

Aus der
Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H.-L. Fehm

**Einfluss einer subchronischen intranasalen Anwendung von ACTH 4-10
auf Parameter des Ruheenergieumsatzes und Stoffwechsels
bei übergewichtigen männlichen Probanden**

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

Vorgelegt von Nadine Kropp
aus Schwerin
Lübeck 2006

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Werner Kern
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2007

zum Druck genehmigt: Lübeck, den 20.06.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Die hormonelle Regulation des Körpergewichtes	4
1.3	Die Wirksubstanz ACTH 4-10.....	6
1.3.1	Der Einfluss des ACTH 4-10 auf kognitive Funktionen und	6
	die Hirnphysiologie.....	6
1.3.2	Effekte des ACTH 4-10 auf das Körpergewicht	8
1.4	Der Weg intranasal gegebener Substanzen in das zentrale Nervensystem	8
1.5	Der Energieumsatz und seine Bestimmung	9
1.6	Fragestellungen	12
2	Probandenkollektiv und Methodik	13
2.1	Probandenkollektiv	13
2.2	Methodik.....	14
2.2.1	Allgemeines Studiendesign.....	14
2.2.2	Einnahme der Substanzen	15
2.2.3	Allgemeiner Ablauf einer Untersuchungssitzung.....	16
2.2.4	Bestimmung des Ruheenergieumsatzes	16
2.2.4.1	Durchführung der Ruheenergiemessung.....	17
2.2.5	Hormonbestimmungen	18
2.2.5.1	Leptinkonzentration.....	18
2.2.5.2	Insulinbestimmung	19
2.2.5.3	Bestimmung des Kortisols	19
2.2.5.4	Ermittlung der Spiegel des Adrenocorticotropen Hormons....	19
2.2.5.5	Lipidbestimmungen	20
2.2.5.6	Bestimmungen der Katecholamine im Sammelurin	20
2.2.6	Statistische Auswertung	20
3	Ergebnisse der Untersuchung.....	22
3.1	Charakterisierung des Gesamtkollektivs	22
3.2	Ergebnisse der Parameter der indirekten Kalorimetrie.....	23
3.3	Ergebnisse der Hormonbestimmungen.....	26
3.4	Ergebnisse der Lipiduntersuchungen im Blut.....	29
3.5	Ergebnisse der Katecholaminbestimmungen im Sammelurin	31
4	Diskussion	33
5	Zusammenfassung	41
6	Literaturverzeichnis	42
7	Danksagung.....	55
8	Lebenslauf.....	56

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
Arg	Arginin
BMI	Body Mass Index
CO ₂	Kohlendioxid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
H	Wasserstoffion
HDL	High-Density-Lipoprotein
His	Histidin
kg	Kilogramm
l	Liter
LDL	Low-Density-Lipoprotein
m	Meter
MC-R	Melanocortinrezeptor
Met	Methionin
µg	Mikrogramm
mmol	Millimol
MSH	Melanozyten-Stimulierendes Hormon
O ₂	Sauerstoff
OH	Hydroxylgruppe
Phe	Phenylalanin
POMC	Proopiomelanocortin
REE	Resting Energy Expenditure
STPD	Standardtemperatur und -druck (0°C, 760 mmHg), trockenes Gas
Trp	Tryptophan

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Adipositas ist in den Industrienationen ein häufiges Erscheinungsbild, dessen Inzidenz stetig zunimmt. Hierunter versteht man das überproportionale Vorhandensein von Körperfett in bezug auf die Körpergröße [17]. Im Jahre 2000 waren in Deutschland von 80 Millionen Bürgern 15,9 Millionen in einem behandlungsbedürftigen Ausmaße übergewichtig [79]. Die Häufigkeit der Adipositas nimmt bis zu einem Lebensalter von 60 Jahren kontinuierlich zu. Bei Männern beginnt die Adipositas oft früher als bei Frauen, im höheren Lebensalter sind allerdings Frauen häufiger adipös als Männer [110]. Ob das Übergewicht jedoch zu gesundheitlichen Schäden führt, hängt nicht allein vom Grade der Ausprägung ab. So spielen die Fettverteilung, Begleitkrankheiten und das Manifestationsalter hierbei eine wesentliche Rolle.

Adipöse Patienten können unter subjektiven Beschwerden wie Atemnot, Ermüdbarkeit und einer Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls leiden. Daneben ist das Übergewicht aber mit Krankheiten wie arteriellem Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, degenerativen Gelenkerkrankungen, Gallensteinleiden, thrombembolischen Ereignissen sowie mit einer erhöhten Inzidenz von bestimmten Karzinomen vergesellschaftet. Ab einem bestimmten Grad der Adipositas steigt die Mortalitätsrate gegenüber Normalgewichtigen an [38]. Aus all diesen möglichen Folgen der Adipositas ergibt sich die Notwendigkeit einer Therapie.

Zur Einteilung des Körpergewichts in Kategorien wird unter anderem der Body Mass Index (BMI) herangezogen. Er wird aus dem Quotienten des Körpergewichtes (in kg) und dem Quadrat der Körperlänge (in m) gebildet [38,110].

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} : [\text{Körpergröße (m)}]^2$$

BMI-Werte von 20-24,9 kg/m² gelten als normal, wobei Alter und Geschlecht des Patienten in die Betrachtung einzubeziehen sind. Das Übergewicht gliedert sich laut WHO in folgende Schweregrade:

Präadipositas	: BMI 25-29,9 kg/m ²
Adipositas Grad 1:	BMI 30-34,9 kg/m ²
Adipositas Grad 2:	BMI 35-39,9 kg/m ²
Adipositas Grad 3:	BMI > 40 kg/m ²

Behandlungsbedürftig ist ein Übergewicht mit einem BMI von über 30 kg/m² [79]. Aber auch unterhalb dieses Wertes wird eingegriffen, wenn zusätzliche Krankheiten bestehen oder das Übergewicht entweder zu körperlichen Beschwerden oder zu einem psychosozialen Leidensdruck führt.

Die Therapiemöglichkeiten der Adipositas sind so vielfältig wie ihre Ursachen. Grundsätzlich kann man sagen, dass Übergewicht das Resultat einer gestörten Energiebalance ist. Normalerweise besteht ein Gleichgewicht zwischen der Aufnahme von Energie in Form von Nahrung und dem Energieverbrauch, auf dessen Teilkomponenten später eingegangen wird. Dies besteht bei fettleibigen Patienten nicht [49]. So ergeben sich zwei vereinfachte Mechanismen, die hier zum Tragen kommen.

1. Die Nahrungszufuhr ist bei normalem oder verringertem Energieumsatz gesteigert.
2. Der Energieverbrauch ist bei normaler Nahrungszufuhr vermindert [46].

Die Folge dieser zwei Formen ist eine positive Energiebilanz, die wiederum zu einer Bildung zusätzlicher Fettdepots führt.

Die Adipositas ist jedoch kein einheitliches Krankheitsbild. Ursächlich sind an ihrer Entstehung verschiedene Faktoren beteiligt [30]. So sind neben der Adipositas als sekundäre Folge von Erkrankungen wie zum Beispiel der Hypothyreose, dem Morbus Cushing oder bestimmten Erbkrankheiten mit hypothalamischen Funktionsstörungen vor allem primäre Faktoren zu nennen: Überernährung und körperliche Inaktivität spielen ebenso eine Rolle wie psychische Faktoren (wie zum Beispiel Stress, Frustration oder Einsamkeit), die in einer Nahrungsaufnahme als Belohnung, Trost oder sogar Befriedigung einer Sucht resultieren. Unumstritten ist eine genetische Bedingtheit des Übergewichtes [100]. Monogene Mutationen sind hierbei jedoch selten vertreten.

Zur Therapie der Adipositas ergeben sich verschiedene Ansätze: Basismaßnahmen, medikamentöse und operative Therapien.

Als wichtige grundsätzliche Behandlung ist eine Kombination aus einer Umstellung der Ernährung und einer Bewegungstherapie [30] nötig.

Entscheidend für das Erreichen eines Gewichtsverlustes und auch für die Konstanz des Gewichtes nach erfolgreicher Gewichtsabnahme ist eine Reduktion der Fettzufuhr [45,105]. Hierbei ist es für einen langfristigen Erfolg nicht entscheidend, ob der initiale Gewichtsverlust schnell oder moderat erfolgte [105].

Wichtig während einer Diät ist außerdem eine begleitende ausreichende Flüssigkeitszufuhr von etwa 2,5 Litern pro Tag [30]. Bezüglich der regelmäßigen Bewegung unterstützt ein Herz-Kreislauf-Training eine Reduktion des Fettanteils des Körpergewichtes [30]. Durch eine Kombination mit einem Krafttraining ist zwar eine erhöhte Kraft und eine reduzierte Abnahme der fettfreien Masse zu erreichen, jedoch erhöht diese nicht die Fettabnahme [5]. Auch nach erreichtem Gewichtsverlust trägt die regelmäßige körperliche Betätigung zur langfristigen Gewichtsbalance bei [45].

Ebenfalls ein Baustein der Basismaßnahmen ist eine Verhaltenstherapie. Diese beinhaltet unter anderem eine Selbstbeobachtung des Essverhaltens (zum Beispiel Führen eines Ernährungstagebuches) und eine regelmäßige Betreuung, bei der durch eine positive Verstärkung nach erreichter Verhaltensänderung die Patientencompliance erhöht werden kann.

In bestimmten Situationen ist zusätzlich zu den Basismaßnahmen eine medikamentöse Behandlung notwendig. Insbesondere bei nicht ausreichender oder nicht anhaltender Gewichtsreduktion unter den erwähnten grundsätzlichen Therapieansätzen und einem BMI oberhalb 30 kg/m² ist dies der Fall [30,55]. Es gibt derzeit zwei Substanzen, die in der Behandlung der Adipositas zugelassen sind.

Sibutramin ist ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, der unter anderem über eine Verstärkung des Sättigungsgefühls und eine stimulierte Thermogenese eine Gewichtsreduktion erzielt [98]. Eine Studie konnte eine Gewichtsreduktion von über fünf Prozent des Ausgangsgewichtes nach einer dreimonatigen Anwendung dokumentieren [98]. Auch wurde gezeigt, dass eine längerfristige Einnahme der Substanz über zwei Jahre signifikant häufiger als unter Anwendung eines Placebopräparates dazu beitrug, einen erreichten Gewichtsverlust beizubehalten [47]. Positive Nebeneffekte sind die Herabsetzung der Insulinresistenz und eine Reduktion des abdominellen Fettgehaltes [54]. Nebenwirkungen sind zum Beispiel Obstipation, Schwindel, Schlafstörungen, Erhöhungen von Blutdruck und Herzfrequenz [30].

Als zweites Medikament ist Orlistat zu nennen. Eine Studie beschrieb unter einer täglichen Einnahme des Substrates einen Verlust von 10,7 Prozent des Anfangsgewichtes nach einer Einnahmedauer von 7,1 Monaten [113]. Orlistat ist ein nichtresorbierbarer Lipaseinhibitor im Gastrointestinaltrakt. Neben der erwünschten verminderten Aufnahme von Fetten sind als unerwünschte Effekte Meteorismus, Steatorrhoe, ein vermehrter Stuhldrang und eine verminderte Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen beschrieben [30].

Insgesamt ist es von Interesse, in Anbetracht der Nebenwirkungen der bisher zugelassenen Medikamente neue Strategien, Wirkstoffe und deren Verabreichungsformen zu finden, um dem gesundheitlichen Problem der Adipositas zu begegnen.

Operative Strategien wie zum Beispiel das gastrokopische Anlegen eines Magenverkleinernden Bandes, kommen nur selten bei extremer Adipositas mit einem BMI von über 40 kg/m² oder bei Patienten mit BMI-Werten oberhalb 35 kg/m² und gleichzeitig bestehenden Komorbiditäten zur Anwendung [30].

1.2 Die hormonelle Regulation des Körpergewichtes

In den letzten Jahren gelangen substantielle Fortschritte bei der Erklärung der hormonellen Kontrolle des Essverhaltens und der Gewichtsregulation. Hierbei spielen sowohl kurz- als auch langfristige Mechanismen bei der Aufrechterhaltung der Energiehomöostase eine Rolle.

Die kurzfristige Regulation der Energiebalance wird durch Hunger und Sättigung gesteuert. Vagale Afferenzen und endokrine Zellen des enteralen Epithels, die über Peptidhormone ebenfalls wiederum vagale Nervenbahnen beeinflussen, ermöglichen eine Chemo- und Mechanorezeption. Entstandene Informationen über zum Beispiel den Dehnungszustand des Magens sowie die Nahrungszusammensetzung werden so an hypothalamische Zentren weitergeleitet. Zusammen mit anderen Mechanismen wie der Messung des Blutglukosespiegels über Glukosensoren im Hypothalamus und der Leber erfolgt im Hypothalamus eine integrierte Verarbeitung der Energiereserven, resultierend in einer Initiierung oder Beendigung einer Nahrungsaufnahme [70].

Die langfristige Homöostase des Körpergewichtes wird ebenfalls in hypothalamischen Zentren reguliert. Eine besondere Bedeutung kommt hier dem Nucleus arcuatus zu, der zusammen mit anderen Tuberkernen im mittleren Teil des Hypothalamus liegt [39]. Dort geschieht eine Integration von peripheren Signalen wie Leptin und Insulin, die die Menge des Körperfettes widerspiegeln [35,88,115], und Kortisol [34]. Aus den eintreffenden Informationen resultiert eine Regulation des Körpergewichtes über anabole und katabole Wege.

Zu den appetitstimulierenden, gewichtsfördernden und damit anabolen Substanzen gehört das Neuropeptid Y (NPY) [106,114]. Es entfaltet seine Wirkung ebenfalls im Nucleus ar-

cuatus. Viele Autoren sind der Meinung, dass es zwischen Leptin und NPY eine wechselseitige Beziehung gibt [25,85]. Bei Mäusen, die Leptin nicht korrekt bilden konnten und deshalb übergewichtig waren, fand man erhöhte Werte des NPY im Hypothalamus. Leptingabe konnte neben der Abnahme des Körpergewichtes auch zu einer Senkung der NPY-Spiegel beitragen [87,97].

Eine katabole Wirkung wird über erhöhten Energieverbrauch und eine reduzierte Nahrungsaufnahme erreicht. Unter den katabol wirkenden Substanzen findet sich auch das sogenannte Melanocortinsystem [115]. Kim postulierte, dass die Melanocortine einen Teil der Leptineffekte zentral vermitteln. Dies lässt, zusammen mit den oben genannten Verbindungen von Leptin mit dem NPY einen sehr komplexen Regelkreis vermuten, wobei noch viele andere Substanzen an der Regulation des Körpergewichtes teilhaben [114].

Die Rezeptoren (MCR) für diese Klasse der Melanocortine gliedern sich in fünf Subtypen. Die MC1-R und MC2-R sind periphere Rezeptoren [69], wohingegen die MC3-R und MC4-R im Gehirn, speziell in Regionen von Thalamus und Hypothalamus, dem Kortex und dem Hirnstamm [68], zu finden sind. Der MC5-R ist nahezu im gesamten Organismus präsent [40]. Unter diesen Rezeptoren ist der MC4-R, der unter anderem im Nucleus arcuatus lokalisiert ist, von vorrangiger Bedeutung für die Gewichtsregulation. Eine Inaktivierung dieses Rezeptors bei Mäusen resultierte in Übergewicht, das mit Hyperphagie und erhöhten Spiegeln von Insulin und Serumglukose verbunden war [44]. Ein natürlicher Ligand für diesen Rezeptor ist unter anderem das α -MSH, das Teil der Aminosäuresequenz des Adrenocorticotropen Hormons ist. Neben diversen anderen biologischen Aktivitäten nimmt es an der Kontrolle der Nahrungsaufnahme teil. So führte seine Gabe bei adipösen Mäusen, die einen genetischen Fehler im Vorläufermolekül Proopiomelanocortin (POMC) hatten, zu einer exzessiven Gewichtsabnahme [116]. Starkes Übergewicht ist bei Kindern mit Defekten der POMC-Synthese ein Kernsymptom [57].

Neben dem α -MSH sind auch das komplette ACTH-Molekül, desacetyl- α -MSH und die in all diesen Substanzen enthaltene Sequenz ACTH 4-10 Liganden mit verschiedenen Affinitäten für den MC4-R [68]. Eine Einflussnahme des ACTH 4-10 auf das Körpergewicht konnte bisher in einer Studie gezeigt werden [34,35]. Eine Vermittlung dieses Effektes über periphere Mechanismen ist unwahrscheinlich, da das ACTH 4-10 nicht an die peripheren Melanocortin-1/2-rezeptoren bindet [35]. Inwieweit es in den eben beschriebenen Regelkreis eingreift und ob dies tatsächlich über die Melanocortinrezeptoren erreicht wird, ist noch unklar.

1.3 Die Wirksubstanz ACTH 4-10

Es ist eine große Anzahl von verschiedensten Neuropeptiden bekannt, die im zentralen Nervensystem gebildet werden. Deswegen kann man das Gehirn des Menschen als ein beeindruckendes endokrines Organ bezeichnen [34]. Neuropeptide, die Derivate des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) sind, zählen zu potenten Regulatoren kognitiver Funktionen. ACTH ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Polypeptid [7]. Die aktive Sequenz, die für die Beeinflussung von Hirnfunktionen verantwortlich ist, setzt sich aus den Aminosäuren 4-10 zusammen [33,95]. Sie ist in isolierter Form unter physiologischen Bedingungen nicht im Blut des Menschen zu finden [13], jedoch im Vorläufermolekül, dem Proopiomelanocortin (POMC), insgesamt dreimal enthalten. Dies signalisiert vielleicht eine biologische Bedeutung dieser Sequenz [66]. Das Gen, das für das POMC kodiert, wurde im Hypothalamus und im Hypophysenvorderlappen lokalisiert [19]. Durch Spaltung durch Peptidasen entstehen dann aus dem POMC neben dem ACTH auch das α -, β - und γ -Melanozyten Stimulierende Hormon [11], welche alle die sieben Aminosäuren des ACTH 4-10 enthalten. Gemeinsam mit einigen synthetischen Derivaten gehören sie zur Gruppe der sogenannten Melanocortine [94,95].

Die Aminosäuresequenz des Heptapeptids ACTH (4-10) lautet:



Dieser Wirkstoff teilt zwar die kognitiven Eigenschaften des gesamten Moleküls ACTH [13,34], aber nicht dessen stimulierende Wirkung auf die Nebennierenrinde [13].

1.3.1 Der Einfluss des ACTH 4-10 auf kognitive Funktionen und die Hirnphysiologie

Bis 1999 wurden verschiedene ACTH-Fragmente im Hinblick auf ihre neurobiologischen Wirkungen untersucht. Bereits 1961 gab es die ersten Untersuchungen zu synthetischen Peptiden, die sich aus dem Adrenocorticotropin ableiten, wie zum Beispiel zu ACTH 1-13, 1-10 und 1-8 [80]. 1967 stellte Greven erstmals fest, dass verschiedene Fragmente, die die Sequenz aus den sieben Aminosäuren enthalten, das Löschen von erlerntem Verhalten verhindert [41]. In diesem Versuch erlernten Ratten, auf einen Stimulus hin ein bestimmtes Verhalten auszuführen. Wurde dieser Stimulus weggelassen, behielten die Ratten, denen das Heptapeptid einmalig am dritten Tag der Lernphase des erwünschten Verhaltens sub-

cutan injiziert worden war, das Verhalten länger bei als die mit Placebo behandelten Tiere. Eine ähnliche Wirkung auf das Beibehalten bestimmter Verhaltensmuster bei Ratten stellte auch Miller in seinem Versuch mit intraperitonealer Gabe der Substanz fest [64].

In späteren Studien machte man sich die evozierten Potentiale zunutze, um die Effekte des ACTH 4-10 auf kognitive Prozesse und auf die Veränderung der Aufmerksamkeit herauszufinden. 1987 stellten Born et al. eine dosisabhängige Beeinflussung des akustisch evozierten Potentials fest. Aus einer Veränderung der Amplituden von EEG-Wellen auf über Kopfhörer gegebene erwartete und nicht erwartete Töne (dem sogenannten „Negative displacement“) unter kurzfristiger intravenöser Gabe des Heptapeptids schlussfolgerte man eine Beeinträchtigung der selektiven Aufmerksamkeit [10]. Das Spontan-EEG wies jedoch keine Veränderungen auf. Diese Ergebnisse konnten 1989 bestätigt werden [12]. Die beobachteten Effekte waren bis zu 90 Minuten nach intravenöser Gabe der Substanz mit einem Maximum nach 30 Minuten nachzuweisen [14]. Ein zeitlicher Bezug der Wirkung des Peptides wurde auch bei intranasaler Gabe beobachtet. Eine Beeinflussung der evozierten Potentiale trat nur nach einer Gabe der Substanz 30 Minuten vor Testung, nicht aber bei einer Messung nach einer täglichen Einnahmedauer über sechs Wochen auf [94].

Die Frage, ob die inhibitorischen Aktivitäten aller neuronalen Netze des Gehirns gesenkt werden, wurde von Mölle et al. verneint. Er fand heraus, dass nur bei konvergentem, analytischem Denken die Komplexität des Elektroenzephalogramms zunahm, nicht jedoch bei kreativem Denken. Er schloss, dass Neurone unter Substanzgabe zueinander in Konkurrenz treten und Neurone, die in die jeweilige Aufgabe nicht involviert sind, nicht genügend inhibiert werden und somit ein fokussiertes Denken erschwert ist. Assoziiert mit einer erhöhten Komplexität des Elektroenzephalogramms wurden nur die verbal gestellten Aufgaben vermehrt falsch gelöst [66]. Die Wirkung der Substanz trifft also nur unter gewissen Bedingungen und nur in einigen Hirnbereichen zu. Eine andere Studie von Mölle et al. bestätigte dieses Ergebnis. Er vermutete, dass eine Defokussierung der selektiven Aufmerksamkeit unter Einfluss des ACTH 4-10 eine verbesserte Adaptation des Organismus an Stresssituationen bedeutet [65].

Auf die intensiv erforschten kognitiven Wirkungen des ACTH 4-10 wird in dieser Studie nicht eingegangen. Jedoch wurde den Probanden zur Ablenkung von einer möglichen gewichtsbeeinflussenden Wirkung eine Überprüfung der Hirnleistungen durch die Substanz als Studienziel angegeben. Deshalb waren die Untersuchungen in Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstests sowie in einen Fragebogen zur Stimmungslage der Probanden eingebettet.

1.3.2 Effekte des ACTH 4-10 auf das Körpergewicht

Im Jahr 1962 wurde das ACTH 4-10 zum ersten Mal von Tanaka et al. beschrieben. Er stellte fest, dass das synthetische Peptid nach Zugabe zu extrahiertem Fettgewebe aus Kaninchen unter in vitro-Bedingungen lipolytische Aktivitäten aufwies [102]. So erhöhte sich nach einer dreistündigen Inkubationszeit die Konzentration der ungesättigten Fettsäuren im untersuchten Fettgewebe.

Jahrzehnte später dokumentierte man in einer Vorgängerstudie einen Zusammenhang zwischen dem ACTH 4-10 und dem Körpergewicht beim Menschen. Hierbei kam es unter täglicher intranasaler Anwendung dieser Substanz über sechs Wochen zu einer Reduktion von Körpergewicht und BMI bei normalgewichtigen Probanden. Gleichzeitig wurde eine signifikante Reduktion des Körperfettes sowie der Spiegel von Insulin und Leptin im Serum beobachtet [35]. Es wurden verschiedene Mechanismen diskutiert, über die diese Effekte vermittelt wurden: über eine Inhibition des anabolen Weges wie das NPY-System, eine Reduktion der Nahrungsaufnahme oder eine Steigerung des Energieverbrauches.

Die vorliegende Studie soll nun klären, ob es auch bei übergewichtigen Probanden durch die Einnahme des ACTH 4-10 zu einer Gewichtsreduktion und zu einer Beeinflussung des Energieumsatzes, bestimmter Hormonspiegel und der Serumlipide kommt.

Die Einflüsse auf Gewicht, BMI und Körperzusammensetzung werden in einer anderen Arbeit ausführlich berichtet und diskutiert.

1.4 Der Weg intranasal gegebener Substanzen in das zentrale Nervensystem

Während die Struktur der Melanocortine bekannt ist und ihre Verteilung im Gehirn aufgeklärt werden konnte, bleiben viele ihrer genauen physiologischen Wirkungsweisen bis heute unklar. Die systematische Untersuchung wird unter anderem durch die Blut-Hirn-Schranke erschwert [6,31], die als mechanische und enzymatische Barriere das zentrale neuropeptiderge System von der Peripherie trennt und deswegen der wissenschaftlichen Überprüfung der Wirkung eines Neuropeptides im Wege steht. Doch in den letzten zwei Jahrzehnten haben sich Hinweise ergeben, dass es eine direkte Verbindung von der Nasenschleimhaut zum Gehirn gibt.

Esiri beschrieb 1984, dass ein in die Gesichtshaut verabreichtes Herpes Simplex Virus₁ bei Mäusen zu einem Befall des olfaktorischen Systems führte [32]. Ebenso wurde schon ein Infektionsweg über den Nervus olfactorius für das Rabies-Virus [58], den Erreger der Bor-

na-Krankheit [67] und der Maus-Hepatitis [76] in Tierversuchen nachgewiesen. Auch für Metallionen wie Aluminium [75] und Quecksilber [99] wurde ein derartiger Transportweg bereits beschrieben. Das Weizenkeim-Agglutinin und die Meerrettich-Peroxidase konnten nach intranasaler Gabe bei Versuchen mit Ratten in deren ZNS gelangen [3,4].

Beim Menschen konnte ein Transportweg von der Nase zum Gehirn selbst für komplexere Moleküle und Medikamente mehrfach gezeigt werden. In einer Studie von Kern et al. beeinflusste intranasal gegebenes Insulin das nach der Gabe ermittelte akustisch evozierte Potential, wohingegen es nicht zu einer Änderung der Glukose- oder Insulinspiegel im Serum kam [52]. Eine Untersuchung von Pietrowsky et al. zeigte, dass nach intranasaler Gabe von Cholezystokinin eine signifikante Veränderung der evozierten Potentiale zu verzeichnen war. Dies war, bei gleicher Konzentration der Substanz im Blut, nach intravenöser Gabe nicht der Fall [77]. Das ACTH 4-10 ist schon in einigen Studien über die Nasenschleimhaut gegeben worden [34,35,94]. Fehm et al. bestimmten in einem Versuch die Konzentrationen der Substanz im Liquor und im Serum von Menschen nach dessen intranasaler Gabe. Ein signifikanter Anstieg der Konzentration war nur im Liquor zu verzeichnen [35]. Es konnte ausgeschlossen werden, dass das ACTH 4-10 den Liquor nach intranasaler Gabe über eine vorherige Aufnahme in das Gefäßsystem erreicht [34]. Somit ergibt sich die Möglichkeit, die Substanz intranasal zu applizieren und, wegen einer fehlenden Aufnahme in den Blutkreislauf, eventuelle systemische Nebenwirkungen zu umgehen.

1.5 Der Energieumsatz und seine Bestimmung

Da der Energieumsatz in dieser Studie den Hauptanteil trägt, soll dieser Parameter hier näher erläutert werden.

Der Gesamt-Energieumsatz des Menschen kann in drei Komponenten untergliedert werden [49]:

1. Basaler Energieumsatz (Grundumsatz)
2. Thermogenese
3. Energieverbrauch durch körperliche Aktivität

Den größten Anteil am gesamten Energieumsatz hat der basale Energieumsatz (73 %), wohingegen sowohl die Stimulation des Energieverbrauches durch eine Nahrungsaufnahme (Thermogenese, 15 %) als auch körperliche Aktivitäten (12 %) nur gering zum gesamten Umsatz beitragen [50]. Der Gesamtenergieumsatz ist von höchstem Interesse bei der Betrachtung des Übergewichtes. Es wurde sogar empfohlen, den Energieumsatz in Beglei-

tung eines Programms zur Gewichtsabnahme zu messen, da der Energieverbrauch interindividuell sehr verschieden sein kann und eine genauere Abschätzung der Diät möglich wäre [37].

Einige Autoren haben in kontinuierlichen Messungen des Gesamtenergieumsatzes und der Thermogenese herausgefunden, dass die Nahrungs-induzierte Thermogenese im Gegensatz zu schlanken Menschen bei übergewichtigen Personen reduziert ist und dieses in der Konsequenz eine Ursache von Übergewicht ist [8,86]. Andere Autoren konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen [1,36].

Allgemeine Übereinstimmung besteht bei der Tatsache, dass mit steigendem Körpergewicht sich auch der totale Energieumsatz erhöht [103]. Dies ist eine Folge des zunehmenden metabolisch aktiven Gewebes ("fettfreie Masse"), das zu einem erhöhten Grundumsatz führt [49]. Das Fettgewebe hat zwar einen größeren Anteil an der Gewichtszunahme (75% der Zunahme), ist aber metabolisch nicht so aktiv. Da der Grundumsatz also in direktem Zusammenhang mit dem Körpergewicht steht und als konstanter und reproduzierbarer Parameter [63,72] zum gesamten Energieumsatz in hohem Maße beiträgt, wurde die Bestimmung dieses Parameters der Studie zu Grunde gelegt.

Die Ermittlung eines Energieumsatzes kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Zum einen gibt es Formeln, die, basierend auf Parametern wie Geschlecht, Alter, Körperoberfläche, Kaliumbestand und Körperwasser über die fettfreie Masse den Energieumsatz kalkulieren [26,63,108]. Dazu gehört zum Beispiel die Formel nach Harris-Benedict [37]. Die Messung des Grundumsatzes ist jedoch nach Meinung vieler Autoren wegen der größeren Genauigkeit einer Berechnung überlegen und unter Standardbedingungen eine zuverlässige Methode [46,73].

Bei der Messung des Energieumsatzes können zwei verschiedene Methoden unterschieden werden: die direkte und die indirekte Kalorimetrie. Bei der direkten Kalorimetrie wird die vom Körper abgegebene Wärmemenge direkt durch die Erwärmung von Wasser gemessen. Dies ist aber mit einem hohen apparativen Aufwand verbunden [83,92]. Deswegen ist in dieser Studie das Verfahren der indirekten Kalorimetrie zur Anwendung gekommen, bei der aus dem Sauerstoffverbrauch auf den Energieumsatz geschlossen wird [83]. Bei diesem Verfahren gewinnt man mit relativ geringem Aufwand präzise Ergebnisse [36].

In der vorliegenden Studie wurde der Deltatrac Monitor verwendet, der eine geringe intra- und interindividuelle Streubreite der Ergebnisse aufweist [111]. Untersuchungen der Atemgase bei hämodynamischem Monitoring bei Rechtsherzkatheteruntersuchungen [56] und der Einsatz in der Intensivmedizin [101,104] bestätigten die Validität.

Verschiedene Anforderungen sind an die Messung des Grundumsatzes zu stellen, da er nicht nur vom Gewicht, sondern auch durch Geschlecht, Alter und eine zirkadiane Rhythmik bestimmt wird [63,84]. Außerdem besteht eine starke familiäre Abhängigkeit [9,82]. Die Messung sollte demnach morgens, nüchtern, in Ruhe liegend und bei Behaglichkeitstemperatur erfolgen [84,91]. Da in dieser Studie die Untersuchungen des Energieumsatzes am Nachmittag stattfanden, wird hier von einem Ruhe- oder standardisierten Umsatz gesprochen.

1.6 Fragestellungen

In der vorliegenden Studie sollen folgenden Fragen geklärt werden:

1. Kommt es nach einer intranasalen Gabe von ACTH 4-10 über 12 Wochen bei übergewichtigen männlichen Probanden zu einer Beeinflussung des Ruheenergieumsatzes als Ausdruck einer Änderung des Körpergewichtes?
2. Ist eine Änderung des Ruheenergieumsatzes unter anderem durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems bedingt?
3. Wie verhalten sich die Konzentrationen der Hormone Kortisol, ACTH, Insulin und Leptin unter der Anwendung des Heptapeptids ACTH 4-10?
4. Kommt es zu einer Änderung der Lipidstoffwechselfparameter?

2 Probandenkollektiv und Methodik

2.1 Probandenkollektiv

Zu den Einschlusskriterien der Studie gehörten:

- Alter der männlichen Probanden mindestens 22 Jahre
- Übergewicht mit einem Body Mass Index im Bereich von 27 - 35 kg/m².

Die Ausschlusskriterien dieser Studie bestanden in:

- regelmäßiger Medikamenteneinnahme
- bekannten psychiatrischen, neurologischen, kardiovaskulären, pulmonalen, endokrinologischen und gastrointestinalen Erkrankungen
- bekanntem arteriellen Hypertonus
- Diabetes mellitus
- Fettstoffwechselstörung in der Anamnese
- regelmäßigem Nikotingenuss (von mehr als drei Zigaretten pro Tag)

Eingangs fand eine orientierende körperliche Eingangsuntersuchung statt.

Aufgrund der bereits erreichten signifikanten Ergebnisse in einer Vorgängerstudie [35] konnte vermutet werden, dass die hier verwendete Fallzahl von 24 Studienteilnehmern zu aussagekräftigen Ergebnissen führen kann.

Die Probanden wurden dem Ziel der Studie gemäß nicht über die realen Intentionen der Substanzeinnahme informiert, da eine eingehende Beschäftigung mit dem eigenen Ess- und Gewichtsverhalten zu vermeiden war. Nur so konnte ein möglicher Einfluss der Wirksubstanz tatsächlich herausgefunden werden.

Es wurde über theoretisch mögliche Nebenwirkungen der Substanz (Überempfindlichkeitsreaktionen bei entsprechender Allergieneigung, wie zum Beispiel Hautausschlag, Atemnot, Bewusstlosigkeit; Übelkeit, Schwindel, lokale Reizungen der Nasenschleimhaut) in einem ausführlichen Eingangsgespräch aufgeklärt, die aber aufgrund der geringen verwendeten Dosen höchst selten zu erwarten waren. Die Probanden wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sie jederzeit auch ohne Nennung von Gründen von der Teilnahme an der Studie zurücktreten können. Den Probanden wurde es untersagt, während der Studie sowie während vier Wochen nach Ende der Studie an anderen Studien teilzunehmen und Blut oder Blutprodukte zu spenden.

Alle Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung über die freiwillige Teilnahme an der Studie und erhielten 500 DM als Aufwandsentschädigung.

Diese Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Eine Zustimmung durch die Ethikkommission der Universität Lübeck lag vor.

2.2 Methodik

2.2.1 Allgemeines Studiendesign

Die Studie wurde prospektiv, randomisiert und doppelt-blind durchgeführt.

Sie war von 14-wöchiger Dauer für den einzelnen Probanden. Jeder Teilnehmer war involviert in vier im Ablauf sich gleichende Untersuchungssitzungen, von denen jede wegen Minimierung möglicher Tagesschwankungen von erhobenen Daten, wie zum Beispiel der ACTH- und Kortisolspiegel und des Energieumsatzes, zur jeweils gleichen Tageszeit durchgeführt wurde. Alle Probanden wurden in einer Zeit am Nachmittag zwischen 13.00 und 18.00 Uhr untersucht (Abb.1).

Die erste dieser Sitzungen fand zu Beginn der Studie statt („Sitzung 0“), der eine intranasale Einnahme von Placebo durch sämtliche Probanden über die folgenden zwei Wochen folgte. Dies diente vor allem einer Gewöhnung der Probanden an die Untersuchungsbedingungen und einem Ergebnisverlauf für die zweite Untersuchung („Sitzung 1“).

Während der auf die zweite Untersuchung („Sitzung 1“) folgenden sechs Wochen nahmen die Probanden gemäß der vorgenommenen Gruppeneinteilung entweder ACTH 4-10 oder eine in Menge, Farbe sowie Geruch nicht von diesem zu unterscheidende Placeboflüssigkeit ein.

Nach acht Wochen Studiendauer absolvierten die Probanden die dritte Untersuchungssitzung („Sitzung 2“), der wiederum eine sechswöchige Einnahme von Verum oder Placebo in derselben Verteilung folgte. Die Studie fand dann in der vierten und letzten Untersuchung ihren Abschluss („Sitzung 3“).

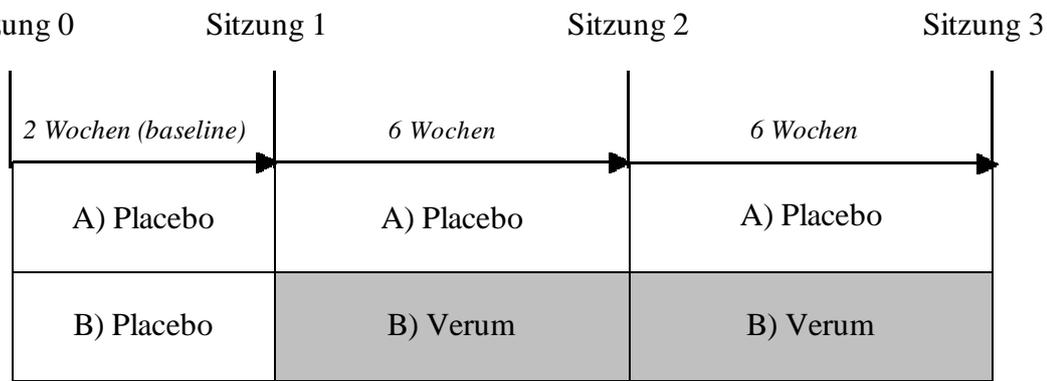


Abb.1: Übersicht über das allgemeine Studiendesign
 A) Placebogruppe; B) Verumgruppe

Zusätzlich zu den Untersuchungen kamen die Probanden einmal wöchentlich in die Klinik, um jeweils eines der Fläschchen mit Verum- oder Placeboflüssigkeit für die kommenden sieben Tage zu erhalten. Um die Compliance der Studienteilnehmer zu sichern, führten diese ein Protokoll über die Einnahmezeiten, eventuelle Auffälligkeiten und etwaiges Vergessen einer Einnahme.

2.2.2 Einnahme der Substanzen

Die Wirksubstanz ACTH 4-10 wurde von der Bachem Biochemica GmbH, Heidelberg, bezogen.

Für die intranasale Anwendung wurden 8,91 mg des pulverförmigen Verum in 2 ml destilliertem Wasser gelöst. Weiterhin wurden der Flüssigkeit 3,7 ml einer 0,8 %-igen Natriumchloridlösung hinzugefügt, welche ebenfalls 0,1% eines Konservierungsstoffgemisches (Nipagin und Nipazol in einem Verhältnis von 1:4) enthielt. Die Einnahme der Verum- oder Placebosubstanzen erfolgte über je eine morgendliche und eine abendliche Anwendung derselben in Form eines Nasensprays (Zerstäuber von der AERO Pump GmbH in Hofheim) intranasal mit zwei Hüben je Naris (0,08 ml Flüssigkeit pro Hub). Durch diese Art der Anwendung wurde eine Konzentration von 1 mg Verum pro Tag erreicht.

Da die Substanz ACTH 4-10 bei Raumtemperaturen zerfällt, wurde sichergestellt, dass diese während des Transportes und der Aufbewahrung bei zwei bis maximal sieben Grad Celsius gekühlt wurde. In zwei Studien, in denen Probanden das ACTH 4-10 auf nasalem Wege anwendeten, wurde in einem chromatographischen Versuch sichergestellt, dass nach sieben Tagen die Konzentration des Verums durch die gekühlte Lagerung immer noch rund 90 Prozent der Ausgangskonzentration betrug [35,95].

2.2.3 Allgemeiner Ablauf einer Untersuchungssitzung

Jeder der Probanden wurde darauf hingewiesen, während der Nächte vor den Untersuchungssitzungen einem regelmäßigen Schlafrythmus zu folgen sowie nächtliches Arbeiten zu vermeiden.

Ebenfalls wurden die Probanden angewiesen, bis auf die Einnahme einer leichten Mahlzeit am Morgen des Untersuchungstages nüchtern zu bleiben und koffeinhaltige Getränke an diesem Tag sowie alkoholische Getränke bis zwölf Stunden vor Untersuchungsbeginn zu meiden.

Katecholaminausscheidungen wurden im Urin erfasst, der über 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn gesammelt wurde.

An den vier Untersuchungsterminen wurden wiederum Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Das Ermitteln der Blutdruckwerte erfolgte gemäß der unblutigen, indirekten Methodik nach Riva Rocci unter Zuhilfenahme einer Oberarmmanschette und Manometer am sitzenden Probanden.

Nach einer Ruhephase von rund 30 Minuten wurde mit der Erhebung der Energieumsatzdaten unter Einsatz eines kompakten, mikroprozessor-kontrollierten Gerätes (Datex Deltatrac), das sich das Verfahren der indirekten Kalorimetrie zunutze macht, über die folgenden 25 Minuten begonnen.

Am Ende jeder Untersuchungssitzung fand eine Blutentnahme statt. Im Plasma der Probanden wurden die Spiegel von Gesamtcholesterin inklusive HDL- und LDL-Untergruppen, Triglyzeride, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Kortisol, Insulin und Leptin bestimmt.

2.2.4 Bestimmung des Ruheenergieumsatzes

Das Gerät Deltatrac Metabolic Monitor der Herstellerfirma Datex, Helsinki, wurde zur Erhebung der Daten bezüglich des Respiratorischen Quotienten sowie der Energiegrundumsatzrate (in kcal/24 Stunden) eingesetzt. Dies ist ein indirektes Kalorimeter, mit dessen Hilfe es möglich ist, aus dem Sauerstoffverbrauch und der Kohlendioxidproduktion (beides jeweils in Millilitern pro Minute unter STPD-Bedingungen) der Probanden die genannten Parameter zu errechnen. Durch einen Infrarot-Kohlendioxid- und einen paramagnetischen Sauerstoffsensoren ist es möglich, die genannten Stoffkonzentrationen zu bestimmen [111].

Bei vorheriger Eingabe der Patientendaten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht sowie Stickstoffausscheidung) können hierauf basierend errechnete und die mit dem Verfahren der indirekten Kalorimetrie tatsächlich gemessenen Werte miteinander verglichen werden.

2.2.4.1 Durchführung der Ruheenergiemessung

Voran ging bei allen Studiensitzungen eine rund halbstündige Ruhephase. Dann erfolgte nach einer Kalibrierung des Gerätes mit einem Gemisch von 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid (Quick Cal Kalibriergas der Firma Datex Engstrom, Helsinki) eine kontinuierliche Messung über die folgenden 25 Minuten. Während dieser Zeit waren die Studienteilnehmer angehalten, sich möglichst nicht zu bewegen und ruhig zu atmen, damit die Ergebnisse sich relativ nah am wahren Wert des Grundumsatzes befinden. Gegebenenfalls aufgetretene Artefakteinflüsse wurden aus der Gesamtberechnung ausgeschlossen. Solche Artefakte konnten zum Beispiel sein: starke inspiratorische Schwankungen, plötzliche Dekonktion von Probenschläuchen oder zeitweise auftretende stark sinkende Kohlendioxidkonzentrationen unter 0,1% bei Atempausen. Eine weitere Maßnahme zur Reduktion der Messungengenauigkeit war die fünfminütige Startverzögerung, die die eventuelle anfängliche Hyperventilation berücksichtigte und deshalb ebenfalls keinen Eingang in die Berechnung erhielt.

Für die Energieumsatzmessung nahmen die Probanden eine liegende Position ein. Die Atemluftzufuhr erfolgte über den Probenschlauch, der reine Umgebungsluft in die den Probanden bedeckende Atemhaube (Datex Engstrom) führte. Der Deltatrac erzeugt einen besonders konstanten Airflow von 40 l/min durch die Haube zum Gerät [111], der wichtig ist, um große Schwankungen der Messergebnisse zu vermeiden [62]. Die gesamte ausgeatmete Luft wird in diesem konstanten Flow gesammelt.

Aus dem konstanten Flow und dessen Differenz der Gaskonzentration von Einatem- zu Ausatemluft können der Sauerstoffverbrauch, die Kohlendioxidproduktion und der Respiratorische Quotient berechnet werden. Alle Werte wurden durch Ausdruck dokumentiert.

2.2.5 Hormonbestimmungen

Nach der Blutentnahme erfolgte für die Bestimmung von Insulin und Kortisol aus dem Serum der Probanden sowie von ACTH und Leptin aus EDTA-Vollblut eine Zentrifugation (Zentrifuge Labofuge 400 R der Firma Heraeus Instruments GmbH, Hanau) der jeweiligen Monovetten, bezogen über die Firma Sarstedt, bei 4000 Umdrehungen pro Minute und 4°C über fünf Minuten.

Der Überstand wurde mit einer Pipette der Firma Eppendorf in kleine Behältnisse überführt und die korpuskulären Bestandteile verworfen.

Danach wurden die Proben bis zur Bestimmung im Klinischen Labor der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Lübeck bei einer Temperatur von -20 °C aufbewahrt (Kühlsystem Bosch Computer control).

2.2.5.1 Leptinkonzentration

Die quantitative Ermittlung der Leptinkonzentration im Plasma der Probanden erfolgte mittels eines Doppel-Antikörper-Radioimmunoassays der Firma Linco Research, Missouri, USA.

Hierbei konkurriert das Leptin der Probe mit einer bestimmten Menge an markiertem humanen 125-I-Leptin um die Bindungsstellen der spezifischen Antikörper. Gebundenes und freies Leptin werden mit einem zweiten Antikörper-Immunoabsorbent und anschließender Zentrifugation und Dekantierung getrennt. Anschließend wird die Radioaktivität gemessen. Die Radioaktivität ist der Menge unmarkierten Leptins in der Probe umgekehrt proportional.

Die Normwerte für Leptin im Plasma werden von der Firma wie folgt angegeben: für eine BMI-Spannbreite von 18-25 liegen die Normwerte für männliche Personen unter nüchternen Untersuchungsbedingungen in einem Bereich von $3,8 \pm 1,8 \mu\text{g/l}$.

Die Sensitivität lag in einem Bereich von 0,5 ng/ml. Die Spezifität lag für die in dieser Studie gemessenen Resultate bei einer Variation innerhalb der Probenassays von 3,4-8,3%, die Variation zwischen den Assay-Ergebnissen lag in Bereichen von 3,0-6,2%.

2.2.5.2 Insulinbestimmung

Der hier angewendete Radioimmunoassay zur Bestimmung der Insulinkonzentration wurde von der Firma Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, Schweden, zur Verfügung gestellt.

Dieser arbeitet nach denselben Prinzipien wie der für die Leptinbestimmung bereits beschriebene.

Den mittleren Nüchternwert bei Gesunden beschreibt die Firma mit einem Wert unterhalb von $20\mu\text{U/ml}$. Weiterhin gibt die Firma eine Nachweisgrenze von $<2\mu\text{U/ml}$ an. Für die hier erfassten Messbereiche ergaben sich Variationen innerhalb eines Assays von weniger als 5,8%, für die Variation zwischen den Assays von maximal 6,5%.

2.2.5.3 Bestimmung des Kortisols

Der quantitative Nachweis des Kortisols im EDTA-Plasma der Probanden wurde mit einem ELISA der Firma Boehringer Mannheim Immundiagnostica geführt.

Dies ist ein Enzym-Immunoassay, bei dem die gegen Kortisol gerichteten Antikörper an eine Trägersubstanz gebunden vorliegen. Nach Inkubation mit der Probe lagern sich die gebildeten Immunkomplexe in einem nachfolgenden Schritt an hinzugefügte Anti-Antikörper an, die mit Enzymen markiert sind. Durch Zugabe eines chromogenen Substrates zum Reaktionsansatz kann die Kortisolkonzentration über eine photometrische Bestimmung der Immunkomplex-gebundenen Markerenzyme durch Vergleich mit Standards bekannter Enzymaktivität ermittelt werden.

Die Referenzbereiche werden von der Firma folgendermaßen beschrieben: unter Einbeziehung tageszeitlicher Schwankungen wird eine Kortisolkonzentration von $2\text{-}25\mu\text{g/dl}$ erwartet. Die untere Nachweisgrenze dieses Testes betrug $1,0\mu\text{g/dl}$.

2.2.5.4 Ermittlung der Spiegel des Adrenocorticotropen Hormons

Zur Bestimmung der Spiegel von ACTH 1-39 im EDTA-Plasma der Probanden diente der LUMitest ACTH der Firma Brahms Diagnostica GmbH, Berlin.

Dieser Assay macht sich die Technik des Coated-tube-Verfahrens zunutze. Hierbei werden wieder zwei spezifische monoklonale Antikörper verwendet, die an verschiedenen Determinanten des ACTH 1-39 binden. Das ACTH 1-39 bindet sowohl an einen wandständigen als auch an einen lumineszenz-markierten Antikörper. Somit kann über mehrere Zwischen-

schritte durch die Messung des Lumineszenzsignals und anhand eines Vergleiches mit den Signalen mitgeführter Standardproben der ACTH-Gehalt in der Probe ermittelt werden. Die Normwerte für den ACTH-Gehalt im Plasma werden in diesem Verfahren in Abhängigkeit von der Tageszeit mit 6-60 pg/ml angegeben.

2.2.5.5 Lipidbestimmungen

Die Spiegel der Triglyzeride, des Gesamtcholesterins sowie der HDL- und LDL-Cholesterinfraktionen im Serum der Probanden wurden im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Lübeck untersucht. Es fanden Verfahren der Firma Roche Anwendung, wobei die Parameter enzymatisch gemessen wurden. Die Normalwerte wurden wie folgt beschrieben (nüchterner Proband):

Gesamtcholesterin: 3,29-6,9mmol/l	LDL-Unterfraktion: 1,9-5,2mmol/l
HDL-Unterfraktion: 0,7-1,7mmol/l	Triglyzeride: = 2,3mmol/l

2.2.5.6 Bestimmungen der Katecholamine im Sammelurin

Sämtliche Katecholaminspiegel von Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin und Vanillinmandelsäure aus dem 24-Sunden-Sammelurin der Probanden wurden ebenfalls im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Lübeck bestimmt

Hierfür kam eine High Performance Liquid Chromatographie (HPLC) mit institutseigenen Enzymen zum Einsatz. Folgende Normwerte galten hier (Ausscheidung pro Tag):

Adrenalin: <40µg/d	Noradrenalin: <80µg/d
Dopamin: <500µg/d	Vanillinmandelsäure: <6mg/d

2.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität Lübeck. Die Überprüfung des Erfolges einer Behandlung mit ACTH 4-10 basierte auf dem u-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney für unabhängige Stichproben (verteilungsunabhängig), für den Fall einer stetigen Verteilung wurde der t-Test eingesetzt. Statistische Signifikanz wurde bei einem p- Wert von <0,05 angenommen. Es fand hierbei das statistische Programm SPSS Anwendung.

Das Datenmaterial wurde in der vorliegenden Studie als Durchschnittswerte \pm Standardfehler des Mittelwertes wiedergegeben. Zum Vergleich kamen jeweils die Ergebnisse des Studienendes (Sitzung 2 oder 3) in Bezug zu denen des Studienanfangs

Studienendes (Sitzung 2 oder 3) in Bezug zu denen des Studienanfangs (Sitzung 1) sowohl für die Placebo- als auch für die Verumgruppe.

.

3 Ergebnisse der Untersuchung

3.1 Charakterisierung des Gesamtkollektivs

Die Studie umfasste insgesamt 24 männliche, übergewichtige Teilnehmer. Es wurden, im Hinblick auf Alters-, Körpergewichts-, und BMI-Verteilung zwei gleichmäßige Gruppen erstellt (Tabelle 1).

Einer Kontrollgruppe mit 11 Probanden, die ein Placebopräparat erhielt, wurde eine Gruppe von 13 Studienteilnehmern, die über die Studiendauer das synthetisch hergestellte Hormonderivat ACTH 4-10 bekamen, gegenübergestellt. Der älteste Teilnehmer war 46 Jahre alt, der jüngste 22 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug $30 \pm 1,2$ Jahre.

Beide Gruppen vergleichend betrachtet, befand sich das Alter der Verum-Gruppe zwischen 22 und 43 Jahren (Mittelwert: $29,3 \pm 1,61$ Lebensjahre), das der Kontrollgruppe im Bereich von 22 und 46 Jahren (Mittelwert: $30,7 \pm 1,96$ Lebensjahre).

Es konnte bei Anfang der Studie in der Gesamtheit der Probanden ein Body Mass Index (BMI) von durchschnittlich $29,92 \text{ kg/m}^2 \pm 0,47 \text{ kg/m}^2$ bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von $97,80 \text{ kg} \pm 2,67 \text{ kg}$ und einer Körpergröße von $1,80 \text{ m} \pm 0,02 \text{ m}$ erfasst werden. Getrennt betrachtet betrug der BMI der Placebogruppe $30,16 \text{ kg/m}^2 \pm 0,72 \text{ kg/m}^2$ (Variationsbreite: 27,30-35,30 kg/m^2) bei einem Gewicht von $97,01 \text{ kg} \pm 3,81 \text{ kg}$ (Variationsbreite: 78,50-119,40 kg), während die Teilnehmer der Verumgruppe durchschnittlich einen BMI von $29,72 \text{ kg/m}^2 \pm 0,63 \text{ kg/m}^2$ (Variationsbreite: 26,60-34,20 kg/m^2) und ein Körpergewicht von $98,47 \text{ kg} \pm 3,86 \text{ kg}$ (Variationsbreite: 81,50-120,75 kg) aufwiesen.

Tabelle 1: Basischarakteristika des Probandenkollektivs

	Alter (Jahre)		Gewicht (kg)		BMI (kg/m^2)	
	P	V	P	V	P	V
MW \pm SEM	$30,7 \pm 2,0$	$29,3 \pm 1,6$	$97,01 \pm 3,81$	$98,47 \pm 3,86$	$30,16 \pm 0,72$	$29,72 \pm 0,63$
min	22	22	78,50	81,50	27,30	26,60
max	46	43	119,40	120,75	35,30	34,20

P: Placebogruppe; V: Verumgruppe; MW: Mittelwert; SEM: standard error of the mean; min: minimaler Wert; max: maximaler Wert

In der Beschreibung der Ergebnisse wurden jeweils diejenigen der ersten sowie der dritten Untersuchungssitzung in Betracht gezogen. Hierbei wurden sowohl die Durchschnittswerte der beiden Gruppen des jeweiligen Untersuchungstermins beschrieben, als auch die Differenzen zwischen beiden Untersuchungsterminen innerhalb einer Gruppe berechnet und im Vergleich zwischen den Gruppen im Hinblick auf Signifikanz überprüft.

Eine parallel durchgeführte Studie befasste sich mit der Entwicklung von Körpergewicht und BMI unter Einfluss des ACTH 4-10. Signifikante Veränderungen dieser Parameter waren nicht festzustellen.

3.2 Ergebnisse der Parameter der indirekten Kalorimetrie

Der Bereich der indirekten Kalorimetrie umfasste insgesamt vier wichtige Parameter: ein unter Ruhebedingungen ermittelter Energieumsatz, den Respiratorischen Quotienten, den Sauerstoff-Verbrauch sowie die Kohlendioxid-Produktion.

Der mittlere Energieumsatz aller Probanden betrug zu Anfang $1965,0 \pm 50,1$ kcal/d und nahm von Sitzung 1 bis Sitzung 3 auf 1925 kcal/d $\pm 55,0$ kcal/d ab. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Differenz im Verlauf bei Betrachtung des Gesamtkollektives.

Der durchschnittliche Energieumsatz betrug bei Sitzung 1 für die Placebogruppe $1996,4 \pm 70,2$ kcal/d. Er nahm im Verlauf der nächsten zwölf Wochen um $27,27 \pm 59,04$ kcal/d ab. Die behandelte Gruppe wies zunächst einen mittleren Energieumsatz von $1938,5 \pm 72,8$ kcal/d auf, welcher sich bei der letzten Messung um $50,77 \pm 36,58$ kcal/d verringert hatte. Hinsichtlich der Differenzen beider Zeitpunkte ließ sich zwischen beiden Gruppen keine Signifikanz feststellen ($p=0,89$).

Die Respiratorischen Quotienten (RQ) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Der RQ der unbehandelten Gruppe betrug im Mittel $0,79 \pm 0,02$ und nahm im Verlauf der nächsten zwölf Wochen um $0,01 \pm 0,02$ ab. Dagegen verringerte sich der RQ-Betrag der therapierten Gruppe von anfangs $0,80 \pm 0,02$ um $0,02 \pm 0,01$. Die Differenzen der Untersuchungszeitpunkte beider Gruppen waren hierbei nicht signifikant ($p=0,77$).

Bei der Bestimmung des Sauerstoffverbrauches im Rahmen der Grundumsatzmessung waren ebenfalls ähnliche Werte der Kollektivunterteilungen festzustellen. Es ergab sich ein Mittelwert in der Placebogruppe von $293,6 \pm 10,11$ /min, welcher sich nach zwölf Wochen um den Betrag von $3,6 \pm 8,6$ ml/min verminderte. Im Vergleich dazu konnte man in der Gruppe, die ACTH 4-10 bekam, durchschnittlich einen Sauerstoffverbrauch von $284,5 \pm$

10,4 ml/min feststellen, der sich ebenfalls verringerte, und zwar um $5,84 \pm 5,37$ ml/min. Zwischen beiden Zeitpunkten bestand zwischen den Kollektiven auch hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,98$).

Die Analyse der Kohlendioxidproduktion zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf beider betrachteten Gruppen ($p=0,58$). Während die Produktion von Kohlendioxid in der unbehandelten Gruppe von $232,5 \pm 9,0$ ml/min um $4,91 \pm 7,73$ ml/min sank, reduzierte sich dieselbe in der therapierten Gruppe von $227,5 \pm 9,6$ ml/min um $9,92 \pm 4,89$ ml/min.

Tabelle 2: Veränderungen von Parametern der indirekten Kalorimetrie am Ende der baseline (Sitzung 1), nach acht Wochen (Sitzung 2) sowie nach 14 Wochen (Sitzung 3) unter Gabe von Placebo oder ACTH 4-10 (Verum).

Variable	Gruppe	Sitzung 1				Sitzung 2				Sitzung 3			
		n	MW \pm SEM	min	max	n	MW \pm SEM	min	max	n	MW \pm SEM	min	max
Energieumsatz (kcal/d)	Placebo	11	1996,36 \pm 70,2	1660,0	2470,0	11	2060,0 \pm 98,48	1730,0	2790,0	11	1969,09 \pm 87,70	1590,0	2510,0
	Verum	13	1938,46 \pm 72,76	1530,0	2450,0	13	1976,15 \pm 80,31	1500,0	2460,0	13	1887,69 \pm 70,80	1450,0	2310,0
O ₂ -Verbrauch (ml/min)	Placebo	11	293,64 \pm 10,11	245,0	356,0	11	301,55 \pm 14,02	256,0	403,0	11	290,09 \pm 12,32	238,0	363,0
	Verum	13	284,54 \pm 10,38	229,0	363,0	13	280,54 \pm 14,96	158,0	361,0	13	278,69 \pm 10,42	218,0	343,0
CO ₂ - Produktion (ml/min)	Placebo	11	232,45 \pm 9,02	186,0	280,0	11	243,18 \pm 12,71	194,0	341,0	11	227,55 \pm 12,19	174,0	304,0
	Verum	13	227,54 \pm 9,55	170,0	272,0	13	237,23 \pm 11,10	169,0	314,0	13	217,62 \pm 7,95	162,0	258,0
RQ	Placebo	11	0,79 \pm 0,01	0,69	0,89	11	0,81 \pm 0,01	0,74	0,87	11	0,78 \pm 0,02	0,68	0,89
	Verum	13	0,80 \pm 0,02	0,72	0,89	13	0,82 \pm 0,01	0,75	0,95	13	0,78 \pm 0,01	0,73	0,84

n: Anzahl der Teilnehmer, MW: Mittelwert, SEM: standard error of the mean, min: minimaler Wert, max: maximaler Wert, O₂: Sauerstoff, CO₂: Kohlendioxid, RQ: Respiratorischer Quotient

3.3 Ergebnisse der Hormonbestimmungen

Bei allen vier Sitzungen erfolgten Bestimmungen von jeweils vier wichtigen Hormonspiegeln im Blut. Diese waren Leptin, Insulin, Kortisol sowie das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH).

Die Placebogruppe zeigte im Mittel einen ähnlichen Leptinspiegel im Blut wie die behandelte Gruppe. Von durchschnittlichen $7,12 \pm 1,08$ ng/ml stieg der Spiegel um rund $0,85 \pm 0,55$ ng/ml. Innerhalb der Verumgruppe stieg der Leptingehalt des Blutes ebenfalls, jedoch von $7,80 \pm 0,99$ ng/ml um $0,70 \pm 0,47$ ng/ml. Es fand sich im zeitlichen Verlauf beider Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,84$).

Auch der mittlere Insulinwert unterschied sich nur geringfügig bei den betrachteten Gruppen. Die Probanden, die nur ein Placebo erhielten, hatten zunächst eine Konzentration von $10,08 \pm 1,91$ μ U/ml im Serum, welche sich bei der vierten Sitzung um $2,51 \pm 3,00$ μ U/ml gesteigert hatte. Dahingegen sank bei den Probanden, die das ACTH 4-10 einnahmen, die Insulinkonzentration von anfangs $11,49 \pm 1,14$ μ U/ml um $0,37 \pm 1,23$ μ U/ml. Auch hinsichtlich der Insulinkonzentration ließ sich zwischen den beiden Probandenkollektiven im Beobachtungszeitraum keine signifikante Veränderung feststellen ($p=0,52$).

Betrachtet man die Konzentrationen des Hormons ACTH im Serum der Probanden, lässt sich auch hier sagen, dass diese in ihren Beträgen nur gering differierten.

Es ergab sich bei den unbehandelten Personen ein durchschnittlicher Hormongehalt von $21,04 \pm 2,94$ pg/ml. Dieser sank im Verlauf um $0,63 \pm 1,65$ pg/ml. Auch bei der Personengruppe, die das Verum intranasal einnahm, fiel der ACTH-Spiegel im Verlauf. Deren Konzentration reduzierte sich von $22,09 \pm 2,07$ pg/ml um $1,62 \pm 1,45$ pg/ml, gemessen nach zwölf Wochen Therapie. Der Unterschied im Hormongehalt der zwei Gruppen war nicht als signifikant anzusehen ($p=0,62$).

Die Konzentration des Kortisols in beiden Gruppen ist grafisch in Abbildung 2 (Seite 25) verdeutlicht.

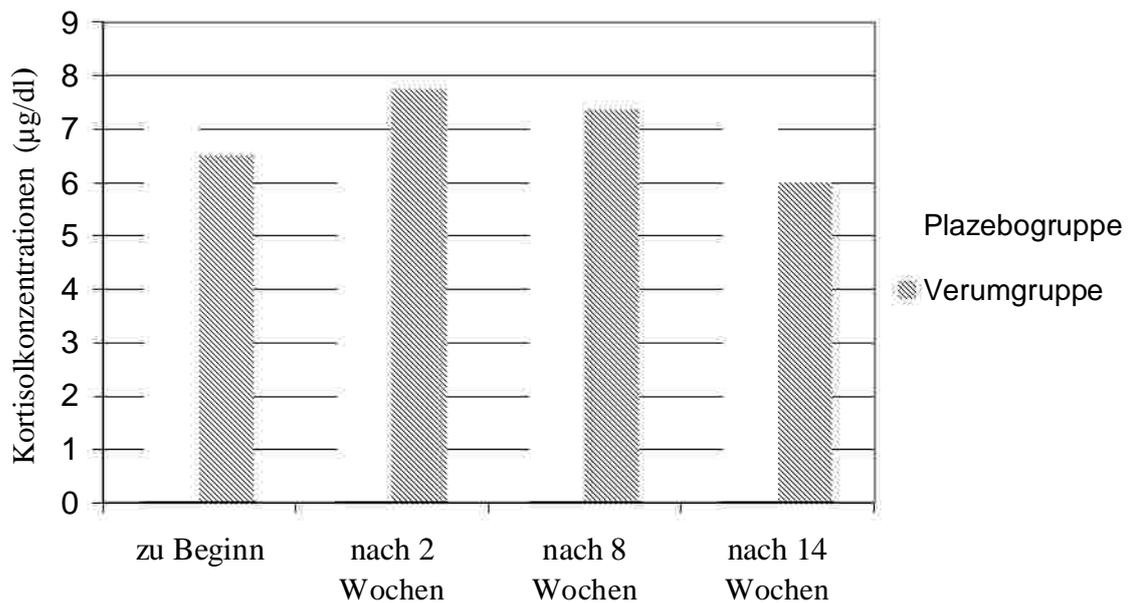


Abb. 2: *Kortisolkonzentrationen im Studienverlauf bei Placebo- und Verumgruppe zu Beginn (Sitzung 0, baseline), nach 2 Wochen (Sitzung 1), nach 8 Wochen (Sitzung 2) und am Schluss der Studie (Sitzung 3)*

Wie hier zu erkennen ist, bestand schon zu Beginn der Studie ein recht großer Unterschied hinsichtlich der absoluten Konzentration des Kortisols zwischen den Gruppen. Die mittlere Kortisolkonzentration betrug in der Placebogruppe vor Beginn der Studie $7,88 \pm 1,26$ µg/dl, wohingegen der Vergleichsgruppe eine Konzentration von $6,49 \pm 0,58$ µg/dl zuzuordnen war. Nach der Eingewöhnungsphase von zwei Wochen, in der ja beide Gruppen nur das Placebo bekamen, hatten sich die Verhältnisse umgekehrt. In der Gruppe, die später das Placebopräparat erhielt, sank die Kortisolkonzentration um rund $1,14 \pm 0,67$ µg/dl, während die Probandengruppe, die im Folgenden mit ACTH 4-10 behandelt wurde, einen Zuwachs derselben um $1,25 \pm 0,87$ µg/dl aufwies. Trotz gleicher Behandlung war hier somit ein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0,047$).

Im weiteren Verlauf näherten sich beide Gruppen wieder den Anfangswerten an. Es ergab sich bei der Abschlussuntersuchung ein Mittelwert von $7,45 \pm 1,04$ µg/dl Kortisol für die Referenzgruppe und eine Konzentration von $5,98 \pm 0,57$ µg/dl für die Verumgruppe. Insgesamt war im Vergleich der Ergebnisse des Beginns der baseline mit der dritten Untersuchung keine Signifikanz zu ermitteln, jedoch war sie zwischen der ersten und der letzten Untersuchung gegeben ($p=0,018$).

Tabelle 3: Veränderungen der Hormonkonzentrationen ACTH, Insulin, Leptin und Kortisol am Ende der baseline (Sitzung 1), nach acht Wochen (Sitzung 2) sowie nach 14 Wochen (Sitzung 3) Studiendauer unter Gabe von Placebo und ACTH 4-10 (Verum).

Variable	Gruppe	Sitzung 1				Sitzung 2				Sitzung 3			
		n	MW ± SEM	min	max	n	MW ± SEM	min	max	n	MW ± SEM	min	max
ACTH (pg/ml)	Placebo	11	21,04 ± 2,94	7,10	43,30	11	20,68 ± 2,70	7,70	40,10	10	20,08 ± 1,89	9,60	30,60
	Verum	13	22,09 ± 2,07	9,50	37,10	13	23,55 ± 2,12	10,30	36,50	13	20,48 ± 1,97	10,40	33,50
Insulin (µU/ml)	Placebo	11	10,08 ± 1,91	4,60	23,90	11	18,08 ± 6,63	5,20	81,10	11	12,59 ± 4,56	2,90	54,60
	Verum	13	11,49 ± 1,14	5,30	20,60	13	17,41 ± 4,41	5,80	66,30	13	11,12 ± 1,0	6,70	18,20
Leptin (ng/ml)	Placebo	11	7,12 ± 1,08	2,80	14,20	11	6,71 ± 0,82	2,40	11,20	11	7,96 ± 1,36	1,70	14,70
	Verum	13	7,80 ± 0,99	2,20	13,50	13	8,42 ± 1,06	3,0	16,0	13	8,50 ± 0,95	3,10	15,40
Kortisol (µg/dl)	Placebo	11	6,75 ± 1,09	3,20	12,50	11	7,19 ± 1,06	3,80	13,70	11	7,45 ± 1,04	3,80	16,30
	Verum	13	7,74 ± 0,90	3,70	13,60	12	7,34 ± 0,73	3,90	11,20	12	5,98 ± 0,57	2,70	8,70

n: Gruppenteilnehmerzahl, MW: Mittelwert, SEM: standard error of the mean, min: minimaler Wert, max: maximaler Wert.

3.4 Ergebnisse der Lipiduntersuchungen im Blut

Bei allen vier Sitzungen erfolgte eine Erfassung der Konzentrationen von Triglyzeriden, Gesamt-, HDL- sowie LDL-Cholesterin im Blut der Studienteilnehmer.

Die Werte der Triglyzeride zu Anfang der Studie waren in den zwei Gruppen vergleichbar. Bei den Teilnehmern, die das Placebo erhielten, lag der mittlere Triglyzerid-Spiegel bei $1,91 \pm 0,61$ mmol/l. Er nahm in den nächsten zwölf Wochen um $0,14 \pm 0,16$ mmol/l zu. Der Spiegel der therapierten Gruppe erhöhte sich ebenfalls, jedoch von $1,39 \pm 0,14$ mmol/l um $0,17 \pm 0,24$ mmol/l bei der Abschlusssitzung. Es war hier im Zeitverlauf keine Signifikanz festzustellen ($p=0,47$).

Auch die Konzentrationen des Gesamtcholesterins sowie seiner Untergruppen unterschieden sich nicht signifikant zwischen Verum- und Placebo-behandelter Teilnehmergruppe (p in jedem Falle $> 0,05$).

Der Cholesteringehalt in der Teilnehmergruppe, die kein Verum erhielten, wurde bei der ersten Sitzung mit im Mittel $5,18 \pm 0,47$ mmol/l bestimmt. Dieser hatte sich, gemessen bei der letzten Sitzung, um $0,44 \pm 0,18$ mmol/l gesteigert. Bei den Studienmitgliedern, die das ACTH 4-10 bekamen, ergab sich eine mittlere Konzentration von $5,00 \pm 0,24$ mmol/l, die sich im Verlauf der Studie um $0,13 \pm 0,15$ mmol/l erhöhte.

Die durchschnittliche Konzentration des Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterins betrug in der Placebogruppe $2,86 \pm 0,38$ mmol/l. Sie steigerte sich über die folgenden Wochen um $0,89 \pm 0,17$ mmol/l. Im Vergleich hierzu hatte die Verumgruppe eine Konzentration von zunächst $2,79 \pm 0,23$ mmol/l, die sich über die Studiendauer um den Betrag von $0,66 \pm 0,20$ mmol/l vergrößerte.

Die Konzentration des High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterins stieg in der unbehandelten Gruppe von anfänglichen $1,26 \pm 0,11$ mmol/l um $0,13 \pm 0,06$ mmol/l und in der ACTH-Gruppe von $1,25 \pm 0,06$ mmol/l um $0,12 \pm 0,03$ mmol/l.

Tabelle 4: Veränderungen von Triglyzerid- und Cholesterinkonzentrationen am Ende der baseline (Sitzung 1), nach acht (Sitzung 2) sowie nach 14 Wochen (Sitzung 3) Studiendauer unter Gabe von Placebo oder ACTH 4-10 (Verum).

Variable	Gruppe	Sitzung 1				Sitzung 2				Sitzung 3			
		n	MW ± SEM	min	max	n	MW ± SEM	min	max	n	MW ± SEM	min	max
Triglyzeride (mmol/l)	Placebo	11	1,91 ± 0,61	0,50	7,85	11	2,24 ± 0,49	1,11	6,39	11	2,05 ± 0,54	0,89	7,14
	Verum	13	1,39 ± 0,14	0,64	2,35	11	1,60 ± 0,25	0,72	3,25	13	1,56 ± 0,33	0,59	5,30
Gesamt-Chol. (mmol/l)	Placebo	11	5,18 ± 0,47	2,75	8,42	11	5,25 ± 0,37	2,99	7,25	11	5,62 ± 0,50	2,60	8,04
	Verum	13	5,0 ± 0,24	3,70	6,67	11	5,15 ± 0,27	3,78	7,05	13	5,13 ± 0,31	3,58	7,52
HDL-Chol. (mmol/l)	Placebo	11	1,26 ± 0,11	0,92	2,05	10	1,26 ± 0,09	1,03	1,79	10	1,35 ± 0,07	1,09	1,81
	Verum	13	1,25 ± 0,06	0,69	1,64	11	1,35 ± 0,08	0,92	1,96	13	1,36 ± 0,07	0,83	1,80
LDL-Chol. (mmol/l)	Placebo	11	2,86 ± 0,38	0,97	4,73	10	3,45 ± 0,27	1,94	4,64	10	3,85 ± 0,46	1,08	5,98
	Verum	13	2,79 ± 0,23	1,80	4,58	11	3,27 ± 0,23	2,02	4,64	12	3,48 ± 0,26	2,0	4,55

n: Gruppenteilnehmerzahl, min: minimaler Wert, max: maximaler Wert, MW: Mittelwert, SEM: standard error of the mean, Gesamt-Chol.: Gesamt-Cholesterin, HDL-Chol.: high density lipoprotein-Cholesterin, LDL-Chol.: low density lipoprotein-Cholesterin.

3.5 Ergebnisse der Katecholaminbestimmungen im Sammelurin

Vor jedem Untersuchungstermin sammelten die Probanden über 24 Stunden den Urin. In diesem Sammelurin wurden dann die folgenden Katecholamine bestimmt: Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin sowie deren Hauptabbauprodukt Vanillinmandelsäure.

Die Adrenalinausscheidung im Urin betrug bei den Teilnehmern, die Placebo erhielten, durchschnittlich $6,75 \pm 0,73 \mu\text{g/d}$ und verringerte sich um $0,29 \pm 0,81 \mu\text{g/d}$. Die Gruppe, welche das Verum erhielt, wies einen Mittelwert von $10,18 \pm 1,94 \mu\text{g/d}$ auf. Nach rund drei Monaten Studiendauer hatte sich dieser um $2,73 \pm 1,48 \mu\text{g/d}$ vermindert.

In der Placebogruppe war zu Beginn eine 24-Stunden-Ausscheidung von Noradrenalin von $19,88 \pm 2,86 \mu\text{g/d}$ zu finden. Sie reduzierte sich um $4,43 \pm 4,49 \mu\text{g/d}$. Die therapierte Gruppe hatte einen Abfall der Noradrenalinausscheidung von $0,55 \pm 2,63 \mu\text{g/d}$ bei einem Anfangswert von $23,73 \pm 4,15 \mu\text{g/d}$ zu verzeichnen.

Die mittlere Vanillinmandelsäureexkretion bewegte sich in der Referenzgruppe um $3,43 \pm 0,70 \text{ mg/d}$ und nahm um $0,80 \pm 1,20 \text{ mg/d}$ ab. Dagegen war in der behandelten Gruppe ein Zuwachs der Exkretion von $1,51 \pm 0,52 \text{ mg/d}$ bei anfänglich $2,59 \pm 0,36 \text{ mg/d}$ zu sehen.

Betrachtet man die Dopaminausscheidung der Probanden, nahm diese in der Placebogruppe von $352,88 \pm 71,95 \mu\text{g/d}$ um $123,29 \pm 93,02 \mu\text{g/d}$ ab, wohingegen in der Gruppe, die mit ACTH 4-10 behandelt wurde, ein geringer Zuwachs von $276,09 \pm 20,24 \mu\text{g/d}$ um $18,45 \pm 25,57 \mu\text{g/d}$ auffiel.

Auch in bezug auf die erörterten Katecholamine unterschieden sich die Probandengruppen in keinem der Parameter ($p > 0,05$).

Tabelle 5: Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen im 24-Stundensammelurin am Ende der baseline (Sitzung 1), nach acht Wochen (Sitzung 2) sowie nach 14 Wochen (Sitzung 3) Studiendauer unter Gabe von Placebo sowie ACTH 4-10 (Verum).

Variable	Gruppe	Sitzung 1				Sitzung 2				Sitzung 3			
		n	MW ± SEM	min	max	n	MW ± SEM	min	max	n	MW ± SEM	min	max
A-Ex (µg/d)	Placebo	8	6,75 ± 0,73	5,0	10,0	11	12,27 ± 1,74	6,0	25,0	10	6,50 ± 0,83	4,0	13,0
	Verum	11	10,18 ± 1,94	4,0	24,0	13	14,31 ± 0,48	6,0	25,0	13	7,77 ± 0,91	4,0	15,0
NA-Ex (µg/d)	Placebo	8	19,88 ± 2,86	11,0	36,0	11	23,45 ± 2,84	10,0	41,0	10	18,80 ± 2,29	8,0	28,0
	Verum	11	23,73 ± 4,15	10,0	59,0	13	28,08 ± 2,95	14,0	48,0	13	25,15 ± 3,99	9,0	55,0
Dopa-Ex (µg/d)	Placebo	8	352,88 ± 71,95	173,0	785,0	11	317,45 ± 51,57	78,0	687,0	10	237,0 ± 22,49	127,0	310,0
	Verum	11	276,09 ± 20,24	176,0	422,0	13	290,85 ± 19,35	158,0	411,0	13	294,69 ± 20,90	157,0	386,0
VMS-Ex (mg/d)	Placebo	8	2,99 ± 0,59	1,20	5,70	11	2,59 ± 0,35	1,50	5,0	10	3,47 ± 0,68	0,40	7,20
	Verum	11	2,59 ± 0,36	1,10	5,40	13	2,80 ± 0,25	0,80	4,0	13	5,62 ± 1,19	2,0	17,30

n: Gruppenteilnehmerzahl, MW: Mittelwert, SEM: standard error of the mean, min: minimaler Wert, max: maximaler Wert, A-Ex: Adrenalinausscheidung, NA-Ex: Noradrenalinausscheidung, Dopa-Ex: Dopaminausscheidung, VMS-Ex: Vanillinmandelsäureausscheidung

4 Diskussion

Alle Probanden, die in der Studie untersucht wurden, können als übergewichtig eingestuft werden, da ein Body Mass Index (BMI) von durchschnittlich 29,9 kg/m² oberhalb des allgemeingültigen Normbereiches für Männer (BMI 20-24,9 kg/m²) liegt [38]. Frercks et. al. erwähnen aber auch, dass eine altersbezogene Betrachtung des BMI, auch Queteletindex genannt, sinnvoll ist. Jedoch steige das Risiko generell um ein Vielfaches an, unter den bekannten Erkrankungen und Erscheinungen in Zusammenhang mit der Adipositas [93] zu leiden, sobald der BMI, der eine starke Korrelation mit dem Körperfett hat [17,60], über 25 kg/m² liegt.

Zu diesen Erscheinungen zählen zum Beispiel ein erhöhter Blutdruck, die Erhöhung der Nüchternwerte von Insulin, der Blutglukose sowie der von Blutfetten wie Triglyzeriden und Cholesterinen. Aus diesem Grunde ist es sehr wichtig, Therapiestrategien gegen das Übergewicht zu entwickeln, die, bezogen auf die individuelle Ausprägung, eingesetzt werden.

Wie anfangs bereits erwähnt, sind viele ätiologische Faktoren der Adipositas bekannt. In diesem Zusammenhang führen Comuzzie et. al. zum Beispiel genetische Faktoren und den individuellen Lebensstil an [23]. Dennoch bleiben oft bei molekulargenetischen Aspekten und daraus folgend bei therapeutischen Konsequenzen Fragen offen.

Eine Betrachtung der Literatur zeigt, dass die Beeinflussung des Körpergewichtes einer Regulation durch eine Vielzahl von Hormonen, Transmitterstoffen und wahrscheinlich zahlreicher unbekannter Stoffe unterliegt. Hieraus ergeben sich zukünftig möglicherweise auch zahlreiche therapeutische Möglichkeiten. Bisher gelingt es nur selten, eine wirklich langfristige Gewichtsreduktion zu bewirken [42,78].

In einer Vorgängerstudie konnte gezeigt werden, dass zu den erwähnten gewichtsregulierenden Substanzen auch das ACTH 4-10 gehört. Dessen intranasale Einnahme über sechs Wochen führte hier zu einer signifikanten Körpergewichtsabnahme von 0,79 kg, Reduktion des BMI sowie der Fettmasse bei normalgewichtigen Probanden [35]. Diese Parameter der in der vorliegenden Studie untersuchten übergewichtigen Probanden wurden im Rahmen einer Parallelstudie betrachtet. Sie veränderten sich jedoch im Vergleich von Placebo- zu therapierter Gruppe über die Zeit nicht.

Bei der Untersuchung des Übergewichtes und seiner Ursachen wächst seit 1995 das wissenschaftliche Interesse an der Beeinflussung der Energiebalance durch Aufnahme und

Verbrauch von Nahrung [21]. Aus diesem Grund war es von großem Interesse, ob die Gewichtsabnahme der Probanden in der Vorgängerstudie über eine Veränderung des Energieumsatzes vollzogen wurde. Somit wurde in der vorliegenden Studie das Hauptaugenmerk auf diese Frage gerichtet.

Es gibt verschiedene Methoden, den Energieverbrauch eines Menschen zu ermitteln. Hierzu zählen die direkte und die indirekte Kalorimetrie sowie Formeln zur Berechnung des Energieumsatzes [63,108]. Die Aussagefähigkeit dieser Verfahren wird zum Teil kontrovers diskutiert. Da jedoch der Literatur zufolge die Messung des Energieumsatzes mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie die präzisesten Ergebnisse liefert und somit der Berechnung des Energieumsatzes, zum Beispiel über die Nutzung der „lean body mass“ [26], überlegen ist [16,73], fand diese Methode hier Anwendung. Sie ist unter Standardbedingungen eine wenig variierende und deshalb gut reproduzierbare Methode, um über den Gasaustausch [112], die Energiehomöostase und indirekt über den Gewichtsverlauf Auskunft zu erhalten [46,49,63,72].

Der Energieumsatz unter standardisierten Ruhebedingungen ist bei Übergewichtigen generell in absoluter Zahl erhöht [36,51,103]. So überstieg der Grundumsatz der übergewichtigen Frauen in einer Studie von Felig den der normalgewichtigen um 350-375 kcal/d [36]. In der Studie von Jequier wurden 1983 für den Grundumsatz der normalgewichtigen Frauen Werte von 1267,2 kcal/d gefunden. Bei den übergewichtigen Frauen betrug der Energieumsatz in Ruhe und bei Nahrungskarenz rund 1713 kcal/d [51]. Verglichen mit diesen Werten aus der Literatur waren die Messwerte des Ruheenergieumsatzes der vorliegenden Studie ebenfalls erhöht, wenngleich ein Vergleich nur bedingt möglich ist, da Größen wie BMI, Körpergröße und -gewicht sowie das unterschiedliche Geschlecht ebenfalls verglichen werden müssen. Es ist zu schließen, dass auch der gesamte Energieverbrauch durch den großen Anteil, den der Grundumsatz besitzt, bei übergewichtigen Menschen erhöht ist [36,81,103]. Deshalb müssen die meisten übergewichtigen Menschen mehr Nahrung zu sich nehmen, um ihr Gewicht beizubehalten [49].

Nach Literaturangaben ist ein erhöhter Grundumsatz eher durch eine Vermehrung der fettfreien Masse [9,42,48,49,50,73,81,82] bedingt. Bezieht man den Energieumsatz in Ruhe auf den fettfreien Anteil des Körpergewichtes, sind die Werte bei normal- und übergewichtigen Menschen vergleichbar [36,37,50,81]. Da das Fettgewebe einen viel höheren Anteil an der Gewichtszunahme hat (75%), ist der Energieumsatz bezogen auf das Körpergewicht bei übergewichtigen Menschen sogar erniedrigt [36]. Dies würde die Theorie bestätigen,

dass vor allem der fettfreie Anteil als metabolisch aktiveres Gewebe zu einer Erhöhung des absoluten Energieumsatzes beiträgt.

Diese Betrachtung ist dann wichtig, wenn man sich den Energieumsatz nach einer Gewichtsreduktion anschaut. Nach Meinung vieler Autoren sinkt der Energieumsatz mit Verlust von Körpermasse [42,43,48] um rund 20 kcal/d je verlorenem Kilogramm [50]. Es ist somit schwierig, das niedrigere Körpergewicht mit dem niedrigeren Energieumsatz durch eine geringe Nahrungszufuhr in eiserner Disziplin zu erhalten [50]. Ob jedoch die Reduktion des Energieumsatzes auf einem Verlust der fettfreien Zellmasse oder des Fettes selbst oder einer Kombination aus beidem basiert, wird kontrovers diskutiert [42,43]. Wenn vor allem der Zellanteil für den Energieumsatz wichtig ist, wäre eine Diät, die hauptsächlich den Fettanteil reduziert, von Vorteil, da das metabolisch aktivere Gewebe dann zu einem Erhalt des Energieumsatzes und damit zu einer erleichterten Diät führte [42]. Die fettreduzierte Diät wird in einer Leitlinie der Gesellschaft für Ernährung als wichtige Basistherapie der Adipositas angegeben [30].

Im Verlauf der vorliegenden Untersuchungen kam es, als Ausdruck einer fehlenden Gewichtsreduktion, nicht zu einer signifikanten Abnahme des Energieverbrauches unter Ruhebedingungen. Einige Autoren erheben den Einwand, dass sich nur grobe Änderungen im Körpergewicht als signifikante Veränderungen im Energieumsatz niederschlagen [72]. Aber auch Körpergewicht und BMI der Probanden, die in einer Parallelstudie diskutiert werden, veränderten sich nicht signifikant.

Eine mögliche Erklärung ist eine veränderte Nahrungsaufnahme durch die Probanden. Unwahrscheinlich bei dem Verfahren der doppelten Verblindung ist allerdings, dass nur die Probanden der Verumgruppe mehr Nahrung zu sich genommen haben, um unbewusst einer Gewichtsabnahme entgegenzuwirken. Aus der Literatur ist auch zu ersehen, dass sich das Essverhalten (beziehungsweise die "Attraktivität" der Nahrung) der Probanden nicht durch eine Einnahme der Wirksubstanz ändert [35]. Es wurde während der Studie auf eine Erhebung des Essverhaltens der Probanden verzichtet, da von der möglichen Wirkung auf das Körpergewicht wie in der Vorgängerstudie [35] abgelenkt werden und somit die Ergebnisse in Bezug hierauf nicht verfälscht werden sollten. Tatsächlich wurden Versuche zur eingangs angeführten, vielfach erforschten Wirkung von ACTH 4-10 auf die Aufmerksamkeit [10,34] und das Gedächtnis genutzt, um die Probanden von den eigentlichen Zielparametern der Studie abzulenken. So wurden bei den Probanden im Stroop-Test, einem Aufmerksamkeitstest, und einem Gedächtnistest, der gelernte Wortpaare standardisiert

abfrage, kognitive Gedächtnisfunktionen geprüft. Die Ergebnisse wurden zwar ausgewertet, jedoch nicht in die Betrachtung einbezogen.

Dass es nicht im gesamten Kollektiv zu einer signifikanten Verkleinerung des Grundumsatzes kam, zeigt, dass eine Gewöhnung, die sich auf die Ergebnisse verfälschend auswirken könnte, ausgeschlossen werden kann. Auch wurde die Grundforderung erfüllt, dass sich die Probanden lange genug an das Atmen unter einer Haube habituieren konnten [2]. Einige Studienleiter dehnten die Messung des Energieumsatzes auf 50 Minuten [36] bis zu einer Stunde [28,81] aus. In vielen anderen Studien aber schien eine halbe Stunde [48,71] oder weniger [73,112] ausreichend, so dass in der vorliegenden Studie ein Messintervall von 30 Minuten angemessen war.

In der Studie war eine Nahrungskarenz von 14 Stunden die Regel. In der Studie von Dauncey wurde vor allem die kurzfristige Änderung des Energieverbrauches nach einer Nahrungsaufnahme beobachtet. Er kam zu dem Schluss, dass selbst nach einer Nahrungskarenz von mehr als 12 Stunden die letzte Kalorienzufuhr einen Beitrag am dann ermittelten Energieumsatz hat [28]. Außerdem wurden die Probanden dieser Studie in einem Zeitraum zwischen 13.00 Uhr und 18.00 Uhr untersucht. Somit handelt es sich dann den Kriterien nach [91] nicht um einen basalen, sondern um einen standardisierten Energieumsatz. Deswegen wurde der Energieverbrauch hier als ein standardisierter beschrieben und nicht als Grundumsatz.

Die Berechnung des Energieumsatzes basiert neben anderen Parametern auf dem Sauerstoffverbrauch pro Minute. Ein Zusammenhang zwischen Sauerstoffkonsum und Körpergewicht ist mehrfach belegt worden [81]. Bereits 1970 zeigte sich diese Korrelation in einer Studie mit übergewichtigen Frauen [18]. Außerdem wurde hier neben einem Anstieg nach Nahrungsaufnahme eine tageszeitliche Schwankung derselben entdeckt. Die niedrigsten Werte waren in der Nacht sowie am frühen Morgen zu verzeichnen. Also war es auch hier wichtig, die Probanden jeweils zur gleichen Tageszeit zu untersuchen, was in dieser Studie der Fall war. In der damaligen Studie wurden massiv übergewichtige Frauen untersucht (BMI im Mittel 58,9 kg/ m²). Deshalb ergaben sich hier hohe Werte für den Sauerstoffverbrauch. An der vorliegenden Arbeit waren jedoch nur mäßig übergewichtige Probanden beteiligt, woraus die auch nur gering bis mäßig erhöhten Werte resultieren.

Bei der Bestimmung des Energieumsatzes mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie ist neben dem Sauerstoffverbrauch auch die Kohlendioxidproduktion von Bedeutung. Aus Kohlendioxidproduktion und Sauerstoffverbrauch wird dann der Respiratorische Quotient RQ berechnet [92]. Dieser ist von verschiedenen Faktoren abhängig. So beeinflussen nicht nur

die Nahrungszusammensetzung, sondern auch körperliche Aktivität und der Energiegehalt der Nahrung diesen Quotienten [28,90]. Da diese Faktoren im Rahmen der Studie der Bedingungen wegen keine Rolle spielen, schwankten die Werte für den RQ nur in einem kleinen Bereich. Im Verlauf zeichnete sich jedoch weder eine signifikante Veränderung der Kohlendioxidproduktion noch eine des Respiratorischen Quotienten ab.

Der in der Vorgängerstudie festgestellte Gewichtsverlust hätte möglicherweise über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems stattfinden können [35]. Eine Beziehung zwischen Katecholaminen und dem Energieumsatz ist belegt [36]. Dennoch wurde in der vorliegenden Studie keiner der beiden Größen beeinflusst. Weder die Urinkonzentrationen der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin noch des Hauptmetaboliten Vanillinmandelsäure änderten sich.

Das Körpergewicht und vor allem der Körperfettgehalt scheinen von einem Regulationszentrum im Hypothalamus beeinflusst zu werden. Die Hormone Insulin, Leptin und Kortisol spielen dabei als Stellgrößen eine große Rolle [34]. Es ist in vorhergehenden Studien ein Effekt des ACTH 4-10 auf die Hypophysen-Nebennierenrindennachse verneint worden [10,12,13,35,94]. Sowohl die Spiegel des Adrenocorticotropen Hormons als auch die Kortisolspiegel blieben konstant [66]. Lediglich Brain fand in einer seiner Studien 1972 heraus, dass das adrenale Gewicht unter Gabe von ACTH 4-10 anstieg [15]. Eine Kortisol- und ACTH-Bestimmung wurde nicht durchgeführt. In dieser Studie konnte aber eine signifikante Abnahme der Kortisolspiegel der mit dem Verum behandelten Probanden nachgewiesen werden. Diese Abnahme ist nur für den Vergleich der erhobenen Messwerte der ersten Sitzung mit denen der dritten Sitzung signifikant (siehe Abb. 2, Seite 27).

Jedoch war diese Veränderung beim Vergleich der baseline (Sitzung 0) mit der dritten Sitzung nicht zu verzeichnen. Es fand also eine starke Zunahme der Kortisolkonzentration in der Verumgruppe von der baseline zur ersten Sitzung statt. Ein Effekt durch das ACTH 4-10 kann hier ausgeschlossen werden, da während der baseline-Phase alle Probanden ein Placebo bekamen. Technische Fehler bei der Bestimmung der Konzentration sind ebenfalls nicht als Ursache in Betracht zu ziehen. Es bleibt also offen, worauf die signifikante Zunahme der Kortisolkonzentration von der baseline zur ersten, und die Abnahme derselben von der ersten zur dritten Sitzung beruht. Gegen einen adrenalen Effekt spricht, dass die Konzentration des ACTH sich weder kompensatorisch verringerte noch anstieg.

Ein ebenfalls wichtiges Hormon bei der Beschäftigung mit dem Körpergewicht und dessen Regulation ist, wie in der Einführung angedeutet, das Leptin [20,59]. Dieses obese-Genprodukt wurde zum ersten Mal 1994 aus Mäusen isoliert und sequenziert [117]. Leptin besitzt verschiedene zentrale Wirkungen, die als Feedbackmechanismus zwischen Hirn- und Fettgewebe in Sättigungs- und Appetitzentren des Hypothalamus eine Rolle spielen [85,89,96]. Unter anderem soll es den Stoffwechsel anregen sowie die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht reduzieren [21,74]. Leptin wird als Produkt des ob-Gens von Fettzellen gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben [24,59]. Da die sezernierte Menge mit der Fettmasse und dem BMI korreliert [22], wurden bei den Probanden der Studie Werte gemessen, die im Durchschnitt bis auf das Zweifache der Norm erhöht waren. Da das Hormon aber eigentlich den Appetit senken soll und somit das Gewicht reduziert, müsste dessen erhöhte Konzentration zu einem Gewichtsverlust führen. Hieraus ist zu schließen, dass übergewichtige Menschen wahrscheinlich in irgendeiner noch unbekanntem Weise gegenüber Leptin unempfindlich sind [71,85,96]. Auch die Konzentration dieses Hormons veränderte sich als Ausdruck der gleichgebliebenen Fettmasse unter der Behandlung mit ACTH 4-10 nicht. In der Vorläuferstudie war jedoch eine signifikante Abnahme der Leptinspiegel zu verzeichnen.

Der Einfluss von Leptin wurde in Studien mit normal- und übergewichtigen Menschen [24], in Tierstudien [53] und auf molekulargenetischer Basis [61] bisher gut erforscht. So konnte 1996 gezeigt werden, dass das Verhältnis des Leptins von Liquor zu Serum bei adipösen Patienten niedriger ist als jenes der schlanken. Hieraus wurde geschlossen, dass Leptin über einen sättigbaren Transport in die Hirnflüssigkeit gelangt, um dort dann seine Wirkung zu entfalten [22,88]. Dieser Transport könnte bei adipösen Patienten defekt sein. Die Leptinspiegel könnten also auch wegen der fehlenden Wirkung in einer Art Rückkoppelungsmechanismus erhöht sein [25]. Weiterhin ist beschrieben, dass die Effekte des Leptins intrazerebral wahrscheinlich über das Melanocortinsystem vermittelt werden. Diesem System wird ebenfalls eine Beteiligung an der Regulation des Energiehaushaltes [115] sowie eine stimulierende Beeinflussung des Schilddrüsenregelkreises zugeschrieben [53]. Möglicherweise können die physiologische Wirkung von Leptin oder synthetische, verwandte Substanzen einmal therapeutisch genutzt werden.

Bekannt ist, dass bei adipösen Menschen gehäuft eine Hyperinsulinämie beobachtet wird. Zum Beispiel beschrieben Viner et al., dass 40 % der untersuchten übergewichtigen Jugendlichen eine Hyperinsulinämie aufwiesen [107]. In einer Studie von Denzer et al. lag bei 82,4 % der adipösen Jugendlichen und Adoleszenten eine Hyperinsulinämie [29] vor.

So kann es dann, vor allem oberhalb des 40. Lebensjahrs, durch eine Insulinresistenz zu dem Problem des mit der Adipositas gehäuft auftretenden Diabetes mellitus Typ 2 kommen. Bei den übergewichtigen männlichen Probanden der vorliegenden Studie fanden sich normwertige Insulinspiegel. Diese veränderten sich im Laufe der Studie, im Gegensatz zur Untersuchung mit den normalgewichtigen Probanden, nicht signifikant.

Die Fettwerte betreffend ist in der Literatur geschildert, dass sie mit steigendem BMI, zum großen Teil auch genetisch beeinflusst, ebenfalls ansteigen [27,109]. Die Probanden der vorliegenden Studie wiesen im Durchschnitt jedoch sowohl normale Triglyzerid- als auch Cholesterinwerte auf. Sie änderten sich nicht unter Therapie mit ACTH 4-10.

Die entscheidende Frage ist, warum das ACTH 4-10 bei normalgewichtigen Probanden zur Gewichtsabnahme geführt hat, bei Übergewichtigen jedoch nicht zu einer Beeinflussung des Energieumsatzes in Ruhe führte, der in Relation zum Körpergewicht zu sehen ist.

Es wurden in den vorigen zwei Versuchen sowohl die Effekte auf Kognition als auch auf Körpergewicht durch intranasale Gabe erreicht. Eine passive Diffusion des Melanocortins über die Lamina cribrosa in den Liquor ist möglich, aber auch ein aktiver Transport ist nicht auszuschließen. Zu den möglichen Rezeptoren, an die das ACTH 4-10 im Hypothalamus bindet, zählen die Melanocortinrezeptoren, hierbei vor allem der MC4-R [34,35]. Dieser Rezeptor soll im Nucleus arcuatus des Hypothalamus hauptsächlich für die Regulation des Körpergewichtes verantwortlich sein. Ein Defekt dieses Rezeptors führte bei Mäusen zu überhöhtem Körpergewicht bei Hyperphagie, Hyperglykämie und Hyperinsulinämie [44]. Ein anderes Melanocortin, das desacetyl- α -MSH, das ähnliche kognitive Wirkungen wie das ACTH 4-10 zeigt, bindet in vitro um ein Vielfaches stärker an diesen Rezeptor, ohne jedoch die gewichtsreduzierende Eigenschaft zu besitzen [34,35]. Es ist also wahrscheinlich, dass das benutzte ACTH-Fragment noch zusätzlich für andere Rezeptoren ein Ligand ist.

Für die verminderte Wirksamkeit des ACTH 4-10 bei adipösen Menschen könnten sowohl eine verminderte Rezeptorempfindlichkeit als auch eine reduzierte Empfindlichkeit von Stellgrößen des Regelkreises, in den die Substanz eingreift, verantwortlich sein.

Die intranasale Einnahmedauer der Wirksubstanz betrug in diesem Versuch zwölf Wochen. In den Vorgängerstudien wendeten die Probanden das ACTH 4-10 über einen Zeitraum von nur sechs Wochen an [34,35]. Die tägliche Dosis des Verums bei den Versuchen war identisch. Da auch in bezug auf die kognitiven Effekte eine dosisabhängige Wirkung des ACTH 4-10 gezeigt wurde [10], ist vielleicht, angesichts möglicher sättigbarer oder

defekter Rezeptoren für den gewichtsregulierenden Effekt des ACTH 4-10, eine in Dosis und Anwendungsdauer intensiviertere Therapie bei übergewichtigen Menschen vonnöten. Entsprechende Untersuchungen im Hinblick hierauf liegen derzeit jedoch noch nicht vor.

5 Zusammenfassung

1967 wurde zum ersten Mal das synthetische Heptapeptid ACTH 4-10 erwähnt, das eine Aminosäuresequenz des Proopiomelanocortins darstellt und Ligand für den im Cerebrum vorkommenden Melanocortinrezeptor-4 ist. Über viele Jahre wurde vor allem dessen Einfluss auf kognitive Funktionen erforscht. Schließlich zeigte eine Vorgängerstudie, dass die intranasale Gabe der Substanz zu einem signifikanten Gewichtsverlust bei normalgewichtigen Probanden führte. Fragestellung der vorliegenden Studie war, ob es unter Anwendung des ACTH 4-10 zu einer Reduktion des Ruheenergieumsatzes als Ausdruck eines Gewichtsverlustes bei übergewichtigen Menschen kommt.

Dazu erhielten 13 Probanden das ACTH 4-10 intranasal über 12 Wochen zweimal täglich, eine Gruppe von 11 Probanden erhielt ein Placebopräparat. Der BMI des gesamten Studienkollektivs reichte von 26,6 bis 35,3 kg/m². Bei Studienbeginn war der unter Nutzung der indirekten Kalorimetrie ermittelte mittlere Ruheenergieumsatz der adipösen Probanden mit 1965 kcal/d höher, als es bei Normalgewichtigen laut Literaturangaben zu erwarten ist. Während der Studie kam es nicht zu einer signifikanten Veränderung des Energieverbrauches. Hinweise für eine Aktivierung des Sympathischen Nervensystems fanden sich nicht, auch veränderten sich Parameter des Lipidstatus nicht.

Das in den Fettzellen gebildete, appetitreduzierende und katabol wirkende Hormon Leptin war in seiner Konzentration rund doppelt so hoch wie bei normalgewichtigen Menschen. Die erhöhten Spiegel sprechen für eine Resistenz der übergewichtigen Probanden gegenüber diesem Hormon. Eine Veränderung der Leptinkonzentrationen war unter Einfluss von ACTH 4-10 im Gegensatz zur Vorläuferstudie nicht festzustellen.

Eine vorstellbare Erklärung für den ausbleibenden Effekt des ACTH 4-10 auf den Ruheenergieumsatz sowie auf andere Parameter des Stoffwechsels der Probanden ist ein Rezeptordefekt für das Verum, so, wie dies auch bezüglich des Leptins bei übergewichtigen Menschen postuliert wird. Ob die Beeinflussung des Gewichtes in der Vorgängerstudie tatsächlich via Melanocortinrezeptor-4 vermittelt wurde, ist unklar. Eventuell ist angesichts der in Studien dokumentierten Dosisabhängigkeit der kognitiven Effekte der Substanz dies auch in Bezug auf dessen gewichtsregulierende Eigenschaften der Fall, so dass eine Erhöhung der Dosis oder der Dauer der Einnahme bei Adipösen nötig wäre.

In weiteren Forschungen ist eine genaue Betrachtung des Wirkortes und der Kinetik des ACTH 4-10 notwendig, um die Unwirksamkeit der Substanz bei den adipösen Probanden erklären zu können.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Anton-Kuchly B, Laval M, Choukroun M-L, Manciet G, Roger P, Varene P: Postprandial thermogenesis and hormonal release in lean and obese subjects. *J Physiol (Paris)* 80, 321-329 (1985)
- [2] Arciero PJ, Goran MI, Poehlman ET: Resting metabolic rate is lower in women than in men. *J Appl Physiol* 75 (6), 2514-2520 (1993)
- [3] Baker H, Spencer RF :Transneuronal transport of peroxidase-conjugated wheat germ agglutinin (WGA-HRP) from the olfactory epithelium to the brain of the adult rat. *Exp Brain Res* 63, 461-473 (1986)
- [4] Balin BJ, Broadwell RD, Salzman M, El-Kalliny M: Avenues for entry of peripherally administered protein to the central nervous system in mouse, rat and squirrel monkey. *J Comp Neurol* 251, 260-280 (1986)
- [5] Ballor DL, Keeseey RE: A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass, and fat-free mass in males and females. *Int J Obes* 15 (11), 717-726 (1991)
- [6] Banks WA, Kastin AJ: Permeability of the blood-brain barrier to melanocortins. *Peptides* 16, 1157-1161 (1995)
- [7] Beckwith BE, Sandman CA: Central nervous system and peripheral effects of ACTH, MSH, and related peptides. *Peptides* 3, 411-420 (1982)
- [8] Bessard T, Schutz Y, Jequier E: Energy expenditure and postprandial thermogenesis in obese women before and after weight loss. *Am J Clin Nutr* 38 (5), 680-693 (1983)
- [9] Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, Abbott W, Zawadzki JK, Young A, Knowler WC, Jacobowitz R, Moll PP: Familial dependence of the resting metabolic rate. *N Engl J Med* 315, 96-100 (1986)

- [10] Born J, Bräuninger W, Fehm-Wolfsdorf G, Voigt KH, Pauschinger P, Fehm HL: Dose-dependent influences on electrophysiological signs of attention in humans after neuropeptide ACTH 4-10. *Exp Brain Res* 67, 85-92 (1987)
- [11] Born J, Fehm HL, Voigt KH: ACTH and attention in humans: A review. *Neuropsychobiology* 15, 165-186 (1986)
- [12] Born J, Kern W, Pietrowsky R, Sittig W, Fehm HL: Fragments of ACTH affect electrophysiological signs of controlled stimulus processing in humans. *Psychopharmacology* 99, 439-444 (1989)
- [13] Born J, Seidel E, Pietrowsky R, Fehm HL: Brain evoked responses, a bioassay for central actions of Adrenocorticotropin (ACTH 1-39) and Corticotropin Releasing Hormone (CRH) in humans. *Horm Metab Res* 23, 126-130 (1991)
- [14] Born J, Unseld U, Pietrowsky R, Bickel U, Voigt K, Fehm HL: Time course of ACTH 4-10 effects on human attention. *Neuroendocrinology* 52, 169-174 (1990)
- [15] Brain P: Study on the effect of the ACTH 4-10 fraction on isolation-induced intermale fighting behaviour in the albino mouse. *Neuroendocrinology* 10, 371-376 (1972)
- [16] Branson RD: The measurement of energy expenditure: instrumentation, practical considerations, and clinical applications. *Respir Care* 35, 640-656 (1990)
- [17] Bray GA: Overweight is risking fate. Definition, classification, prevalence and risks. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ: Human obesity. Vol.499, 14-28, New York Academy of Sciences, New York, 1987
- [18] Bray G, Schwartz M, Rozin R, Lister J: Relationships between oxygen consumption and body composition of obese patients. *Metabolism* 19, 418-429 (1970)
- [19] Burbach JP, Lebouille JLM, Wang XC: Metabolic conversion of pro-opiomelanocortin peptides by brain peptidases: ACTH, alpha-MSH and β -endorphin. In: de Wied D, Ferrari W: Central actions of ACTH and related peptides. 4. Aufl., 53-67, Liviana Press, Padova, 1986

- [20] Campfield LA, Smith FJ, Burn P: Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science* 280, 1383-1387 (1998)
- [21] Campfield, LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P: Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269, 546-549 (1995)
- [22] Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV: Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 348, 159-161 (1996)
- [23] Comuzzie AG, Allison DB: The search for human obesity genes. *Science* 280, 1374-1377 (1998)
- [24] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334, 292-295 (1996)
- [25] Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ: Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411, 480-484 (2001)
- [26] Cunningham JJ: A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *Am J Clin Nutr* 33, 2372-2374 (1980)
- [27] Dahlén G, Ericson C, de Faire U, Iselius L, Lundman T: Genetic and environmental determinants of cholesterol and HDL-cholesterol concentrations in blood. *Int J Epidemiol* 12, 32-35 (1983)
- [28] Dauncey MJ: Metabolic effects of altering the 24 h energy intake in man, using direct and indirect calorimetry. *Br J Nutr* 43, 257-269 (1980)

- [29] Denzer C, Siegfried W, Siegfried A, Wabitsch M: Insulinresistenz und gestörte Glucosetoleranz bei extrem adipösen Jugendlichen. *Adipositas - Aktuelle Studienergebnisse. Forschung, Klinik und Praxis* 01/2004;
www.dge.de/Pages/navigation/fach_infos/dge_info/2004/fkp0104.html; Stand 01/2004
- [30] Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“,
www.uni-duesseldorf.de/www/AWMF/II/050-001.htm; Stand 06/2003
- [31] Egleton RD, Davis TP: Bioavailability and transport of peptides and peptide drugs into the brain. *Peptides* 18, 1431-1439 (1997)
- [32] Esiri MM, Tomlinson AH: Herpes simplex encephalitis. Immunohistological demonstration of spread virus via olfactory and trigeminal pathways after infection of facial skin in mice. *J Neurol Sci* 64, 213-217 (1984)
- [33] Fehm HL, Born J: Effects of Corticotropin Releasing Hormone (CRH) on human brain function: an analysis based on auditory evoked potentials. *Horm Metab Res* 16, 75-79 (1987)
- [34] Fehm HL, Perras B, Smolnik R, Kern W, Born J: Manipulating neuropeptidergic pathways in humans: a novel approach to neuropharmacology? *Eur J Pharmacol* 405, 43-54 (2000)
- [35] Fehm HL, Smolnik R, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Born J: The melanocortin melanocyte-stimulating hormone/adrenocorticotropin 4 - 10 decreases body fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 1144-1148 (2001)
- [36] Felig P, Cunningham J, Levitt M, Hendler R, Nadel E: Energy expenditure in obesity in fasting and postprandial state. *Am J Physiol* 244, E45-E51 (1983)
- [37] Foster GD, Wadden TA, Mullen JL, Stunkard AJ, Wang J, Feurer ID, Pierson RN, Yang MU, Presta E, Van Itallie TB, Lemberg PS, Gold J: Resting energy expenditure, body composition, and excess weight in the obese. *Metabolism* 37, 467-472 (1988)

- [38] Frercks HJ, Renz-Polster H: Stoffwechsel. In: Renz-Polster H, Braun J: Basislehrbuch Innere Medizin. 2. Aufl., 810-814, Urban & Fischer, München, 2001
- [39] Frick H, Leonhardt H, Starck D, Kühnel W, Putz R: Zentralnervensystem. In: Frick H, Leonhardt H, Starck D, Kühnel W, Putz R: Spezielle Anatomie II. 4. Aufl., 332-333, Thieme, Stuttgart, 1992
- [40] Gantz I, Shimoto Y, Konda Y, Miwa H, Dickinson CJ, Yamada T: Molecular cloning, expression, and characterization of a fifth melanocortin receptor. *Biochem and Biophys Res Commun* 200, 1214-1220 (1994)
- [41] Greven HM, de Wied D: The active sequence in the ACTH molecule responsible for inhibition of the extinction of conditional avoidance behaviour in rats. *Eur J Pharmacol* 2, 14-16 (1967)
- [42] Halliday D, Hesp R, Stalley SF, Warwick P, Altman DG, Garrow JS: Resting metabolic rate, weight, surface area and body composition in obese women. *Int J Obes* 3, 1-6 (1979)
- [43] Heshka S, Yang M-U, Wang J, Burt P, Pi-Sunyer FX: Weight loss and change in resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 52, 981-986 (1990)
- [44] Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F: Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88, 131-141 (1997)
- [45] Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, Volek J, Volpe SL: American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 33 (12), 2145-2156 (2001)
- [46] James WPT: Energy requirements and obesity. *Lancet* ii, 386-389 (1983)

- [47] James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 356 (9248), 2119-2125 (2000)
- [48] James WPT, Bailes J, Davies HL, Dauncey MJ: Elevated metabolic rates in obesity. *Lancet* 1, 1122-1125 (1978)
- [49] Jéquier E: Energy utilization in human obesity. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ: Human obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences* Vol. 499, 73-83, New York Academy of Sciences, New York, 1987
- [50] Jéquier E: Energy expenditure in obesity. *Clin Endocrinol Metab* 13, 563-580 (1984)
- [51] Jéquier E, Schutz Y: Long-term measurements of energy expenditure in humans using a respiration chamber. *Am J Clin Nutr* 38, 989-998 (1983)
- [52] Kern W, Born J, Schreiber H, Fehm HL: Central nervous system effects of intranasally administered insulin during euglycemia in men. *Diabetes* 48, 557-563 (1999)
- [53] Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DGA, Seal LJ, Kong WM, Edwards CMB, Abusnana S, Sunter D, Ghatei MA, Bloom SR: The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest* 105, 1005-1011 (2000)
- [54] Kim DM, Yoon SJ, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB: Sibutramine improves fat distribution and insulin resistance, and increases serum adiponectin levels in Korean obese nondiabetic premenopausal women. *Diabetes Res Clin Pract* 66 Suppl 1, S139-144 (2004)
- [55] Klein S: Long-term pharmacotherapy for obesity. *Obes Res* 12 Suppl. 3, 163S-166S (2004)
- [56] Kreymann G, Rödiger W, Gottschall C, Grosser S, Raedler A, Greten H: Vergleichende Messungen von Sauerstoffaufnahme und Herzzeitvolumen in Ruhe und unter Be-

lastung -Evaluierung eines neuen Monitors zur kontinuierlichen Bestimmung der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe. *Z Kardiol* 79, 341-346 (1990)

[57] Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genetics* 19, 155-157 (1998)

[58] Lafay F, Coulon P, Astic L, Saucier D, Riche D, Holley A, Flamand A: Spread of the CVS strain of rabies virus and of the avirulent mutant AvO1 along the olfactory pathways of the mouse after intranasal inoculation. *Virology* 183, 320-330 (1991)

[59] Maffei M, Stoffel M, Barone M, Moon B, Dammerman M, Ravussin E, Bogardus C, Ludwig DS, Flier JS, Talley M, Auerbach S, Friedman JM: Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes* 45, 679-682 (1996)

[60] Mahaney MC, Blangero J, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Stern MP, MacCluer JW: Plasma HDL cholesterol, triglycerides, and adiposity. A quantitative genetic test of the conjoint trait hypothesis in the San Antonio Family Heart Study. *Circulation* 92, 3240-3248 (1995)

[61] Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, Mori K, Tamura N, Hosoda K, Yoshimasa Y, Jingami H, Kawada T, Nakao K: Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 44, 855-858 (1995)

[62] McArthur C: Indirect calorimetry. *Resp Care Clin N Am* 3, 291-307 (1997)

[63] Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO: A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 51, 241-247 (1990)

[64] Miller LH, Turnball BA: The effect of MSH/ ACTH 4-10 on delayed response performance and post-test locomotor activity in rats. *Peptides* 7, 201-205 (1986)

- [65] Mölle M, Albrecht C, Marshall L, Fehm HL, Born J: Adrenocorticotropin widens the focus of attention in humans. A nonlinear electroencephalographic analysis. *Psychosom Med* 59, 497-502 (1997)
- [66] Mölle M, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J: Regulation of human thought by neuropeptide ACTH 4-10: an analysis of the EEG's dimensional complexity. *Neuroreport* 8, 2715-2720 (1997)
- [67] Morales JA, Herzog S, Kompter C, Frese K, Rott R: Axonal transport of Borna disease virus along olfactory pathways in spontaneously and experimentally infected rats. *Med Microbiol Immunol* 177, 51-68 (1988)
- [68] Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, Simerly RB, Cone RD: Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol* 8, 1298-1308 (1994)
- [69] Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Cone RD: The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science* 257, 1248-1251 (1992)
- [70] Müller MJ, Bosy-Westphal A: Energiehaushalt und Ernährung. In: Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J: *Physiologie*. 4. Aufl., 645-646, Urban & Fischer, München, 2004
- [71] Niskanen L, Haffner S, Karhunen LJ, Turpeinen AK, Miettinen H, Uusitupa MIJ: Serum leptin in relation to resting energy expenditure and fuel metabolism in obese subjects. *Int J Obes* 21, 309-313 (1997)
- [72] Owen OE: Resting metabolic requirements of men and women. *Mayo Clin Proc* 63, 503-510 (1988)
- [73] Owen OE, Holup JL, D'Alessio DA, Craig ES, Polansky M, Smalley KJ, Kavle EC, Bushman MC, Owen LR, Mozzoli MA, Kendrick ZV, Boden GH: A reappraisal of the caloric requirements of men. *Am J Clin Nutr* 46, 875-885 (1987)

- [74] Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269, 540-546 (1995)
- [75] Perl DP, Good PF: Uptake of aluminium into central nervous system along nasal-olfactory pathways. *Lancet* i, 1028 (1987)
- [76] Perlman S, Evans G, Afifi A: Effects of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J Exp Med* 172, 1127-1132 (1990)
- [77] Pietrowsky R, Thiemann A, Kern W, Fehm HL, Born J: A nose-brain pathway for psychotropic peptides: evidence from a brain evoked potential study with cholecystokinin. *Psychoneuroendocrinology* 21, 559-572 (1996)
- [78] Pudel V: Adipositastherapie nicht-medikamentöser Ansatz. *Fortschr Med* 115, 50-51 (1997)
- [79] Pudel V: Editorial: Adipositas - Therapeutisches Dilemma? *Munch Med Wochenschr* 139, 241 (1997)
- [80] Raben MS, Landolt R, Smith FA, Hofmann K, Yajima H: Adipokinetic activity of synthetic peptides related to corticotropin. *Nature* 189, 681-682 (1961)
- [81] Ravussin E, Burnand B, Schutz Y, Jéquier E: Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects. *Am J Clin Nutr* 35, 566-573 (1982)
- [82] Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WGH, Boyce V, Howard BV, Bogardus C: Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 318, 467-472 (1988)
- [83] Reichel H, Bleichert A: Energiehaushalt. In: Reichel H, Bleichert A: *Medizinische Physiologie*. Bd. 3, 111-115, Schattauer, Stuttgart, 1980

- [84] Reichel H, Bleichert A: Energiehaushalt. In: Reichel H, Bleichert A: Medizinische Physiologie. Bd. 3, 116-117, Schattauer, Stuttgart, 1980
- [85] Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B: Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 334 (5), 324-325 (1996)
- [86] Schutz Y, Bessard T, Jequier E: Diet-induced thermogenesis measured over a whole day in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr* 40 (3), 542-552 (1984)
- [87] Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G, Prunkard DE, Porte D Jr., Woods SC, Seeley RJ, Weigle DS: Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuro peptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 45, 531-535 (1996)
- [88] Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr.: Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 2, 589-593 (1996)
- [89] Shiraishi T, Sasaki K, Nijima A, Oomura Y: Leptin effects on feeding-related hypothalamic and peripheral neuronal activities in normal and obese rats. *Nutrition* 15, 576-579 (1999)
- [90] Silbernagl S, Despopoulos A: Atmung. In: Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 4. Aufl., 92-93, Thieme, Stuttgart, 1991
- [91] Silbernagl S, Despopoulos A: Ernährung. In: Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 4. Aufl., 196-197, Thieme, Stuttgart, 1991
- [92] Silbernagl S, Despopoulos A: Stoffwechsel und Kalorimetrie. In: Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 4. Aufl., 198-199, Thieme, Stuttgart, 1991
- [93] Simopoulos AP: Characteristics of obesity: an overview. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ: Human Obesity. Vol. 499, 4-13, New York Academy of Sciences, New York, 1987

[94] Smolnik R, Mölle M, Fehm HL, Born J: Brain potentials and attention after acute and subchronic intranasal administration of ACTH 4-10 and Desacetyl-alpha-MSH in humans. *Neuroendocrinology* 70, 63-72 (1999)

[95] Smolnik R, Perras B, Mölle M, Fehm HL, Born J: Event-related brain potentials and working memory function in healthy humans after a single dose and prolonged intranasal administration of adrenocorticotropin 4-10 and desacetyl-alpha-melanocyte stimulating hormone. *J Clin Psychopharmacol* 20 (4), 445-454 (2000)

[96] Spitzweg C, Joba W, Heufelder AE: Leptin neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Adipositas. *Med Klin* 93, 478-485 (1998)

[97] Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriauciunas A, MacKellar W, Rosteck PR Jr., Schoner B, Smith D, Tinsley FC, Zhang XY, Heiman M: The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 377, 530-532 (1995)

[98] Stimac D, Ruzic A, Majanovic SK: Croatian experience with sibutramine in the treatment of obesity--multicenter prospective study. *Coll Antropol* 28, 215-221 (2004)

[99] Störtebecker P: Mercury poisoning from dental amalgam through a direct nose brain transport. *Lancet* 1, 1207 (1989)

[100] Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F: An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 314(4), 193-198 (1986)

[101] Takala J, Keinänen O, Väisänen P, Kari A: Measurement of gas exchange in intensive care: laboratory and clinical validation of a new device. *Crit Care Med* 17, 1041-1047 (1989)

[102] Tanaka A, Pickering BT, Li CH: Relationships of chemical structure to in vitro lipolytic activity of peptides occurring in adrenocorticotropic and melanocyte-stimulating hormones. *Arch Biochem Biophys* 99, 294-298 (1962)

- [103] Thielecke F, Möseneder J, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H, Noack R: Determination of total energy expenditure, resting metabolic rate and physical activity in lean and overweight people. *Z Ernährungswiss* 36, 310-312 (1997)
- [104] Tissot S, Delafosse B, Bertrand O, Bouffard Y, Viale JP, Annat G: Clinical validation of the Deltatrac monitoring system in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 21, 149-153 (1995)
- [105] Toubro S, Astrup A: Randomised comparison of diets for maintaining obese subjects' weight after major weight loss: ad lib, low fat, high carbohydrate diet v fixed energy intake. *BMJ* 314, 29-34 (1997)
- [106] Tritos NA, Vicent D, Gillette J, Ludwig DS, Flier ES, Maratos-Flier E: Functional interactions between melanin-concentrating hormone, neuropeptide Y, and anorectic neuropeptides in the rat hypothalamus. *Diabetes* 47, 1687-1692 (1998)
- [107] Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P: Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 90 (1), 10-14 (2005)
- [108] Wang Z, Heshka S, Gallagher D, Boozer CN, Kotler DP, Heymsfield SB: Resting energy expenditure-fat-free mass relationship: new insights provided by body composition modeling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279, E539-E545 (2000)
- [109] Ward KD, Sparrow D, Vokonas PS, Willett WC, Landsberg L, Weiss ST: The relationships of abdominal obesity, hyperinsulinemia and saturated fat intake to serum lipid levels: the Normative aging study. *Int J Obes* 18, 137-144 (1994)
- [110] Wechsler JG, Schusdziarra V, Hauner H, Gries FA: Therapie der Adipositas. *Dtsch Arztebl* 93 (36), B 1751-1753 (1996)
- [111] Weissman C, Sardar A, Kemper M: Techniques, materials, and devices. In vitro evaluation of a compact metabolic measurement instrument. *J Parenter Enteral Nutr* 14, 216-221 (1990)

[112] Weyland A, Weyland W, Sydow M, Weyland C, Kettler D: Inverses Ficksches Prinzip im Vergleich zu Messungen der Sauerstoffaufnahme aus respiratorischen Gasen. *Anaesthesist* 43, 658-666 (1994)

[113] Wirth A: Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab* 7 (1), 21-27 (2005)

[114] Woldbye DPD, Larsen PJ: The how and Y of eating. *Nat Med* 4, 671-672 (1998)

[115] Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr., Schwartz MW: Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280, 1378-1383 (1998)

[116] Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U: Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med* 5, 1066-1070 (1999)

[117] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425-431 (1994)

7 Danksagungen

Für die freundliche Überlassung des Themas, des Arbeitsplatzes und der Materialien möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H.-L. Fehm bedanken.

Danken möchte ich Herrn Dr. R. Smolnik für die fachkundliche Betreuung und Beratung in allen praktischen und theoretischen Fragen.

Auch gilt ein herzlicher Dank Frau A. Otterbein für die Hilfe in der praktischen Durchführung dieser Arbeit sowie Herrn Fix für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten. Ebenfalls dankbar bin ich Frau C. Zinke sowie den klinischen Labors der Medizinischen Universität für die Bestimmung der Laborparameter dieser Studie.

Für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie bin ich Frau Yvonne Berner sehr dankbar.

8 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Nadine Kropp
Wohnort: Alfelder Straße 1a
28207 Bremen
Geburtsdatum und -ort: 30.09.1976, Schwerin
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung

09/1983 – 08/1991 Polytechnische Oberschule, Schwerin
09/1991 – 08/1995 Abitur am Sprachgymnasium "Juri Gagarin", Schwerin

Berufsausbildung

10/1995 – 09/1997 Vorklinisches Studium/Universität Lübeck
09/1997 Ärztliche Vorprüfung/Universität Lübeck
10/1997 – 03/2001 Klinisches Studium/Universität Lübeck
08/1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2001 – 11/2001 Praktisches Jahr, Wahlfach Hals-Nasen-Ohrenheilkunde sowie Tertial der Chirurgie/Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
11/2001 – 03/2002 Praktisches Jahr, Tertial der Inneren Medizin/
Ostholsteinische Klinik Eutin
06/2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2002 – 02/2004 Ärztin im Praktikum, Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Oldenburg gGmbH
seit 04/2004 Assistenzärztin, Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Oldenburg gGmbH