meinen Probanden!

Außerdem bedanke ich mich herzlich bei Marianne, Tibo und Louna- *durch Euch bin ich reich!* - und bei meinen Eltern Dr. Wolfram und Dori Birkenfeld, die mir das Medizinstudium ermöglichten und mich so dorthin brachten, wo ich heute stehe.

Publikationsliste

Original- und Übersichtsarbeiten:

1. **Birkenfeld AL,** Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Franke G, Luft FC, Biaggioni I, Sharma AM, Jordan J: Paradoxical Effect of Sibutramine on Autonomic Cardiovascular Regulation. *Circulation* 2002, 106:2459-2465.
2. **Birkenfeld AL** und Jordan J: Waisenkinder unter Arzneimitteln oder Medikament sucht Hersteller. Arzneiverordnung in der Praxis 4/2002-1/2003:36-37.
3. **Birkenfeld AL** und Jordan J: Spieglein, Spieglein an der wand - Cipralex® ist nun im Land. Arzneiverordnung in der Praxis 2004, 3:62-63.

In Revision:

4. **Birkenfeld AL,** Boschmann M, Moro C, Heusser C, Adams F, Franke G, Schroeder C, Berlan M, Luft FC, Lafontan M,Jordan J: Metabilc Responses to Atrial Natriuretic Peptides in Humans. Submitted.
5. **Birkenfeld AL,** Schroeder C, Pischon T, Tank J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J: Paradoxical Effect of Sibutramine on Autonomic Cardiovascular Regulation in Obese Hypertensive Patients. Submitted.
6. Schroeder C, Vernino S, **Birkenfeld AL**, Heusser K, Lipp A, Benter T, Kettritz R, Luft FC, Jordan J: The Hexamethonium Man. Submitted

Fallberichte:

1. **Birkenfeld A**, Bergmann M, Bräsen JH, Neumann HPH, Luft FC. A paraganglioma parasitizing the left circumflex coronary artery: Am J Med 2004; 116:787-788.
2. **Birkenfeld AL**, Gollasch M, Göbel U, Luft FC. The phosphorus connection - a puzzling business. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1643-1645.
3. **Birkenfeld AL,** Kettritz U, Bräsen JH, Schneider W, Natusch A, Goebel U. Jaccouds Nephritis. Nephrol Dial Transplant. (In Print).

Abstracts:

1. **Birkenfeld AL**, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J: Opposing Effects of Sibutramine on the Sympathetic Nervous System. (Abstract), 4th EFAS Meeting, Athens 5/2002, Greece.
2. Schroeder C, **Birkenfeld AL**, Tank J, Luft FC, Jordan J: Selective Norepinephrine Reuptake Inhibition Prevents Tilt Induced Vasovagal Reactions (Abstract) 4th EFAS Meeting, Athens 5/2002, Greece.
3. **Birkenfeld AL**, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J: Paradoxical Cardiovascular Effects of Sibutramine. (Abstract), 9th International Congress on Obesity, Sao Paulo 8/2002, Brasil
4. **Birkenfeld AL,** Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Luft FC, Sharma AM, and Jordan J: Opposing Effects of Sibutramine on the Sympathetic Nervous System. (Abstract), Council Meeting for High Blood Pressure Research 9/2002, Orlando, USA
5. **Birkenfeld AL**, Schroeder C, Tank J, Luft FC, Jordan J: Cardiovascular effects of combined norepinephrine and serotonin transporter inhibition vs sole norepinephrine transporter inhibition. (Abstract), 5th EFAS Meeting Toulouse 5/2003, France.
6. **Birkenfeld AL**, Schneider W, Natusch A, Göbel U: Systemic lupus erythemathodes and pauci-immune glomerulonephritis. (Abstract) ANCA-Workshop Prag 8/2003, Czech Republic.
7. **Birkenfeld AL**, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J: Controversial Effects of Sibutramine on the Sympathetic Nervous System. (Abstract), Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Autonomes Nervensystem 5/2004, Wiesbaden, Germany.
8. Schroeder C, **Birkenfeld AL**, Goldstein DS, Haertter S, Luft FC and Jordan J:Physiological and Biochemical Profiling reveals Lack of Influence of St. John's Wort on Norepinephrine Turnover and MAO in Humans. (Abstarct) Clinical Autonomic Research Society Meeting, Leeds 6/2004, United Kingdom.
9. Schroeder C, **Birkenfeld AL**, Heusser K, Kettritz R, Luft FC, Vernino SA, Jordan J: Removal of Antagonistic Antibodies against Ganglionic Nicotinic Receptors by Plasma Exchange in a Case of Severe Autonomic Failure.

(Abstract) 9th Annual Meeting of the European Council for Cardiovascular Research (ECCR) 10/2004, Nice, France.

10. Schroeder C, **Birkenfeld AL**, Goldstein DS, Haertter S, Luft FC and Jordan J: Lack of Influence of St. John's Wort on Norepinephrine Turnover and Monoamine oxidase in Humans. (Abstract) 9th Annual Meeting of the European Council for Cardiovascular Research (ECCR) 2004, Nice, France
11. **Birkenfeld AL**, Boschmann M, Heusser C, Moro C, Berlan M, Lafontan M, Luft FC, Jordan J: Atrial Natriuretic Peptide Affects Regional Blood Flow and Metabolism. (Abstract) Council Meeting for High Blood Pressure Research, Chicago 10/2004, USA.
12. Schroeder C, **Birkenfeld AL**, Heusser K, Kettritz R, Luft FC, Vernino SA, Jordan J. Removal of Antagonistic Antibodies against Ganglionic Nicotinic Receptors by Plasma Exchange in a Case of Severe Autonomic Failure: a Cure for "The Hexamethonium Man"? (Abstract) First Joint Meeting American Autonomic Society and European Federation of Autonomic Societies, Amsterdam 10/2004, Netherlands.
13. **Birkenfeld AL**, Schroeder C, Goebel U, Luft FC, Jordan J. An Unusual Cause of Postural Syncope. (Abstract) First Joint Meeting of the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS), Amsterdam 10/2004, Netherlands.
14. Boschmann M, **Birkenfeld AL**, Adams F, Moro C, Berlan M, FC Luft FC, Lafontan M, Jordan J: Hämodynamische und metabolische Wirkungen von atrialem natriuretischem Peptid. (Abstract) Jahrestagung der Deutschen Adipositasgesellschaft 10/2004, Hamburg, Germany
15. Boschmann M, **Birkenfeld AL**, Adams F, Moro C, Berlan M, Luft FC, Lafontan M, Jordan J. Hemodynamic and Metabolic Response to Atrial Natriuretic Peptide. (Abstract) NAASO (North American Association for the Study of Obesity) Annual Scientific Meeting, Las Vegas 11/2004, USA.
16. **Birkenfeld AL,** Schroeder C, Pischon T, Tank J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J: Paradoxical Effect of Sibutramine on Autonomic Cardiovascular Regulation in obese hypertensive Patients. (Abstract) 28. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks, Hannover 11/2004, Germany.

Eidestattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Andere Arbeiten wurden nicht – auch nicht in Teilen – kopiert und die verwendeten Hilfsmittel und Quellen sind vollständig angegeben.

Berlin, den 30.3.2004

Andreas Birkenfeld