

## **2.4 Charakterisierung der Interaktion zwischen rezeptorgebundenem Leptin und Baroreflexfunktion**

Neuere Ergebnisse zur Funktion des Fettgewebes belegen, dass Fettzellen eine Reihe von Substanzen freisetzen, die regulierend auf das Essverhalten (Appetit und Sättigungsgefühl), auf den Stoffwechsel und auf das Herz-Kreislaufsystem wirken. Dabei hat sich am Beispiel des Leptins gezeigt, dass der rezeptorvermittelte Wirkmechanismus durch einen Mangel an Wirkstoff, einen fehlerhaften Rezeptor oder aber durch Defekte im Zielorgan gestört sein kann. Im Tiermodell wurde die Theorie der selektiven Leptinresistenz zur Erklärung der Hypertonie bei Adipositas entwickelt [24]. Diese geht davon aus, dass eine selektive Resistenz für die metabolischen Effekte von Leptin besteht. Die Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem sind jedoch intakt und tragen durch eine höhere Sympathikusaktivität zur Entwicklung des Bluthochdruckes bei. Eine interessante Ausnahme bilden Pima-Indianer. Sie weisen zwar in Relation zu ihrem Körpergewicht hohe Leptinspiegel und eine Insulinämie auf, eine Zunahme der Sympathikusaktivität ist jedoch nicht nachweisbar, und ein Bluthochdruck entwickelt sich nicht. [25] Die Aufklärung dieser Zusammenhänge könnte vor allem für die Verhinderung eines Bluthochdrucks bei adipösen Patienten eine Rolle spielen. Dabei ist die Funktion des an einen löslichen Leptinrezeptor gebundenen Leptins im Unterschied zum frei im Blut zirkulierenden Leptin noch weitgehend ungeklärt. Da die Konzentration von freiem Leptin im Liquor einen Schwellenwert erreicht und die von rezeptorgebundenem Leptin nicht, wurde ein zentraler Wirkmechanismus vermutet. [61] Wir testeten die Hypothese, dass rezeptorgebundenen und nicht das freie Leptin mit der autonomen Kreislaufregulation assoziiert ist. Auffallend war, dass bei den von uns untersuchten normotensiven, normalgewichtigen Probanden rezeptorgebundenen Leptin mit der sympathischen Nervenaktivität in Ruhe korreliert. (Abb. 13) Dieser Zusammenhang ließ sich für frei zirkulierendes Leptin nicht nachweisen.

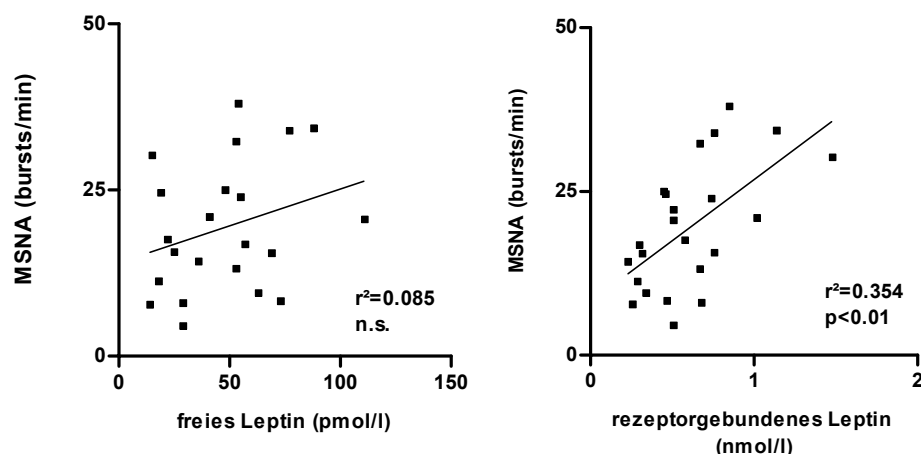


Abbildung 13: Lineare Regressionsanalyse zwischen sympathischer Nervenaktivität (MSNA, in Bursts pro Minute) und der Plasmakonzentration von freiem Leptin (links) bzw. rezeptorgebundenem Leptin (rechts).

Sowohl die Baroreflex-Herzfrequenzregulation als auch die sympathische Baroreflexregulation waren bei Probanden mit hoher bzw. niedriger Konzentration des rezeptorgebundenen Leptins nicht unterschiedlich. Auch die Sensitivität gegenüber vasoaktiven Substanzen war identisch. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass eine erhöhte Sympathikusaktivität die Leptinkonzentration senkt. Einen Unterschied in der Konzentration von rezeptorgebundenem Leptin zwischen Patienten mit peripherem autonomen Versagen und praktisch fehlender peripherer Noradrenalinfreisetzung im Vergleich zu Patienten mit zentralem autonomen Versagen aber normalen Noradrenalinwerten konnten wir jedoch nicht nachweisen. Im Ergebnis der Studie schlussfolgern wir, dass ein zentraler Wirkmechanismus von rezeptorgebundenem Leptin auf die sympathische Nervenaktivität unwahrscheinlich ist.

Originalarbeit zu 2.4 (IX): Tank J, Jordan J, Diedrich A, Schroeder C, Furlan R, Sharma AM, Luft FC, Brabant G. Bound leptin and sympathetic outflow in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4955-4959.