

Aus der Klinik für Innere Medizin III

Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Böhm

# Bupropion führt zur Freisetzung von Katecholaminen am menschlichen Herzen

## Dissertation

zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2006



vorgelegt von

Kathrin Isabelle Schmidt

geboren am 12. Dezember 1978 in Saarbrücken

## World Health Organization Statement on Smoking Cessation

*Smoking cessation is a critical step toward substantially reducing the health risks run by current smokers, thereby improving world health. Tobacco has been shown to cause about twenty-five life-threatening diseases, many of which can be prevented, delayed, or mitigated by smoking cessation. As life expectancy increases in developing countries, the morbidity and mortality burden of chronic diseases will increase still further. This projected concentration of tobacco-related disease burden can be lightened by intensive efforts at smoking cessation. Studies have shown that 75-80% of smokers want to quit, while one-third have made at least three serious cessation attempts. Cessation efforts cannot be ignored in favor of primary prevention; rather, both efforts must be made in conjunction with one another. If only small portions of today's 1.1 billion smokers were able to stop, the long-term health and economic benefits would be immense. Governments, communities, organizations, schools, families and individuals are called upon to help current smokers stop their addictive and damaging habit.*

(World Health Organization, 1999)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>8</b>
1.1 Bupropion führt zur Freisetzung von Katecholaminen am menschlichen Herzen . . . . .	8
1.2 Catecholamine release in human heart by bupropion . . . . .	11
<b>2 Einleitung</b>	<b>13</b>
2.1 Epidemiologie des Zigarettenrauchens . . . . .	13
2.2 Gesundheitsschäden durch Zigarettenrauchen . . . . .	15
2.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen . . . . .	15
2.2.2 Tumorerkrankungen . . . . .	19
2.2.3 Sonstige Erkrankungen . . . . .	20
2.3 Bisherige Therapieformen der Raucherentwöhnung . . . . .	21
2.3.1 Nichtmedikamentöse Therapieformen . . . . .	22
2.3.2 Nikotinersatztherapie . . . . .	24
2.4 Raucherentwöhnung mit Bupropion . . . . .	26
2.4.1 Pharmakologie von Bupropion . . . . .	26
2.4.2 Wirkung und Effektivität von Bupropion . . . . .	27
2.4.3 Arzneimittelinteraktionen . . . . .	30
2.4.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen . . . . .	31
2.5 Fragestellung der Arbeit . . . . .	34
2.5.1 Effekte von Bupropion auf die Kontraktilität von menschlichem Myokard . . . . .	34
<b>3 Material und Methodik</b>	<b>37</b>
3.1 Menschliches Myokardgewebe . . . . .	37

3.1.1	Entnahme und Transport des Herzmuskelgewebes . . . . .	37
3.1.2	Rechtsatriales Myokard . . . . .	37
3.2	Messung der isometrischen Kontraktionskraft an menschlichem Myokard- gewebe . . . . .	38
3.2.1	Präparation der Vorhoftrabekel . . . . .	38
3.2.2	Versuchsablauf . . . . .	38
3.3	Statistische Auswertung der Experimente . . . . .	40
3.4	Verwendete Substanzen . . . . .	41
3.4.1	Zusammensetzung der kardioplegischen Lösung (Custodiol®) . . .	41
3.4.2	Zusammensetzung der Tyrodelösung . . . . .	41
3.4.3	Chemikalien . . . . .	42
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>44</b>
4.1	Einfluss von Bupropion auf die basale Kontraktilität menschlicher Vor- hoftrabekel . . . . .	44
4.2	Einfluss von Bupropion auf die Kontraktilität menschlicher Vorhoftrabe- kel in Gegenwart von Noradrenalin . . . . .	48
4.3	Einfluss von Bupropion auf die Kontraktilität menschlicher Vorhoftrabe- kel in Gegenwart von Isoprenalin . . . . .	56
4.4	Einfluss von Bupropion auf die Kontraktilität menschlicher Vorhoftrabe- kel in Gegenwart von Bucindolol . . . . .	59
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>63</b>
5.1	Inotrope Effekte von Bupropion . . . . .	63
5.2	Mögliche Wirkmechanismen der kardialen Effekte von Bupropion . . . . .	64
5.3	Risiken von Bupropion bei Herzerkrankungen . . . . .	69
5.4	Plasmakonzentrationen in vivo . . . . .	71
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>Publikationen/Dank</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>91</b>

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Adenylatcyclase
ACB	aortokoronare Bypassoperation
ACE	Angiotensin converting enzyme, Angiotensin-Konversionsenzym
AUC	area under the curve, Fläche unter der Kurve
AV-Block	atrioventrikulärer Block
$\beta$ -AR	$\beta$ -Adrenozeptor
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Buc	Bucindolol
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
$C_{max}$	maximale Plasmakonzentration
Carv	Carvedilol
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Ctr	Kontrolle
CWK	Konzentrations-Wirkungs-Kurve
d	Tag
EDTA	Ethyldiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm

Fa.	Firma
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen, Einsekundenkapazität
g	Gramm
G <sub>i</sub>	inhibitorisches Guaninnukleotid-bindendes Protein
h	Stunde
HDL	high density lipoproteins
Hz	Hertz
Iso	Isoprenalin
KCl	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
K <sub>i</sub>	Dissoziationskonstante
l	Liter
LDL	low density lipoproteins
M	molar (mol/l)
M.	Morbus
mA	Milliampère
MAO	Monoaminoxidase
MCA	Medicines Control Agency
m-Ch	muskarinischer Cholinozeptor
mg	Milligramm
μg	Mikrogramm
MG	Molekulargewicht
ml	Milliliter
mm	Millimeter
μM	mikromolar (μmol/l)
mmol	Millimol
μmol	Mikromol
mN	Millinewton

mol	Mol
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
n	Anzahl der Experimente
NA	Noradrenalin
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Natriumdihydrogenphosphat
neg.	negativ
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
n.s.	nicht signifikant
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
p	p-Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PC	Personalcomputer
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
pos.	positiv
SEM	standard error of the mean, mittlerer Fehler des Mittelwertes
SNICAS	Smoking and Nicotine Dependence Awareness and Screening (Hausarztstudie)
SR	sustained-release
s.o.	siehe oben
TIA	transitorisch-ischämische Attacke
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Bupropion führt zur Freisetzung von Katecholaminen am menschlichen Herzen

Bupropion (Zyban®) ist das erste nicht-nikotinhaltige Medikament zur pharmakologischen Raucherentwöhnung. Die relative Abstinenzrate unter Therapie liegt etwa doppelt so hoch wie unter Placebo-Gabe (Hurt et al., 1997). Ursprünglich war Bupropion als Antidepressivum entwickelt worden. Allerdings zählt es weder zu den tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva noch zu den selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern oder zu anderen bekannten antidepressiven Substanzen. Der exakte Wirkmechanismus ist noch immer unklar, vermutet wird ein bislang nicht gänzlich untersuchter Zusammenhang mit der Noradrenalin-Freisetzung. Bupropion scheint am ehesten über eine selektive Hemmung des Noradrenalin- und Dopamin-Reuptakes sympathomimetisch zu wirken. Diese Eigenschaft könnte durch die dem Phenylethylamin ähnliche Molekularstruktur erklärt werden. In der Tat gleichen die chemischen Strukturformeln von Bupropion und Amphetamin beide der von Phenylethylamin. Zudem treten die wesentlichen Nebenwirkungen von Bupropion, nämlich Schlafstörungen, Gewichtsverlust und Bluthochdruck, auch bei den appetitzügelnden Amphetaminen auf.

Die kardiovaskulären Begleiterscheinungen einer Behandlung mit Bupropion umfassen Blutdruckveränderungen wie Hypotonie, Orthostase und vor allem Exazerbationen einer bestehenden arteriellen Hypertonie. Auch Reizleitungsstörungen und instabile Angina pectoris sind bekannt (Roose, 2000). Schwere Überleitungsstörungen (Paris und Saucier, 1998) und sogar Myokardinfarkte (Pederson et al., 2001) wurden mit der Einnahme von

## 1 Zusammenfassung

Bupropion in Verbindung gebracht.

Zu den kardialen Wirkungen von Bupropion (Zyban®) liegen bislang keine ausreichenden Daten vor. Vor allem die direkten Wirkungen der „Antiraucherpille“ auf die myokardiale Kontraktilität beim Menschen sind derzeit noch gänzlich unbekannt. Daher wurden in der folgenden Arbeit die direkten Effekte von Bupropion auf menschliches rechtsatriales Herzgewebe (insgesamt 60 Patienten) *in vitro* untersucht.

Zugabe steigender Konzentrationen von Bupropion (1-30  $\mu\text{mol/l}$ ) in das Organbad führte zu einem *positiv* inotropen Effekt an elektrisch stimulierten rechtsatrialen Vorhoftrabekeln, der bei 30  $\mu\text{mol/l}$  statistisch signifikant war (maximal  $+44,8 \pm 17,8\%$ ,  $n=10$ ,  $p < 0,05$ ). Interessanterweise kam es in Gegenwart des  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten Bucindolol (1  $\mu\text{mol/l}$ ) bei Zugabe von Bupropion (1-30  $\mu\text{mol/l}$ ) konzentrationsabhängig zu einem verstärkt *negativ* inotropen Effekt (maximal  $-57,5 \pm 5,0\%$ ,  $n=16$ ,  $p < 0,01$ ). Bucindolol wurde in dieser *in vitro*-Studie als  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonist wegen seines pharmakologischen Profils mit vergleichsweise hoher intrinsischer Aktivität (Maack et al., 2000) und nur geringen negativ inotropen Effekten (maximal  $-26,7 \pm 6,7\%$  bei einer Konzentration von 1  $\mu\text{mol/l}$  Bucindolol,  $n=5$ ,  $p < 0,01$ ) ausgewählt.

Wie erwartet führte die Zugabe der  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten Isoprenalin und Noradrenalin (0,01  $\text{nmol/l}$  - 1  $\mu\text{mol/l}$ ) zu einem konzentrationsabhängigen Anstieg der Kontraktionskraft. Allerdings wurden weder eine Rechts- noch eine Linksverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve nach Vorinkubation mit Bupropion (30  $\mu\text{mol/l}$ ) beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen zum ersten Mal, dass Bupropion auf menschliches Myokard *positiv* inotrop wirkt. Bedingt ist dies vermutlich durch eine Katecholaminfreisetzung aufgrund indirekt sympathomimetischer Eigenschaften von Bupropion, die auf der dem Amphetamin ähnlichen Molekularstruktur basieren. Interessanterweise verstärkt Bupropion die *negativ* inotrope Wirkung von  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten. Der Signaltransduktionsweg, der für letzteres verantwortlich ist, bleibt unklar und könn-

## 1 Zusammenfassung

te toxische Ursachen haben. Allerdings könnte der beobachtete *negativ* inotrope Effekt von Bupropion auch mit einer Hemmung der Kalzium-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und mit einer Blockade des Kalzium-Einstroms durch das Sarkolemm zusammenhängen. Dieser biphasische Effekt auf die myokardiale Kontraktilität ist bereits vom Kokain bekannt (Yuan und Acosta, 1994). Man kann auch darüber spekulieren, ob der kardiodepressive Effekt von Bupropion über eine intrinsische Aktivität am  $\beta$ -Rezeptor vermittelt wird. Da jedoch keine Veränderung der Konzentrations-Wirkungskurve des  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten Isoprenalin beobachtet wurde, erscheint dieser Signaltransduktionsweg eher unwahrscheinlich.

Zusammenfassend ist Vorsicht geboten, Bupropion als sicheres Medikament bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung zu empfehlen. Besonders Arzneimittelinteraktionen müssen in diesem Patientenkollektiv immer in Erwägung gezogen werden. Daher sollte eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung bis auf weiteres als Kontraindikation für den Einsatz von Bupropion angesehen werden. Wenn ein Patient trotz allem medikamentöse Unterstützung zur Raucherentwöhnung benötigt, sollte vielmehr zunächst eine Nikotinersatztherapie in Erwägung gezogen werden.

## 1.2 Catecholamine release in human heart by bupropion

Bupropion (Zyban<sup>®</sup>) is the first non-nicotine-based pharmacotherapy for smoking cessation and relative cessation rates in smokers taking bupropion are about double those seen with placebo (Hurt et al., 1997). Initially developed and marketed as an antidepressant, the exact mode of action of the drug still remains unclear after many years of study but is thought to have an unusual, not yet fully understood, noradrenergic link. The substance is chemically unrelated to tricyclic, tetracyclic, selective serotonin re-uptake inhibitors, or other known antidepressant agents. There is evidence that bupropion rather acts as a sympathomimetic amine by selective inhibition of norepinephrine and dopamine re-uptake with minimum effects of the recapture of serotonin, which does not inhibit the actions of monoamine oxidase. This indirect sympathomimetic property might be explained by its phenylethylamine-like molecular structure. In fact the molecular structure of bupropion and amphetamine both closely resemble that of phenylethylamine. What is more, the major adverse effects of bupropion seem to be similar to those of appetite-suppressant amphetamines, including insomnia, weight loss and hypertension.

In particular, cardiovascular side effects of bupropion treatment include blood pressure changes such as hypotension, orthostatic drop and especially exacerbation of hypertension. Also conduction disturbances and worsening of angina are known (Roose, 2000). Severe conduction delays (Paris and Saucier, 1998) and even myocardial infarction (Pederson et al., 2001) have been associated with ingestion of bupropion.

Detailed studies of the specifically cardiac effects of bupropion are lacking. In particular, the direct effect of this agent on human myocardial contractility is not known. Therefore, the direct effects of bupropion on human right atrial trabeculae (obtained from sixty patients during open-heart surgery) in vitro were investigated.

Addition of increasing concentrations of bupropion (1-30  $\mu\text{mol/l}$ ) to the organ bath exerted a *positive* inotropic response on electrically driven right atrial trabeculae in a concentration-dependent manner being significant above 30  $\mu\text{mol/l}$  (maximal  $+44.8 \pm 17.8\%$ ,  $n=10$ ,  $p < 0.05$ ). Interestingly, in the presence of the  $\beta$ -adrenoceptor ant-

## 1 Zusammenfassung

agonist bucindolol (1  $\mu\text{mol/l}$ ) addition of bupropion (1-30  $\mu\text{mol/l}$ ) led to a pronounced *negative* inotropic effect in a concentration-dependent manner (maximal  $-57.5 \pm 5.0\%$ ,  $n=16$ ,  $p < 0.01$ ). Bucindolol was chosen as a  $\beta$ -adrenoceptor antagonist in this in vitro study because of its pharmacologic profile with comparable high intrinsic activity (Maack et al., 2000) with only minor negative inotropic effects (maximal  $-26.7 \pm 6.7\%$  in the presence of 1  $\mu\text{mol/l}$  bucindolol,  $n=5$ ,  $p < 0.01$ ).

As expected, addition of the  $\beta$ -adrenoceptor agonists isoprenaline and noradrenaline (0.01  $\text{nmol/l}$  - 1  $\mu\text{mol/l}$ ) to the organ bath led to a concentration-dependent increase in force of contraction. However, no significant shift was observed after pretreatment with bupropion (30  $\mu\text{mol/l}$ ).

These results suggest for the first time that bupropion exerts *positive* inotropic effects in human myocardium. This action is most probably mediated by catecholamine release due to indirect sympathomimetic properties as bupropion bases on an amphetamine-like molecular structure. Interestingly, bupropion exhibits also *negative* inotropic properties revealed when cardiac  $\beta$ -adrenoceptors are blocked. The pathway involved in the latter effect remains unclear and might be due to toxic effects. However, the *negative* inotropic action of bupropion may also be related to an inhibition of calcium release from sarcoplasmic reticulum and by blocking calcium influx across the sarcolemma. This biphasic effect on myocardial contractility is already known from cocaine (Yuan and Acosta, 1994). One might speculate whether the cardiodepressive effect of bupropion might even be mediated by intrinsic activity at the  $\beta$ -adrenoceptor. However, as an alteration of the concentration-response-curve of the  $\beta$ -adrenoceptor agonist isoprenaline in the presence of bupropion was not observed, this signal-transduction-pathway seems rather unlikely.

In conclusion, it is premature to recommend bupropion as a 'safe' treatment in patients with preexisting heart disease. Thus, potential adverse effects and drug interactions should contraindicate the use of bupropion by patients with a history of cardiovascular disorders until further notice. In practice, when someone needs drug support to quit smoking, nicotine replacement therapy should be considered first.

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie des Zigarettenrauchens

Christoph Kolumbus führte das Tabakrauchen in Europa ein, wo es im 17. Jahrhundert zur Mode wurde. Die „Sauferei des Nebels“ oder die „trockene Trunkenheit des Tabaks“, wie das Rauchen zunächst bezeichnet wurde, war mit Ruhe und Besinnlichkeit verbunden. Es wurde zur Entspannung, aber auch bei geistiger Arbeit eingesetzt. Am Anfang nahm das Rauchen sehr viel Zeit in Anspruch, da der Tabak in eine Pfeife gestopft und während des Rauchens immer wieder am Erlischen gehindert werden musste. Mit der industriellen Revolution veränderte sich zunächst durch die Einführung der Zigarre, dann durch die Massenproduktion der Zigaretten die Form des Tabakkonsums. Der benötigte Zeitaufwand verkürzte sich erheblich, das Rauchen wurde vereinfacht. Dies ging mit einer starken Verbreitung unter der Bevölkerung einher.

Schon lange bevor Rauchen derart populär geworden war, versuchte man, es einzudämmen. So wurden ab 1691 in Lüneburg Raucher zum Tode verurteilt. Auch in der Türkei, in Persien und in Russland wurde der Tabakkonsum zunächst mit der Todesstrafe geahndet. Doch selbst solch drastische Maßnahmen konnten auf lange Sicht diesem Laster keinen Einhalt gebieten (Aulehla, 2000).

Eine Umfrage des Statistischen Bundesamtes im April 1999 ergab, dass ungeachtet gesundheitlicher Folgeschäden etwa 28% der Bundesbürger im Alter ab 15 Jahren rauchten; der Anteil der Gelegenheitsraucher lag bei rund 4%, der der regelmäßigen Raucher bei knapp 25%. Die meisten dieser Personen, nämlich 97%, rauchten Zigaretten, die restlichen 3% Zigarren, Zigarillos oder Pfeife. Von den regelmäßigen Rauchern gaben 7% an,

## 2 Einleitung

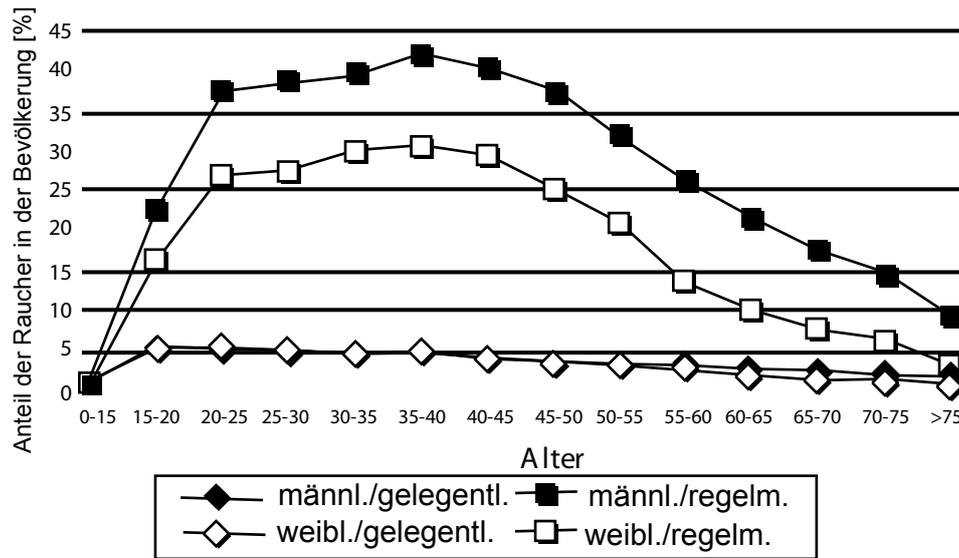


Abbildung 2.1: Raucherprävalenz in Deutschland 1999 (nach Batra und Buchkremer, 2002)

durchschnittlich zu weniger als 5 Zigaretten täglich zu greifen, 74% quantifizierten ihren Konsum mit 5 bis 20 Stück und 19% mit mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Anhand der versteuerten Zigaretten im ersten Halbjahr 2002 ermittelte das Statistische Bundesamt in Deutschland einen durchschnittlichen Verbrauch von 386 Millionen Zigaretten täglich (Statistisches Bundesamt, 2002).

Männer rauchten mit 35% deutlich häufiger als Frauen, bei denen der Anteil bei 22% lag. Auch bezüglich der Altersverteilung zeigten sich Unterschiede. Der Anteil der Nikotinsüchtigen stieg mit zunehmendem Alter zunächst an, um dann in der Altersklasse der 35- bis unter 40-Jährigen mit einer Raucherquote von 41% seinen Höhepunkt zu erreichen (Batra und Buchkremer, 2002; vgl. auch Abb. 2.1).

Während der Anteil der Raucher unter deutschen Männern in den letzten Jahren rückläufig ist, steigt die Quote bei den Frauen kontinuierlich an. Grund zur Besorgnis liefern vor allem die Jugendlichen, die in zunehmendem Maße und immer früher mit dem Rauchen beginnen (Von Herrath, 2000).

## 2.2 Gesundheitsschäden durch Zigarettenrauchen

*[...] with a general lengthening of the expectation of life we really need something for people to die of [...]*

Report for Tobacco Advisory Council, 1978

In den Industrieländern stellt Zigarettenrauchen den wichtigsten Faktor für verhinderbare Morbidität und frühe Mortalität dar. So ist es in den Vereinigten Staaten für einen von fünf Todesfällen verantwortlich, in Deutschland wird jährlich der Tod von 90 000 bis 140 000 Menschen dem Rauchen zugeschrieben (Batra und Buchkremer, 2002; McPhee und Pignone, 2003). Derzeit sterben pro Jahr rund 4 Millionen Menschen weltweit an durch Rauchen hervorgerufenen Krankheiten. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sagt voraus, dass diese Zahl im Jahre 2030 auf 10 Millionen jährlich ansteigen wird (Peto, 1994; Fagerström, 2002; Sandford, 2003). Zudem sterben Raucher im Durchschnitt fünf bis acht Jahre, starke Raucher ( $\geq 25$  Zigaretten/Tag) sogar zehn Jahre früher als Personen, die nie geraucht haben (Doll et al., 1994 und 2004a,b; vgl. Abbildung 2.2). Die Kosten, die durch Zigarettenrauchen im Gesundheitssystem verursacht werden, beliefen sich 1996 in Deutschland auf 16,6 Milliarden EURO (Ruff et al., 2000). Abbildung 2.3 liefert einen Überblick über Erkrankungen, die mit Rauchen assoziiert sind.

### 2.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Über ein Ungleichgewicht zwischen Thromboxan und Prostacyclin führt Rauchen zu einer Vasokonstriktion der Arterien und einem Anstieg der Thrombozytenaggregation. Dies hat eine Verringerung des myokardialen Blutflusses zur Folge (Nicod et al., 1984). Zusätzlich bewirkt es eine Erhöhung des LDL-Cholesterins (im Mittel um etwa 3%) und der Triglyzeride, wohingegen der HDL-Cholesterin-Spiegel gesenkt wird. Wenn man bedenkt, dass ein Anstieg des Serum-Cholesterins von 1% mit einem mindestens 2% höheren Risiko für die koronare Herzkrankheit (KHK) einhergeht, bewirkt Rauchen allein über diesen Angriffspunkt eine etwa um 6% gesteigerte Wahrscheinlichkeit für die

## 2 Einleitung

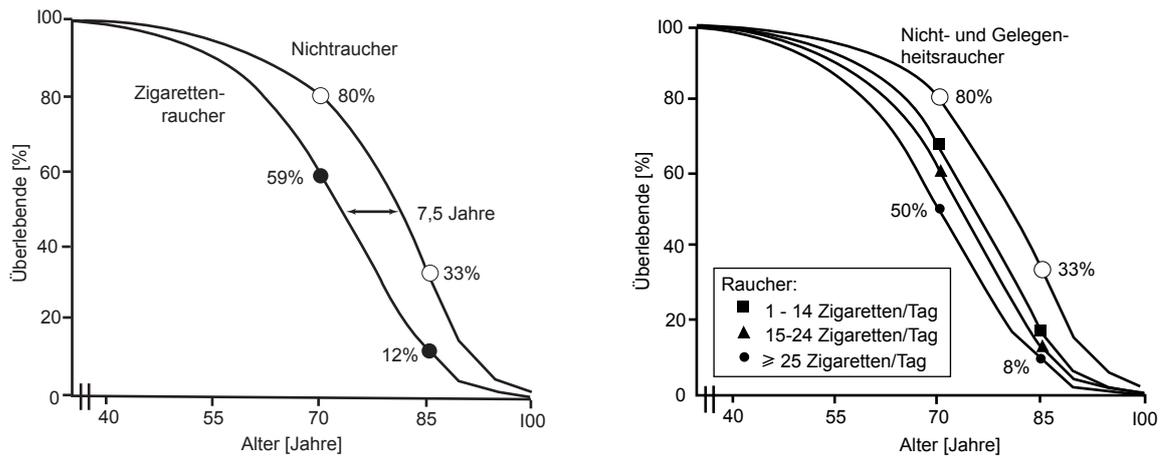


Abbildung 2.2: Überlebensrate von Zigarettenrauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ab einem Lebensalter von 35 Jahren (nach Doll et al., 1994)

Entwicklung einer KHK (Craig, 1989). Hinzu kommt, dass die Deformierbarkeit der Erythrozyten gehemmt wird. Das im Tabakrauch enthaltene Kohlenstoffmonoxid reduziert die Sauerstoffbindungskapazität des Blutes. Des Weiteren induziert Rauchen eine endotheliale Dysfunktion und bewirkt eine vermehrte Freisetzung von Katecholaminen (Jain et al., 1977). Aus einer Steigerung der Herzfrequenz sowie einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks durch Nikotin resultiert ein vermehrter Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels (Aronow et al., 1974). Bei einem gesunden Raucher wird in der Folge der Blutfluss durch die Koronarien gesteigert, um dem vermehrten Bedarf gerecht zu werden. Liegt allerdings eine Stenose eines Kranzgefäßes vor, kann der Blutfluss nicht entsprechend angepasst werden; möglicherweise kommt es zu einer Myokardischämie mit Angina pectoris-Symptomatik (Benowitz et al., 1988, 1997 und 2002; Ludvig et al., 2005), auch Koronarspasmen können durch Rauchen provoziert werden (Maouad et al., 1984).

So ist es nicht verwunderlich, dass Raucher eine vermehrte Anfälligkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen. Durch das Rauchen einer Packung Zigaretten am Tag erhöht sich das Risiko eines Mannes, vor Vollendung seines 50. Lebensjahres einen Myokardinfarkt zu erleiden, um das Drei- bis Fünffache. Die Gesamt mortalität an koronarer Herzkrankheit (KHK) ist bei Rauchern im Vergleich zu Nicht-Nikotinabhängigen um 70% gesteigert (Kaufman et al., 1983; Terres et al., 1999). Laut der FRAMINGHAM-

## 2 Einleitung

### Durch Rauchen bedingte Erkrankungen

<b>KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN</b> Atherosklerose und Atherome Thrombembolien Periphere Gefäßerkrankung Claudicatio intermittens Thrombangiitis obliterans (M. Buerger) Aortenaneurysma Maligne Hypertonie Koronare Herzerkrankung: Myokardiale Ischämie und Myokardinfarkt Herzinsuffizienz und Arrhythmien Zerebrovaskuläre Erkrankung: Schlaganfall und Subarachnoidalblutung
<b>LUNGENERKRANKUNGEN</b> COPD: Chronische Bronchitis, obstruktive Bronchiolitis, Emphysem Atemwegsinfektionen, Sinusitis und Pneumonie Lungenkrebs
<b>BÖSARTIGE NEUBILDUNGEN</b> Neoplasien von Lunge und den meisten anderen Organen Oropharynx, Ösophagus, Magen, Pankreas, Darm Niere, Blase, Zervix
<b>GASTROINTESTINALE ERKRANKUNGEN</b> Chronische Gingivitis, Stomatitis und Laryngitis Peptische Ulcera und gastroösophageale Refluxerkrankung
<b>ERKRANKUNGEN DES FORTPFLANZUNGSSYSTEMS</b> Sexuelle Dysfunktion bei Männern, Infertilität Effekte in der Schwangerschaft, auf den Fötus und das Kind
<b>SONSTIGES</b> Vorzeitige Faltenbildung Osteoporose bei Frauen M. Basedow, Katarakt, Netzhauterkrankungen und Schlafstörungen

Abbildung 2.3: Zigarettenrauchen als Ursache zahlreicher Erkrankungen (nach Hansel et al., 2004)

## 2 Einleitung

STUDIE (Kannel et al., 1984) liegt das relative Risiko für rauchende Männer, dem plötzlichen Herztod zu erliegen, etwa 10-mal, für rauchende Frauen etwa 4,5-mal höher als bei Nichtrauchern des entsprechenden Geschlechts (Wilhelmsen, 1988). Die Kombination der Risikofaktoren Hypercholesterinämie und Rauchen erhöht die Inzidenzrate für die koronare Herzkrankheit um 730 Prozent (Keil et al., 1998). Die Schlaganfallrate ist um das Zwei- bis Dreifache erhöht. Das Risiko steigt exponentiell auf das Zwanzigfache an, wenn noch eine arterielle Hypertonie hinzukommt (Shinton und Beevers, 1989; Kawachi et al., 1993; Howard et al., 1998a; McPhee und Pignone, 2003). Das mittlere Fortschreiten der Atherosklerose ist bei Rauchern um 50% stärker als bei Nichtrauchern, besonders betroffen sind Diabetiker und Patienten mit Bluthochdruck. Auerbach et al. (1976 und 1977) berichten gar von dreimal mehr atherosklerotischen Veränderungen bei starken Rauchern (mindestens 2 Päckchen am Tag), besonders betroffen sind dabei die myokardialen Arteriolen. Das Passivrauchen ist ebenfalls assoziiert mit einer Progression der Atherosklerose (Howard et al., 1998b).

Gravierend ist auch die folgende Prognose: Raucher setzen sich einem mehr als doppelt so hohen relativen Risiko für den Tod an einem Aortenaneurysma aus als für den Tod an koronarer Herzkrankheit oder zerebralen Durchblutungsstörungen. Pathophysiologisch liegen der Entwicklung zum einen verstärkte Atherosklerose, zum anderen aber auch die zunehmende Zerstörung der elastischen Eigenschaften der Aorta zu Grunde. Zusammenfassend findet sich daher bei starken Rauchern mehr als fünfmal häufiger ein Aortenaneurysma als bei Nichtrauchern (Doll et al., 1994; Lederle et al., 2003). Auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) kann durch Rauchen hervorgerufen oder verschlimmert werden (McPhee und Pignone, 2003). Die einzig sinnvolle Therapie der Thrombangiitis obliterans, einer entzündlichen Erkrankung der Intima kleiner und mittlerer Arterien, ist eine absolute Nikotinabstinenz. Denn auch hier gilt dieses Alkaloid als wesentlicher Auslösefaktor. Nicht zu vergessen ist die erhöhte Thrombembolieeigung, die besonders schwangere Raucherinnen oder solche, die hormonale Kontrazeptiva einnehmen, gefährdet.

### 2.2.2 Tumorerkrankungen

Tabakrauch enthält neben Nikotin fast 4000 weitere Inhaltsstoffe, darunter zahlreiche mit schädigender und zum Teil auch karzinogener Wirkung. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2003) starben im Jahr 2001 in Deutschland 40 053 Menschen an bösartigen Neubildungen, die mit dem Konsum von Tabakprodukten in Zusammenhang gebracht werden können.

An erster Stelle ist mit 38 525 Sterbefällen im Jahr 2001 das Bronchialkarzinom (Statistisches Bundesamt, 2003) zu nennen. Das Risiko hierfür ist bei männlichen Rauchern um das 22fache, bei weiblichen Rauchern um das Zwölffache erhöht. Der Karzinomentstehung liegt eine Dosisabhängigkeit zu Grunde, wobei die Dauer der Exposition entscheidender ist als die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten. Auch nach Beendigung des Rauchens bleibt das Erkrankungsrisiko zunächst noch sehr hoch. Nach zehn Jahren besteht immer noch ein fünffaches Risiko, und erst nach fünfzehn Jahren Zigarettenabstinenz nähert es sich dem Risiko der Nichtraucher an (Häußinger und Kohlhäuff, 2003). Generell gilt bei dem Bronchialkarzinom, besonders bei dem Plattenepithel- und dem kleinzelligen Karzinom, Rauchen ätiologisch als wichtigster Faktor (Morabia und Wynder, 1991). Nur etwa 5-10% dieses malignen Tumors werden anderen Umweltfaktoren zugeschrieben. Ungefähr 10% aller starken Raucher erkranken im Laufe ihres Lebens daran, im Mittel wird das Bronchialkarzinom circa 30 Jahre nach Beginn des Rauchens klinisch manifest. Auch Passivraucher sind gefährdet. Bei ihnen besteht eine um 30-40% gesteigerte Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Lungenkrebs (Gärtner et al., 1999).

Starke Raucher erkranken etwa dreimal häufiger an einem Karzinom der Blase oder des Pankreas (Doll et al., 1994), Zigarettenrauchen verdoppelt die Wahrscheinlichkeit für ein Nierenzellkarzinom und trägt zu einem Drittel aller Fälle bei (Motzer et al., 1996). Ebenfalls um ein Mehrfaches erhöht ist das Risiko, an einem Karzinom von Mund, Rachen, Kehlkopf und Ösophagus sowie der Cervix zu erkranken. In diese Liste sollte auch noch das Prostatakarzinom eingereiht werden. Eine Studie von Plaskon et al. (2003) ergab, dass Rauchen mit einem um das 1,4fache erhöhten Risiko für diese maligne Neubildung

einhergeht. Bei Männern mit mehr als 40 „pack-years“ beträgt das Risiko sogar das 1,6fache, außerdem entwickeln sie verstärkt eine aggressivere Form dieser Krankheit. Rauchen wurde auch mit einem erhöhten Risiko von Leukämien und von Kolonkarzinomen sowie von Brustkrebs unter postmenopausalen Frauen assoziiert (McPhee und Pignone, 2003; Krebsinformationsdienst, 2004).

### 2.2.3 Sonstige Erkrankungen

In den Vereinigten Staaten zählen mehr als 90% der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zu Rauchern oder ehemals Nikotinsüchtigen (Auerbach et al., 1972; Hurd, 2000; Pauwels, 2000), die meisten COPD-assozierten Todesfälle werden dem Nikotin zugeschrieben (Chen und Mannino, 1999). Verursacht wird diese Erkrankung durch ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen. Dabei führt Zigarettenrauchen zum einen über eine Akkumulation von alveolären Makrophagen und Neutrophilen mit nachfolgender Freisetzung von Elastase in der Lunge (Hunninghake und Crystal, 1983; Rahman et al., 1996), zum anderen durch eine Hemmung der Funktion von  $\alpha_1$ -Antitrypsin (Gadek et al., 1979) zu einer Verschiebung zugunsten der Proteasen.

Roth et al. (1998) beobachten eine stärkere endobronchiale Entzündung bei Rauchern als bei Nichtrauchern; auch Auerbach et al. (1974), Niewoehner et al. (1974) und Wright et al. (1983) beschreiben verschiedene pathologische Veränderungen der Atemwege, die durch Zigarettenrauchen bedingt sind. Schon zu einem frühen Zeitpunkt tritt vermehrt eine Bronchiolitis der peripheren Atemwege auf. Des Weiteren entwickelt sich eine Becherzellhyperplasie, es kommt zu einer Wandverdickung der kleinen Arterien und Arteriolen, zu Ödemen der Atemwege und nicht zuletzt zu einer behinderten Zilienfunktion. Diese Veränderungen machen sich auch lungenfunktionell bemerkbar. Die altersbedingte Abnahme der FEV<sub>1</sub> ist bei Rauchern beschleunigt (Tager et al., 1988; Anthonisen et al., 1994; Xu et al., 1994; Kerstjens et al., 1997).

Auch für die Entwicklung eines Ulcus ventriculi weisen Raucher ein erhöhtes Risiko (zwei- bis dreifach) auf (McPhee und Pignone, 2003). Des Weiteren wird Nikotinabusus

mit der Entstehung einer Osteoporose (Daniell, 1975) in Verbindung gebracht. So ist die Gefahr einer Fraktur im Hüft- und im Handgelenk oder von Wirbelkörpern zwei- bis vierfach größer (McPhee und Pignone, 2003). Zudem scheint die Erkrankung an Morbus Alzheimer bei Rauchern gehäuft aufzutreten (Doll et al., 2000).

Kinder von Rauchern haben ein niedrigeres Geburtsgewicht, sind häufiger geistig retardiert, leiden öfter an Atemwegsinfekten, haben eine schlechtere Lungenfunktion und eine erhöhte Inzidenz von chronischen Mittelohrentzündungen im Vergleich zu Kindern, deren Eltern nicht rauchen (Hanrahan et al., 1992; MCPhee und Pignone, 2003). Die Inzidenz von Lungenentzündung und Bronchitis im ersten Lebensjahr ist assoziiert mit den Rauchgewohnheiten der Eltern (Colley et al., 1974). Raucht die Mutter, so entwickeln die Kinder häufiger Asthma bronchiale (Weitzman et al., 1990).

### 2.3 Bisherige Therapieformen der Raucherentwöhnung

Raucherentwöhnung verringert das Risiko von Myokardinfarkt und Tod bei Patienten mit KHK, ebenfalls vermindert wird das Risiko eines Schlaganfalls, das Fortschreiten der Atherosklerose wird verlangsamt. Bei Patienten mit COPD kommt es zu einer Besserung der chronischen Bronchitis, die Lungenfunktion wird schon innerhalb von zwei bis drei Monaten um 30% gesteigert (Jorenby, 2001).

Männer, die im Alter von 35 Jahren mit dem Rauchen aufhören, erhöhen ihre Lebenserwartung um mehr als zwei, Frauen sogar um etwa drei Jahre. Auch Menschen, die erst mit über 65 Jahren das Rauchen aufgeben, können ihr Leben damit durchaus noch verlängern (McPhee und Pignone, 2003).

Problematisch ist, dass sich viele Raucher ihres gegenüber dem Durchschnitt deutlich erhöhten Risikos ernsthafter Erkrankungen nicht bewusst sind oder es verdrängen (Ayanian und Cleary, 1999). Laut einer vom Max-Planck-Institut München mit dem Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie der Technischen Universität Dresden durchgeführten Hausarztstudie (SNICAS, Smoking and Nicotine Dependence Awareness and Screening, 2002) mangelt es vielen rauchenden Patienten erheblich an der Motivation, mit dem Rauchen aufzuhören. Umgekehrt weisen auch viele Hausärzte strategische

## 2 Einleitung

Behandlungsdefizite auf. Nach diesen Ergebnissen wird lediglich von 10% der Raucher ein ernsthafter Versuch zur Entwöhnung unternommen (Bierl, 2003).

Um überhaupt die Einsicht zur Nikotinabstinenz zu erhalten, sind zunächst Präventivmaßnahmen zu diskutieren wie eine Aufklärung über die dramatischen Folgen des Rauchens, koordinierte staatliche Maßnahmen (beispielsweise eine deutliche Erhöhung der Tabaksteuer oder die Abschaffung von Zigarettensautomaten) und schließlich flächendeckende Angebote effektiver Raucherentwöhnungstherapien (Kessler, 1997). Welche Möglichkeiten bezüglich letzterem derzeit zur Verfügung stehen, soll nun im Folgenden näher beleuchtet werden.

### 2.3.1 Nichtmedikamentöse Therapieformen

#### Spontanentschluss

Immerhin 80% aller Raucher versuchen irgendwann, ihrer Sucht ein Ende zu setzen. Allerdings wird der definitive Zigarettenstopp oftmals immer wieder verschoben, was in einer äußerst geringen Erfolgsquote resultiert. Nur zwischen 1% und 5% bleiben ohne jegliche therapeutische Unterstützung auf Dauer abstinent; erfolgt das Aufhören aufgrund eines ärztlichen Ratschlags, liegt die Quote bei 5% (Von Herrath et al., 2000).

#### Verhaltenstherapien

Motivierende Beratungen zur Raucherentwöhnung in der Hausarztpraxis stellen mit 52% die mit Abstand häufigste Interventionsmaßnahme dar. In 24% der Fälle wird Bupropion zusätzlich als medikamentöse Therapie eingesetzt (Bierl, 2003). Verhaltenstherapien werden in Gruppen, seltener auch einzeln durchgeführt. Sie basieren auf den Erkenntnissen der Lerntheorie und setzen sich aus 3 Phasen zusammen:

- Selbstbeobachtungsphase

Ziel ist es, die Funktionen des eigenen Rauchverhaltens, die häufig automatisiert sind, im Alltag aufzudecken. Selbstbeobachtung und der Erwerb des Wissens um eigene typische Verhaltensschemata sind unabdingbar, um diese wieder kontrollie-

## 2 Einleitung

ren zu können und später während der Entwöhnung schwierige Situationen besser zu bewältigen.

- Akute Entwöhnungsphase

Grundsätzlich bestehen zwei Möglichkeiten, mit dem Rauchen aufzuhören: entweder man wählt die so genannte Punkt-Schluss-Methode, die einen sofortigen Rauchstopp beinhaltet, oder aber man verringert sukzessive seinen Tabakkonsum. Bei der letzten Methode sind Teilziele und Regeln zur Selbstkontrolle unbedingt notwendig. Parallel zur Entwöhnung sollte man sich Gegenstrategien, Alternativen zum Rauchen, erarbeiten. Dazu gehört auch, dass man seinen Erfolg belohnt. Nicht zuletzt müssen Freundeskreis und Arbeitskollegen eingeweiht werden.

- Stabilisierung und Rückfallprophylaxe

Rückfallkritische Situationen sollten gemieden beziehungsweise deren Bewältigung gezielt mit dem Therapeuten trainiert werden. In Gruppentherapien geschieht dies meist in Form von Rollenspielen.

25% der Raucher finden mit Hilfe dieser Methode den Weg aus der Abhängigkeit (Batra und Buchkremer, 2002).

### **Selbsthilfebücher**

Viele Raucher greifen irgendwann zu einem Ratgeber, der sie zum Nichtraucher machen soll. Was diese Bibliothherapie betrifft, gibt es erhebliche Unterschiede bezüglich des Erfolges. Versucht der Autor eines solchen Buches, den Leser zu schockieren oder zu belehren, verfehlt er meistens das Ziel. Gerade als Ergänzung zu einer anderen Therapie kann das Lesen eines verhaltenstherapeutischen Buches aber durchaus Sinn machen. So schaffen es mit Hilfe dieser Methode zwischen 15% und 20% aller Raucher, ihr Laster aufzugeben (Batra, 2003).

### **Akupunktur**

Die Wirkmechanismen der Akupunktur zur Raucherentwöhnung sind derzeit noch nicht geklärt. Mit Hilfe dreier Nadeln, die in die „Suchtpunkte“ des Ohres gesteckt werden und dort mehrere Tage verbleiben, soll das Suchtverhalten eingedämmt werden. Wenn gleich langfristige Erfolge bislang nicht nachgewiesen wurden, gilt dieses Verfahren in der akuten Entwöhnungsphase durchaus als effizient (Batra und Buchkremer, 2002).

### **Hypnose**

Für dieses suggestive Verfahren, bei dem im Unterbewusstsein des Patienten Rauchen als unangenehmes Erlebnis dargestellt wird, gilt bezüglich der Wirksamkeit das gleiche wie für die Akupunktur. Es konnten kurzfristige Erfolge verzeichnet werden, auf lange Sicht jedoch bleibt die Effizienz fraglich (Batra und Buchkremer, 2002).

### **Andere Verfahren**

Hierzu zählen etwa autogenes Training und Muskelentspannungsübungen. Sicherlich sind diese zusätzlich zu einer Raucherentwöhnungstherapie als sinnvoll zu erachten, alleine sind sie jedoch unzureichend. Sehr kritisch zu betrachten sind „Handauflegen“ oder der Einsatz von Naturprodukten. Zwar gilt auch hier, dass der Therapeut durch geschickte psychologische Intervention kurzfristig sehr gute Erfolge erzielen kann, langfristig gesehen die Patienten jedoch wieder rückfällig werden. Ihnen fehlt eine adäquate Strategie, um ihr Problem, ihre Abhängigkeit, bewältigen zu können (Lancaster et al., 2000; Prochazka, 2000; Batra und Buchkremer, 2002).

### **2.3.2 Nikotinersatztherapie**

Das Prinzip der Nikotinersatztherapie besteht darin, Nikotin in minimalen Mengen zuzuführen, um so Entzugserscheinungen zu mildern. Zur Verfügung stehen Nikotinkaugummi, -pflaster und -nasenspray. Diese Medikamente wirken jedoch allenfalls unterstützend; ohne den festen Entschluss, mit dem Rauchen aufzuhören, werden sie kaum zu einem Erfolg führen.

## 2 Einleitung

Nikotinkaugummi und -nasenspray können Nikotin rasch zuführen, sobald Rauchverlangen auftritt. Bei dem Nikotinpflaster erfolgt die Zufuhr kontinuierlich, wodurch die Aufnahme des Wirkstoffs im Gegensatz zu den beiden anderen Darreichungsformen vom bisherigen Suchtverhalten entkoppelt wird. Außerdem zugelassen, jedoch in Deutschland nicht im Handel erhältlich, sind Nikotin-Inhaler und -Tablette.

Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder nicht ausreichend behandelte arterielle Hypertonie sollten diese Substanzen nicht oder nur unter strenger ärztlicher Kontrolle einnehmen. Das gleiche gilt für Raucher mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz, aktiven Magen- oder Duodenalulcera, Diabetes mellitus, Hyperthyreoidismus oder Phäochromozytom (Rote Liste, 2006).

Als Nebenwirkungen der Nikotinersatztherapie werden Irritationen in Mund oder Hals (bei Kaugummi und Nasenspray) bzw. der Haut (bei Pflaster), vermehrter Speichelfluss, Schluckauf, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden beobachtet. Sehr selten tritt reversibles Vorhofflimmern auf. Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen geringer ausgeprägt als nach Rauchen einer mittelstarken Zigarette (Henningfield, 1995).

Zu den Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommt es nicht durch die Nikotinersatztherapie selbst, sondern durch das Wegfallen der neben Nikotin in Zigaretten vorhandenen Stoffe. Die im Rauch enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe beschleunigen vermutlich den Stoffwechsel durch Enzyminduktion. Nach Aufgabe des Rauchens ist daher zu erwarten, dass der bisher erhöhte Metabolismus von zum Beispiel *Koffein*, *Theophyllin*, *Paracetamol*, *Phenazon*, *Phenylbutazon*, *Pentazocin*, *Lidocain*, *Benzodiazepinen*, *trizyklischen Antidepressiva*, *Warfarin*, *Östrogenen* und *Vitamin B<sub>12</sub>* verlangsamt beziehungsweise normalisiert wird. Dies kann bei unveränderter Dosierung dieser Präparate zu einer Erhöhung des Blutspiegels führen (Tønnesen et al., 1991; Joseph et al., 1996; Hughes et al., 1999; Rote Liste, 2006).

Mit Hilfe des Nikotinersatzes erreichen 10 bis 15% der Raucher eine Abstinenz noch 12 Monate nach Therapieende (Batra und Buchkremer, 1995). Kombiniert man transdermale Nikotinsubstitution mit Verhaltenstherapie schaffen sogar 35% den Ausstieg aus

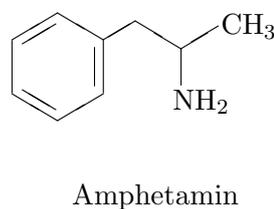
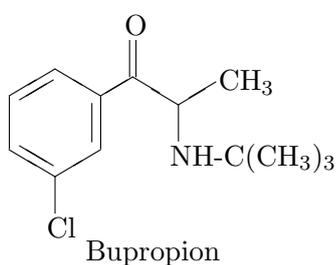
der Sucht (Buchkremer et al., 1991).

## 2.4 Raucherentwöhnung mit Bupropion

Im Mai 1997 kam Bupropion SR (sustained-release) in den Vereinigten Staaten unter dem Handelsnamen Zyban<sup>®</sup> als erstes nicht-nikotinhaltiges Medikament zur pharmakologischen Raucherentwöhnung auf den Markt, im Juli 2000 wurde es auch in Deutschland für diese Indikation zugelassen.

### 2.4.1 Pharmakologie von Bupropion

Bupropionhydrochlorid wurde ursprünglich als Antidepressivum entwickelt und 1989 als Wellbutrin<sup>TM</sup> eingeführt. Dennoch kann es weder in die Gruppe der tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva noch in die der selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmer oder sonstiger bisher bekannter Substanzen mit antidepressiver Wirkung eingeordnet werden. Chemisch gesehen handelt es sich bei Bupropion oder auch Amfebutamon, wie es vor allem früher genannt wurde, um ein Aminoketon; seine Strukturformel ähnelt der von Amphetamin:



In der Leber wird Bupropion über das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP 2B6 zu 30% zu Hydroxybupropion, seinem Hauptmetaboliten, abgebaut. Auch an diesem Vorgang beteiligt, wenn auch nur in geringem Maße, sind die Isoenzyme CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 und 3A4. Zudem entstehen, ebenfalls hepatisch, mit Hilfe von Carbonylreduktasen die Aminoalkohol-Isomere Threo- und Erythrohydrobupropion. Alle drei Metabolite besitzen biologische Wirksamkeit, so dass wohl auch sie eine Rolle bei der Raucherentwöhnung spielen.

## 2 Einleitung

In der Leber werden die drei aktiven Metaboliten dann weiter zu verschiedenen inaktiven Abbauprodukten verstoffwechselt, welche größtenteils über die Niere (87%) und zu 10% über die Faeces ausgeschieden werden. Nur 0,5% der ursprünglichen Dosis findet sich als unverändertes Bupropion, weniger als 10% als aktive Metaboliten im Urin wieder.

Die Halbwertszeit von Bupropion und Hydroxybupropion beträgt etwa 20, die von Erythro-/Threo-Hydroxybupropion circa 35 Stunden. Nach oraler Gabe von 150 mg Bupropion wird der maximale Plasmaspiegel bei gesunden Probanden nach 2-3 h erreicht und beträgt ungefähr 140  $\mu\text{g/l}$ , die maximale Plasmakonzentration des Metaboliten Hydroxybupropion wird circa 6-8 h nach der Einnahme erreicht und ist etwa dreimal höher als die der Ursprungssubstanz. Ungefähr 85% des Bupropions binden bei Konzentrationen  $\leq 235$  mg/l an Plasmaproteine. Der „steady state“, der bei einer Verabreichung von 150 mg und einem Dosierungsintervall von 12 Stunden bei 136 ng/ml liegt, stellt sich nach fünf bis sieben Halbwertszeiten ein, so dass entwöhnungswillige Raucher erst nach einer Woche Behandlungsdauer das Rauchen einstellen sollten (Holm und Spencer, 2000; Johnston et al., 2002).

Bupropion sowie seine aktiven Metabolite gehen in die Muttermilch über. Daher sollte bei Einnahme von Zyban<sup>®</sup> das Stillen eingestellt werden. Des Weiteren haben tierexperimentelle Untersuchungen gezeigt, dass die Substanz und ihre Metaboliten sowohl die Blut-Hirn- als auch die Plazenta-Schranke passieren (Zyban, Produktinformation, 1999).

Bezüglich des Metabolismus der Substanz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern oder zwischen Rauchern und Nicht-Nikotinabhängigen gefunden werden (Hsyu et al., 1997).

Bei Einschränkung der renalen oder hepatischen Funktion sollte die Dosis von Bupropion verringert werden.

### 2.4.2 Wirkung und Effektivität von Bupropion

Um den pharmakologischen Ansatz zur Raucherentwöhnung verstehen zu können, soll an dieser Stelle kurz die neurochemischen Wirkungen von Nikotin dargelegt werden (vgl. auch Abb. 2.4):

## 2 Einleitung

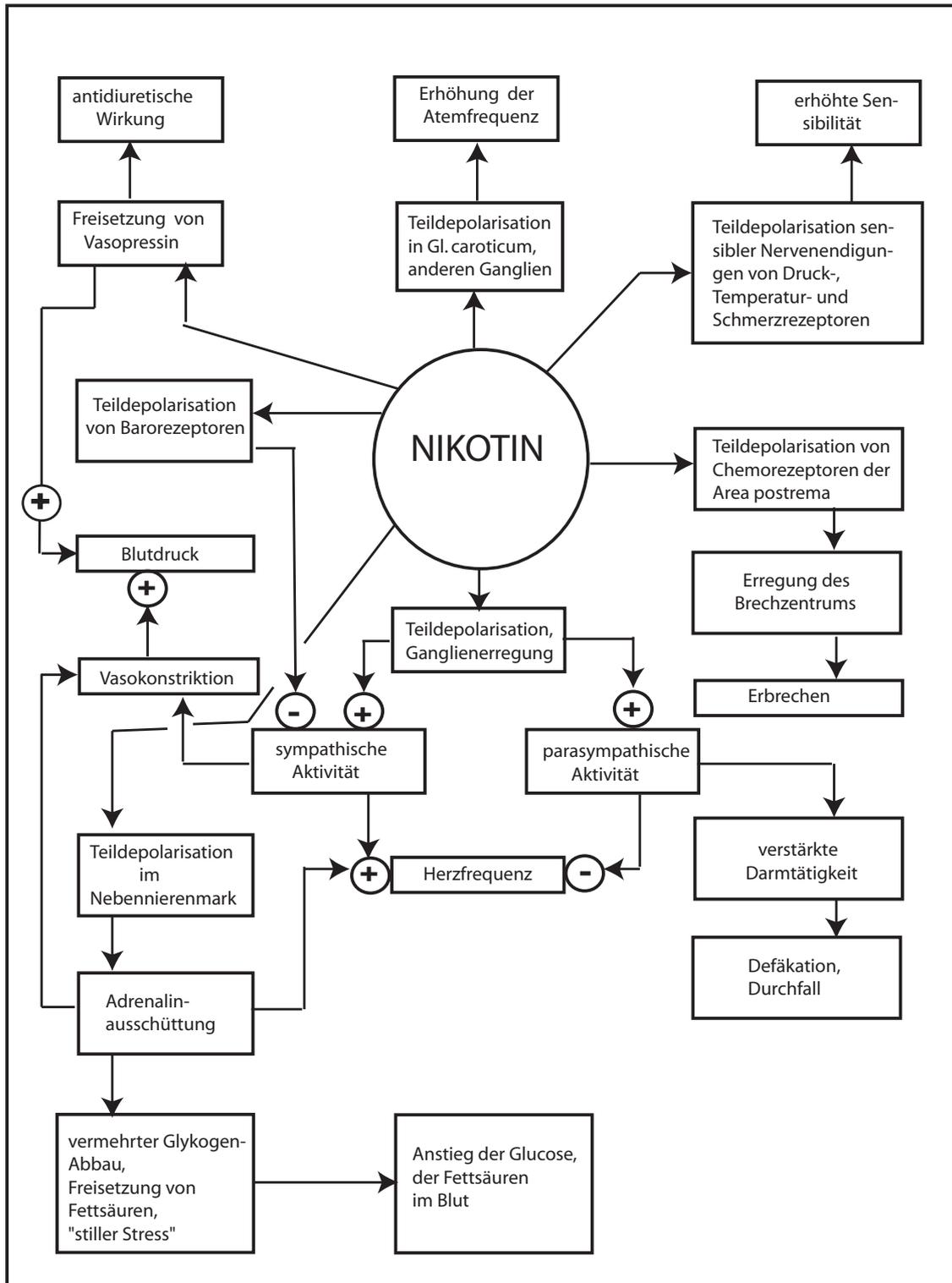


Abbildung 2.4: Wirkungen von Nikotin im Körper

## 2 Einleitung

Für die suchterzeugende Wirkung von Nikotin und auch anderen Rauschmitteln ist eine Erhöhung des Dopamins im mesolimbischen, so genannten „Belohnungssystem“ des Gehirns verantwortlich. Fällt die Nikotinkonzentration an den entsprechenden neuronalen Rezeptoren ab, so kommt es zum „craving“, wie man das dringende Verlangen des Süchtigen nach einer Zigarette auch bezeichnet.

Im so genannten „arousal“-System des Hirnstamms wirkt Nikotin durch eine Erhöhung von Noradrenalin stimulierend.

Ein Abfall der Nikotinkonzentration führt zu einer erhöhten Aktivität der Neurone im Locus coeruleus, was die typischen Entzugserscheinungen wie Unruhe, Reizbarkeit, Konzentrations- und Schlafstörungen hervorruft.

Der genaue Wirkmechanismus von Bupropion zur Raucherentwöhnung ist derzeit noch nicht geklärt. Man vermutet jedoch, dass es kausal in die Pathophysiologie der Nikotinsucht eingreift. Als selektiver Reuptake-Hemmer von Noradrenalin und Dopamin werden die Konzentrationen dieser Neurotransmitter im Nucleus accumbens und Locus coeruleus des Gehirns auf einem gleichmäßigen, leicht erhöhten Level gehalten. Dadurch „imitiert“ Bupropion bestimmte Nikotinwirkungen, ohne aber selbst die Nikotinrezeptoren direkt zu besetzen: die typischen Entzugserscheinungen bei Nikotinabstinenz werden verringert (Ferris und Cooper, 1993; Ascher et al., 1995; Britton und Jarvis, 2000; Holm und Spencer, 2000).

Hurt et al. (1997) wiesen in einer placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie eine klare Dosisabhängigkeit der Wirksamkeit von Zyban<sup>®</sup> nach. Dabei waren 300 mg/d Bupropion mit einer Abstinenzrate von 44,2% einer Dosierung von 150 mg/d oder 100 mg/d überlegen (38,6% bzw. 28,8% Abstinenzrate).

In einer weiteren Studie, die Jorenby et al. (1999) durchführten, wurde Zyban<sup>®</sup> gegen Placebo und gegen Nikotinpflaster getestet. Am Ende der Therapiephase von 9 Wochen waren in der Zyban<sup>®</sup>-Gruppe mit 49% signifikant mehr Personen abstinent als in der Nikotinpflaster- und in der Placebo-Gruppe, in der die Quote jeweils bei 36% beziehungsweise bei 23% lag. Tendenziell besser, statistisch jedoch nicht signifikant ge-

## 2 Einleitung

genüber der Behandlung mit Bupropion alleine, schnitt mit 58% rauchfreien Patienten die Kombinationstherapie aus Zyban<sup>®</sup> und Nikotinpflaster ab. Nach einem Jahr waren in der Zyban<sup>®</sup>-Gruppe immer noch 18,4% nicht rückfällig geworden, wohingegen in der Nikotinpflaster- und in der Placebogruppe die Raten nur bei 9,8% beziehungsweise bei 5,6% lagen. Etwa ein Drittel der Patienten aus der Zyban<sup>®</sup>-Gruppe griff nach 12 Monaten immerhin nicht mehr regelmäßig, sondern nur noch ab und zu zur Zigarette; in den beiden anderen Kollektiven schafften dies nur jeweils etwa 16%. Johnston et al. (2001) zeigten in einer retrospektiven pharmakodynamischen/pharmakokinetischen Analyse, dass der Erfolg einer Therapie mit Bupropion von der Dosis und der mittleren Plasmakonzentration von Bupropion und seinen Metaboliten abhängt.

Günstig wirkt sich auch aus, dass die Gewichtszunahme nach Rauch-Stopp unter Zyban<sup>®</sup>-Therapie geringer ausgeprägt ist als bei herkömmlichen Behandlungsverfahren zur Raucherentwöhnung. Dieser Effekt bleibt nach Therapieende jedoch nur bei der Langzeitbehandlung (12 Monate) bestehen (Jorenby, 2002) und ist möglicherweise den appetitzügelnden Wirkungen von Amphetaminen ähnlich.

Tønnesen et al. (2003) unterstrichen in einer neueren Studie eben diese Ergebnisse bezüglich der Effektivität von Zyban<sup>®</sup>.

### 2.4.3 Arzneimittelinteraktionen

Vor allem das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP 2B6 ist - wie oben bereits erwähnt - am Abbau von Bupropion zu Hydroxybupropion beteiligt. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel wie *Orphenadrin*, *Cyclophosphamid* oder *Ifosfamid* verabreicht werden, die dieses Enzym beeinflussen.

Darüber hinaus hemmt Bupropion das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP 2D6. Dieses verstoffwechselt unter anderem *trizyklische Antidepressiva*, *selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer*,  *$\beta$ -Blocker*, *Antiarrhythmika* und *Antipsychotika*. Daher sollten bei gleichzeitiger Gabe diese Medikamente im unteren Dosierungsbereich gegeben werden (Cox et al., 2001; Kotlyar et al., 2005).

Umgekehrt ist auch Vorsicht geboten bei Arzneimitteln, die den Metabolismus von Bu-

## 2 Einleitung

propion beeinflussen: *Carbamazepin* induziert, *Valproat* beispielsweise hemmt die Stoffwechsellung von Bupropion, so dass diese Medikamente unter Umständen die Wirksamkeit und Sicherheit der „Antiraucherpille“ gefährden (Ketter et al., 1995).

Bei einer 64-jährigen Frau, die *Imipramin* und Bupropion einnahm, war der Plasmaspiegel von *Desipramin* und *Imipramin* beispielsweise auf das Vierfache erhöht (Holm und Spencer, 2000).

Begrenzte klinische Daten lassen auf eine erhöhte Inzidenz unerwünschter Wirkungen zentralnervöser und gastrointestinaler Art bei Patienten schließen, die gleichzeitig Bupropion und *Levodopa* erhalten (Holm und Spencer, 2000).

Lewis et al. (2001) berichten von einem zehnjährigen Jungen nach Herztransplantation, bei dem es bei Einnahme von *Cyclosporin* und Bupropion zu einem lebensbedrohlichen Abfall der Konzentration des Immunsuppressivums kam. Sie warnen daher vor möglichen Arzneimittelinteraktionen bei solchen Kombinationen.

Bei einem chinesischen Mann trat nach der Einnahme von *Carbimazol*, *Propranolol* und *Bupropion* ein akutes Leberversagen auf, in dessen Folge der Patient verstarb. Khoo et al. (2003) mahnen daher zur Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Bupropion und anderen hepatotoxischen Medikamenten.

### 2.4.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Bupropion sind Schlafstörungen in 30-40% der Fälle sowie Mundtrockenheit und Schwindel, die jeweils bei etwa 10% der behandelten Patienten auftraten. Kopfschmerzen, unter denen 26% der Patienten litten, wurden in den Kontrollgruppen (Placebo, Nikotinpflaster) sogar noch öfter beobachtet (Jorenby et al., 1999). Tabelle 2.1 zeigt eine Übersicht der unerwünschten Effekte.

Zwar treten durchaus Nikotinentzugssymptome während der Behandlung mit Bupropion auf, jedoch sind diese deutlich geringer ausgeprägt als bei Placebo.

Bei einer kombinierten Therapie von Zyban® mit Nikotinpflaster sollten die Patienten wöchentlich im Hinblick auf einen möglicherweise behandlungsbedürftigen Bluthochdruck überwacht werden.

## 2 Einleitung

Nebenwirkungen	Placebo (N=159)	Nikotin- pflaster (N=243)	Bupropion (N=243)	Bupropion und Nikotin- pflaster (N=244)
Angst	6,3%	6,6%	8,6%	10,3%
Schwindel	6,3%	3,3%	10,7%	8,2%
Mundtrockenheit	4,4%	4,1%	10,7%*	9,0%
Grippeähnliche Symptome	10,7%	7,4%	8,6%	7,8%
Kopfschmerzen	32,7%	28,4%	25,9%	26,6%
Schlafstörungen	19,5%	30,0%*	42,4%*	47,5%*
Übelkeit	5,0%	7,8%	9,5%	11,5%*
Rhinitis	12,0%	12,4%	13,6%	10,7%
Lokale Nebenwirkungen	6,9%	18,5%*	11,9%	15,2%*

\*  $p < 0,05$  im Vergleich zu Placebo

Tabelle 2.1: Nebenwirkungen von Bupropion im Vergleich zu Nikotinpflaster  
(nach Jorenby et al., 1999)

Bei Patienten mit Bulimie oder Anorexia nervosa oder solchen, die unter Krampfanfällen leiden, sollte Zyban<sup>®</sup> nicht verabreicht werden. Laut einer Multicenter-Studie traten nach Einnahme von Bupropion SR (Dosierung:  $\leq 300$  mg/d über 8 Wochen) bei depressiven Patienten mit einer Inzidenz von 0,06% Krampfanfälle auf, die Inzidenz bei Gabe von unmittelbar freigesetztem Bupropion lag bei 0,36% (Holm und Spencer, 2000). Erhöhte Vorsicht geboten ist bei Patienten, bei denen Risikofaktoren für Krampfanfälle vorliegen. Besonders gefährdet sind hierbei Menschen, die bereits einmal einen Krampfanfall oder ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten haben. Auch exzessiver Alkoholkonsum oder das plötzliche Absetzen von *Benzodiazepinen* zählen zu Risikofaktoren. Prädisponierend wirken darüber hinaus bestimmte Medikamente wie *Antidepressiva*, *Antipsychotika*, *Theophyllin* und *Corticosteroide*, die die Krampfschwelle herabsetzen.

Kontraindiziert ist Bupropion bei Patienten mit bipolarer psychiatrischer Störung

## 2 Einleitung

oder bei gleichzeitiger Einnahme von *Monoaminoxidasehemmern* (MAO-Hemmern). Dies dient der Vorbeugung eines potentiellen Umschlagens von der depressiven in die manische Phase sowie einer etwaigen Verstärkung katecholaminerger Nebenwirkungen (Zyban, Produktinformation, 1999).

Sehr selten traten bei Patienten, die mit Bupropion mit sofortiger Wirkstofffreisetzung antidepressiv behandelt wurden, Schwächegefühl, Fieber, Erbrechen, Blähungen, Verdauungsstörungen, Reizbarkeit, Unruhe, Schwitzen, Amblyopie und gehäuftes Wasserlassen auf. Allerdings ist bislang nicht bekannt, dass dies auch für die bei der Raucherentwöhnung verwendete Retard-Form zutrifft. Anaphylaktischer Schock, Rhabdomyolyse, mögliche transitorisch-ischämische Attacken (TIA) sowie gesteigerte Libido mit Spontanorgasmus wurden vereinzelt bei Einnahme von Bupropion SR in einer Dosis zwischen 150 und 300 mg/d beschrieben (Holm und Spencer, 2000).

Trotz der genannten Nebenwirkungen schien Bupropion zunächst ein relativ sicheres Präparat zu sein. Dies wurde nicht nur durch die bisher durchgeführten Studien zu seiner Effektivität in der Raucherentwöhnung gestützt, bei denen kaum schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten, sondern vor allem sein jahrelanger Einsatz als Antidepressivum rechtfertigte wohl dieses Urteil. Gerade was Herz-Kreislauf-Erkrankungen betrifft, wurde mehrfach beschrieben, dass Bupropion im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva, die recht häufig orthostatische Hypotonie, Reizleitungsstörungen bis hin zum AV-Block und nicht zuletzt Arrhythmien hervorrufen, kaum kardiovaskuläre Nebenwirkungen besitze (Wang et al., 1981; Soroko und Maxwell, 1983; Dewan und Anand, 1999; Roose und Spatz, 1999). In diesen Studien wurde lediglich ein geringer Anstieg des diastolischen und systolischen Blutdrucks im Liegen nach Einnahme von Bupropion beschrieben (Wenger et al., 1983a,b; Jackson et al., 1987; Roose et al., 1987, 1991, 1994, 2000 und 2003; Kiev et al., 1994).

Etwa ein Jahr nach der Zulassung von Zyban<sup>®</sup> auf dem deutschen Markt mehrten sich jedoch Warnungen, die die Sicherheit der neuen Substanz in Frage stellten:

Dabei standen an erster Stelle schwere allergische Reaktionen sowie Störungen des zen-

## 2 Einleitung

tralen und peripheren Nervensystems. Zu letzterem zählten Depressionen, Suizide, psychotische Reaktionen, Krampfanfälle, Zittern und Schlaflosigkeit. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) meldete zu Beginn des Jahres 2002 etwa 7 000 schwerwiegende unerwünschte Wirkungen in Großbritannien und 152 in Deutschland; fünf Patienten, die Zyban<sup>®</sup> eingenommen hatten, seien in Deutschland gestorben (Arzneimittelkommission, 2002). Jedoch bleibt umstritten, ob in diesen Fällen ein ursächlicher Zusammenhang zur Zyban<sup>®</sup>-Einnahme bestand. In Großbritannien wurde von 74 Patienten mit Krampfanfällen berichtet, die angeblich durch die Therapie mit Zyban<sup>®</sup> hervorgerufen wurden. Die Hälfte dieser Patienten litt allerdings bereits zuvor unter epileptischen Anfällen oder hatte Risikofaktoren für diese Erkrankung. Laut Angaben der Medicines Control Agency (MCA, 2001) gab es 18 Zwischenfälle mit tödlichem Ausgang, wobei hier unklar bleibt, ob dies durch die „Antiraucherpille“ verursacht wurde. Die Wochen-Zeitung „DIE ZEIT“ berichtete in ihrer Ausgabe vom 24. Januar 2002 gar von 58 Todesfällen im Vereinigten Königreich, die einer Therapie mit Zyban<sup>®</sup> zugeschrieben wurden. Albrecht, der Verfasser des Artikels, endet mit dem Vorschlag, fortan folgenden Spruch auf die Zigarettenpackungen zu drucken: „Rauchen kann töten, Entwöhnen auch.“

## 2.5 Fragestellung der Arbeit

### 2.5.1 Effekte von Bupropion auf die Kontraktilität von menschlichem Myokard

Bezüglich der kardialen Wirkungen von Bupropion liegen bislang keine ausreichenden Untersuchungen vor. Vereinzelt wurden Exazerbationen einer arteriellen Hypertonie sowie Verschlimmerung einer Angina pectoris beschrieben (Roose, 2000). In einer Studie von Hurt et al. (1997) erlitt eine 63-jährige Patientin mit vorbestehender Kardiomyopathie und Bluthochdruck vier Tage nach Therapieende einen Herz-Kreislauf-Stillstand und verstarb neun Tage später. Bergmann et al. (2002) berichten von einem Grand mal-Anfall mit nachfolgender Asystolie bei einem 19-Jährigen während der Behandlung

## 2 Einleitung

mit der „Antiraucherpille“. Der Patient konnte erfolgreich wiederbelebt werden. Unklar bleibt hier, ob dieses Ereignis durch Bupropion verursacht wurde oder aber eine Folge des Krampfanfalls war. Zu einem weiteren kardialen Zwischenfall kam es in Kanada bei einem 21-jährigen Patienten. Dieser erlitt einen Myokardinfarkt am ehesten aufgrund eines Vasospasmus der Koronararterien. Vermutet wird hier ein Zusammenwirken von Bupropion, Nikotin und Pseudoephedrin, also von drei Substanzen die  $\alpha$ -Rezeptoren stimulieren und über diesen Mechanismus eine Vasokonstriktion hervorrufen können (Petersen et al., 2001).

Den in den Kapiteln 2.4.2 und 2.4.4 bereits erwähnten Studien zur Sicherheit von Bupropion in der Raucherentwöhnung ist gemeinsam, dass die Untersuchungen im Wesentlichen an Patienten *ohne* Herz-Kreislauf-Erkrankung durchgeführt wurden. Somit bleibt die Frage bestehen, ob auch herzkranken Menschen Zyban<sup>®</sup> sicher zur Raucherentwöhnung verwenden können.

Die direkten Wirkungen der „Antiraucherpille“ auf die myokardiale Kontraktilität beim Menschen sind bislang gänzlich unbekannt. Daraus ergeben sich die Fragestellungen der vorgelegten Arbeit:

- Es soll untersucht werden, ob Bupropion einen Effekt auf die Kontraktilität des menschlichen Herzens vermittelt. Dieser Frage wird an isolierten, elektrisch stimulierten menschlichen Vorhoftrabekeln nachgegangen. Der Vorteil dieser experimentellen Versuchsanordnung liegt darin, dass Einflüsse anderer Pharmaka auf Herzfrequenz, Vor- oder Nachlast ausgeschlossen und nur die direkten Effekte der untersuchten Substanz auf die Kontraktionskraft gemessen werden (Böhm et al., 1989).
- In einer weiteren Versuchsreihe soll überprüft werden, ob Vorgabe von Bupropion zu einer Linksverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve (CWK) von Noradrenalin und Isoprenalin führt, ob die untersuchte Substanz also einen Einfluss auf den positiv inotropen Effekt dieser Katecholamine hat.

## 2 Einleitung

- Schließlich wird der Frage nachgegangen, ob die Wirkung von Bupropion auf menschliches Myokardgewebe durch  $\beta$ -Blocker aufgehoben werden kann. Dazu wird aufgrund ihres relativ geringen negativ inotropen Effektes im Vergleich zu Propranolol die Substanz Bucindolol verwendet (Maack et al., 2000 und 2001).

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Menschliches Myokardgewebe**

#### **3.1.1 Entnahme und Transport des Herzmuskelgewebes**

Die Versuche der vorliegenden Arbeit wurden an menschlichem Myokardgewebe von Patienten durchgeführt, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation (ACB), einer Operation zum Ersatz oder zur Rekonstruktion einer Herzklappe, einem Ersatz der Aorta ascendens, einem Verschluss eines Vorhofseptumdefekts oder einer pulmonalen Thrombendarteriektomie unterziehen mussten. Die Anästhesie wurde mit Etomidat und Sufentanil eingeleitet, die Muskelrelaxation erfolgte mit Pancuroniumbromid. Daneben wurde Cefuroxim als Antibiotika-Prophylaxe verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden kontinuierlich total intravenös Propofol und Sufentanil zugeführt. Entnommen wurde das rechtsatriale Myokardgewebe bei der Kanülierung des rechten Vorhofs zum Anschließen des venösen Schenkels der Herz-Lungen-Maschine. Unmittelbar nach Erhalt des Materials wurde dieses in kalter kardioplegischer Lösung (Zusammensetzung: siehe 3.4.1) in das kardiologische Labor transportiert. Dort wurden für die funktionellen Untersuchungen Vorhoftrabekel exzidiert.

#### **3.1.2 Rechtsatriales Myokard**

In der vorliegenden Arbeit wurde rechtsatriales Myokard von insgesamt 60 Patienten (45 männlich, 15 weiblich) untersucht. 45 Patienten (75%) unterzogen sich einer aortokoronaren Bypassoperation, 18 Patienten (30%) einem operativen Ersatz oder einer Rekonstruktion von Aorten- oder Mitralklappe, 3 Patienten (5%) einem operativen Ersatz

der Aorta ascendens und 5 Patienten (8%) einer pulmonalen Thrombendarteriektomie. Bei einer Patientin wurde ein Vorhofseptumdefekt verschlossen. 12 Patienten (20%) bedurften einer Kombination der genannten Operationen. Das Durchschnittsalter betrug  $63,8 \pm 1,6$  Jahre. Der jüngste Patient war 20, der älteste 82 Jahre alt. Die präoperative medikamentöse Therapie bestand aus  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten (61,7%), ACE-Hemmstoffen (53,3%), Nitraten (51,7%), Statinen (48,3%), Diuretika (38,3%), Calcium-Antagonisten (16,7%), Herzglykosiden (10%) und Angiotensin-2-Rezeptor-Antagonisten (5%). Keiner der Patienten erhielt Katecholamine.

## 3.2 Messung der isometrischen Kontraktionskraft an menschlichem Myokardgewebe

### 3.2.1 Präparation der Vorhoftrabekel

Innerhalb von 10 Minuten nach intraoperativer Entnahme des Herzmuskelgewebes wurde mit der Präparation der Vorhoftrabekel begonnen. Die Präparation erfolgte in eisgekühlter, mit Carbogen (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>) begaster Tyrodelösung (Zusammensetzung: siehe 3.4.2). Die Vorhoftrabekel wurden mittels atraumatischer Pinzette und Präparierschere aus dem umgebenden Myokard gelöst und von anhaftendem Bindegewebe gesäubert. Dabei wurde das Gewebe weder verletzt noch unter Zug gesetzt. Für die funktionellen Experimente wurden nur Trabekel mit einem Durchmesser von weniger als 1 mm und einer Länge von 3-6 mm verwendet. Es wurde darauf geachtet, nur makroskopisch intaktes Myokardgewebe zu verwenden.

### 3.2.2 Versuchsablauf

Die Herzmuskelpräparate wurden in zweikammerige Organbäder (Abbildung 3.1) eingebracht und dort jeweils an einem Haken und einem induktiven Kraftaufnehmer (Fa. Fleck, Mainz, Deutschland) befestigt. Die innere Kammer enthielt 75 ml konstant mit Carbogen begaste Tyrodelösung mit einem pH-Wert von 7,4. Über die äußere Kam-

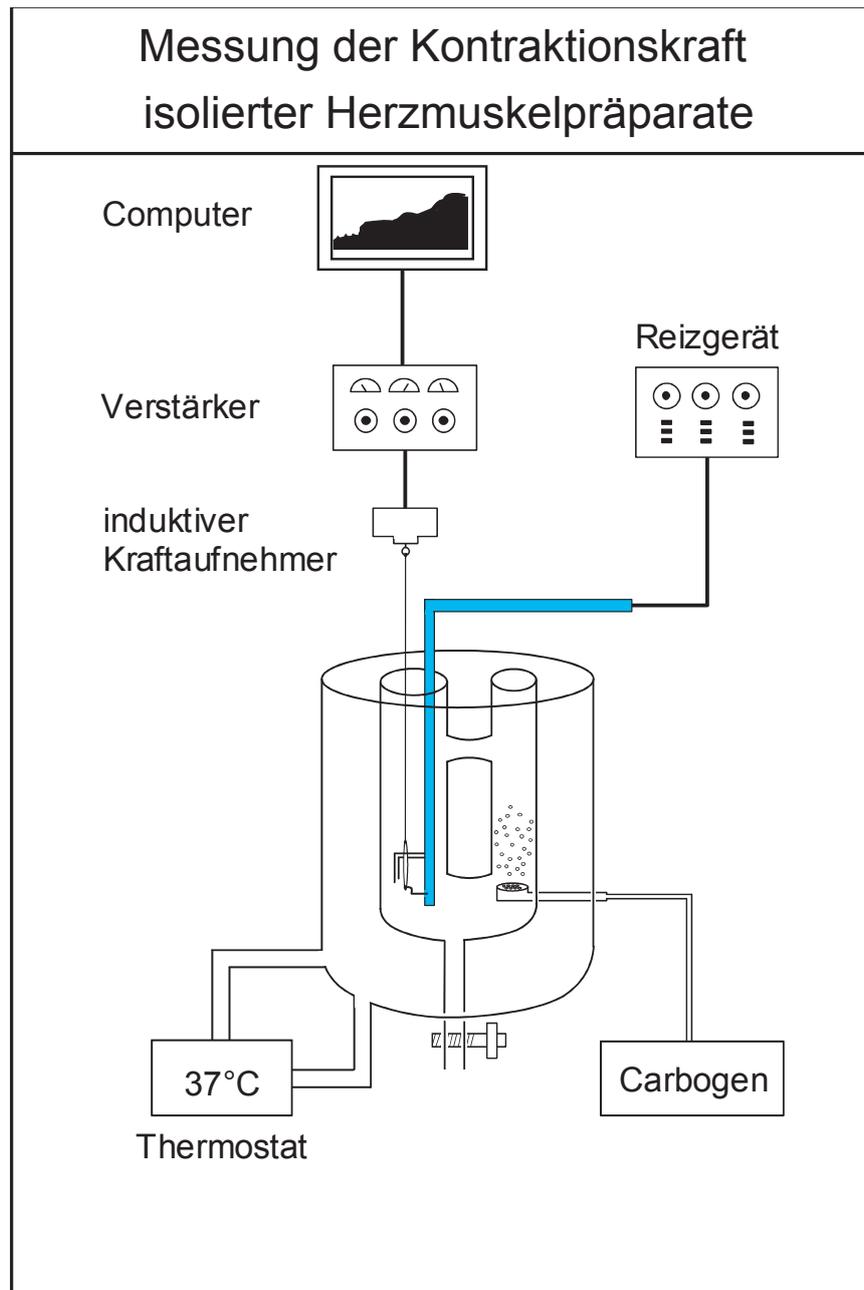


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur Messung der Kontraktionskraft von isolierten, elektrisch stimulierten menschlichen Vorhoftrabekeln. Das Präparat befindet sich in einem Organbad (75 ml) zwischen zwei Reizelektroden aus Platin und wird mit konstanter Frequenz (1 Hz) elektrisch stimuliert.

### 3 Material und Methodik

mer wurde die Temperatur mittels Heizthermostats konstant bei 37°C gehalten. Die Vorspannung betrug bei maximaler Kraftentwicklung etwa 10 mN. Die elektrische Stimulation erfolgte über jeweils 2 Platinelektroden, als Reizgerät dienten Grass S 88 Stimulatoren (Grass, Quincy, Massachusetts, USA). Es wurden Rechteckimpulse mit einer Reizdauer von 5 ms bei einer konstanten Frequenz von 1 Hz und mit einer Reizstärke von 20% über der Reizschwelle des jeweiligen Präparates (etwa 180 mA) verwendet. Die von den rechtsatrialen Trabekeln entwickelte isometrische Kontraktionskraft wurde über den induktiven Kraftaufnehmer gemessen und kontinuierlich mit dem PC-kompatiblen Biosignal-Analysesystem VitroDatWin (Föhr Medical Instruments GmbH, Seeheim/Ober-Beerbach, Deutschland) registriert. Die Äquilibrierungszeit bis zur vollständigen mechanischen Stabilisierung der Herzmuskelpräparate betrug zwischen 60 und 120 Minuten, während derer die Tyrodelösung mehrfach gewechselt wurde. Nach Stabilisierung wurden Testsubstanzen sowie jeweils parallel dazu die gleiche Menge Substanzfreie Badlösung zugegeben. Unter den angegebenen Bedingungen veränderte keine der Substanzen den pH-Wert oder unmittelbar nach Zugabe die Temperatur der Badlösung. Konzentrations-Wirkungs-Kurven wurden kumulativ, also unter Beibehaltung der vorher applizierten Konzentration, erstellt. Die Auswertung der Kontraktionskraft erfolgte nach Zugabe der jeweiligen Substanz bei Erreichen des Kontraktionskraftmaximums bzw. -minimums. Weitere Einzelheiten der angegebenen Methode sind bei Böhm et al. (1988a,b und 1989) publiziert.

### 3.3 Statistische Auswertung der Experimente

Die angegebenen Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Die statistische Signifikanz wurde mit dem Student's t-Test für unverbundene Stichproben ermittelt. Statistische Signifikanz wurde für  $p < 0,05$  angenommen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software-Programme Microsoft Excel (Microsoft Office <sup>xp</sup>, Microsoft Corporation) und GraphPadPrism (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

## 3.4 Verwendete Substanzen

### 3.4.1 Zusammensetzung der kardioplegischen Lösung (Custodiol®)

	[mmol/l]
Natriumchlorid	15
Kaliumchlorid	9
Kaliumhydrogen-2-ketoglutarat	1
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	4
Histidin-HCl-H <sub>2</sub> O	18
Histidin	180
Tryptophan	2
Mannitol	30
Calciumchlorid-Dihydrat	0,015

### 3.4.2 Zusammensetzung der Tyrodelösung

	[mmol/l]
Natriumchlorid	119,78
Kaliumchlorid	5,40
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1,05
Calciumchlorid-Dihydrat	1,80
Natriumhydrogencarbonat	22,60
Natriumdihydrogenphosphat	0,42
Glukose	5,56
Ascorbinsäure	0,28
Natrium-EDTA	0,05

Zur Herstellung beider Lösungen wurde ausschließlich demineralisiertes, bidestilliertes Wasser verwendet. Die kardioplegische Lösung wurde auf einen pH-Wert zwischen 7,02 und 7,20, die Tyrodelösung auf einen pH-Wert von 7,40 eingestellt.

### 3.4.3 Chemikalien

- Ascorbinsäure, MG 176,13 g/mol, Merck, Darmstadt, Deutschland
- Bucindolol, MG 402 g/mol, SmithKline Beecham, King of Prussia, PA, USA
- Bupropion, MG 276,2 g/mol, Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland
- Calciumchlorid-Dihydrat ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), MG 147,02 g/mol, Merck, Darmstadt, Deutschland
- D-(+)-Glukose, MG 180,2 g/mol, Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland
- L-Histidin, MG 155,2 g/mol, Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland
- Histidin-HCl-H<sub>2</sub>O, MG 209,6 g/mol, Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland
- (+/-)-Isoproterenol (Isoprenalin), MG 247,7 g/mol, Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland
- Kaliumchlorid (KCl), MG 74,56 g/mol, Merck, Darmstadt, Deutschland
- Kaliumhydrogen-2-ketoglutarat
- Magnesiumchlorid-Hexahydrat ( $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), MG 203,30 g/mol, Merck, Darmstadt, Deutschland
- Mannitol, MG 182,2 g/mol, Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland
- Natriumchlorid (NaCl), MG 58,44 g/mol, Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland
- Natrium-Ethylendiamintetraessigsäure (Natrium-EDTA), MG 372,2 g/mol, Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland
- Natriumhydrogencarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ), MG 84,01 g/mol, Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland

### 3 Material und Methodik

- Natriumdihydrogenphosphat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), MG 137,99 g/mol, Merck, Darmstadt, Deutschland
- (S)-(-)-Noradrenalin-(2R,3R)-tartrat (Noradrenalin), MG 337,29 g/mol, Merck, Darmstadt, Deutschland
- L-Tryptophan, MG 204,2 g/mol, Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Einfluss von Bupropion auf die basale Kontraktilität menschlicher Vorhoftrabekel

Abbildung 4.1 zeigt die kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Effektes von Bupropion auf die Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel (n=9). Steigende Konzentrationen von Bupropion (0,1-10  $\mu\text{mol/l}$ ) lösten in rechtsatrialen Trabekeln keinen signifikanten inotropen Effekt im Vergleich zur Kontrolle aus. Lediglich bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{mol/l}$  konnte ein stärkerer Abfall der Kontraktionskraft verzeichnet werden, der sich jedoch ebenfalls als nicht signifikant erwies. Hier kann ein toxischer Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die einmalige

	Ctr	Bupropion				Isoprenalin
		0,1 $\mu\text{mol/l}$	1 $\mu\text{mol/l}$	10 $\mu\text{mol/l}$	100 $\mu\text{mol/l}$	30 nmol/l
Maximum	5,9	5,7	5,5	5,3	3,0	5,9
Minimum	3,4	3,2	3,0	2,8	1,4	2,9
<b>Mittelwert</b>	<b>4,7</b>	<b>4,5</b>	<b>4,2</b>	<b>4,1</b>	<b>2,2</b>	<b>4,4</b>
SEM	1,3	1,2	1,3	1,3	0,8	1,5

Tabelle 4.1: Absolutwerte in mN der in Abbildung 4.1 gezeigten kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Effektes von Bupropion (0,1-100  $\mu\text{mol/l}$ ) auf die Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel.

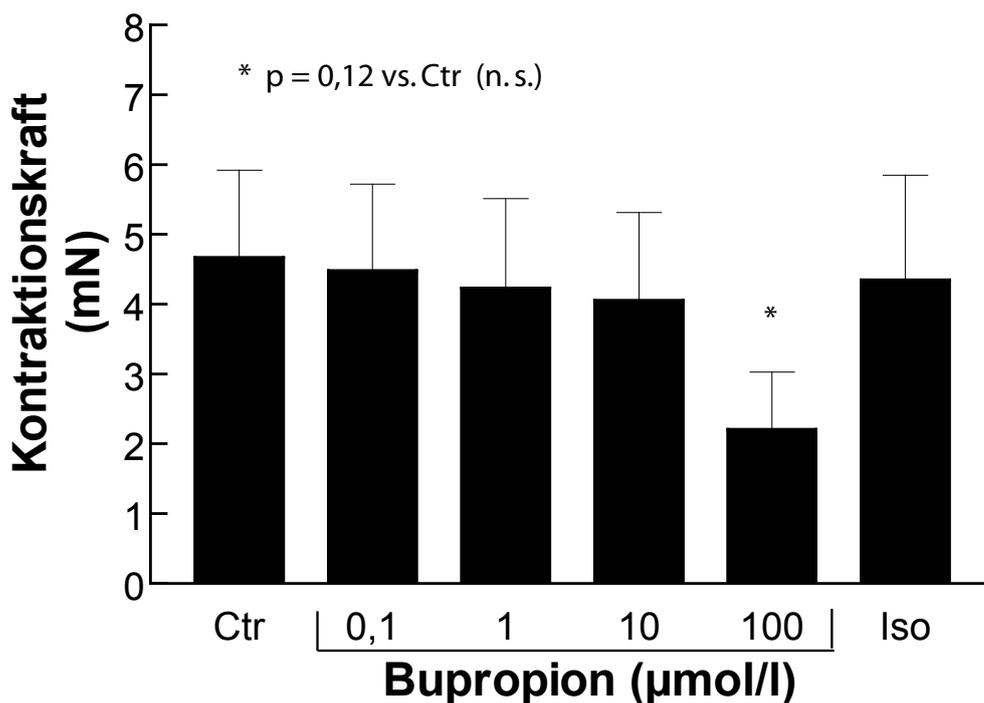


Abbildung 4.1: Kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Effektes von Bupropion (0,1-100  $\mu\text{mol/l}$ ) auf die Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel. Die Ordinate zeigt die absolute Kontraktionskraft in mN. Auf der Abszisse sind die Konzentrationen von Bupropion in  $\mu\text{mol/l}$  aufgetragen, Iso entspricht einem Isoprenalin-Bolus von 30 nmol/l. Bei den aufgeführten Werten handelt es sich um Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Die Anzahl der Versuche war  $n=9$ .

Isoprenalin-Gabe als Bolus von 30 nmol/l erfolgte im Anschluss an die kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve zur Überprüfung der Reagibilität der Trabekel. Hierdurch erreichte die Kontraktionskraft wieder das Ausgangsniveau. Tabelle 4.1 gibt die Absolutwerte der Versuchsreihe wieder.

In einer weiteren Versuchsanordnung wurde zunächst ein Bupropion-Bolus von 1  $\mu\text{mol/l}$  appliziert, kumulativ folgten dann 10  $\mu\text{mol/l}$  und 30  $\mu\text{mol/l}$ . Im Vergleich zum vorbeschriebenen Versuch (Tabelle und Abbildung 4.1) wurde hier mit einer höheren

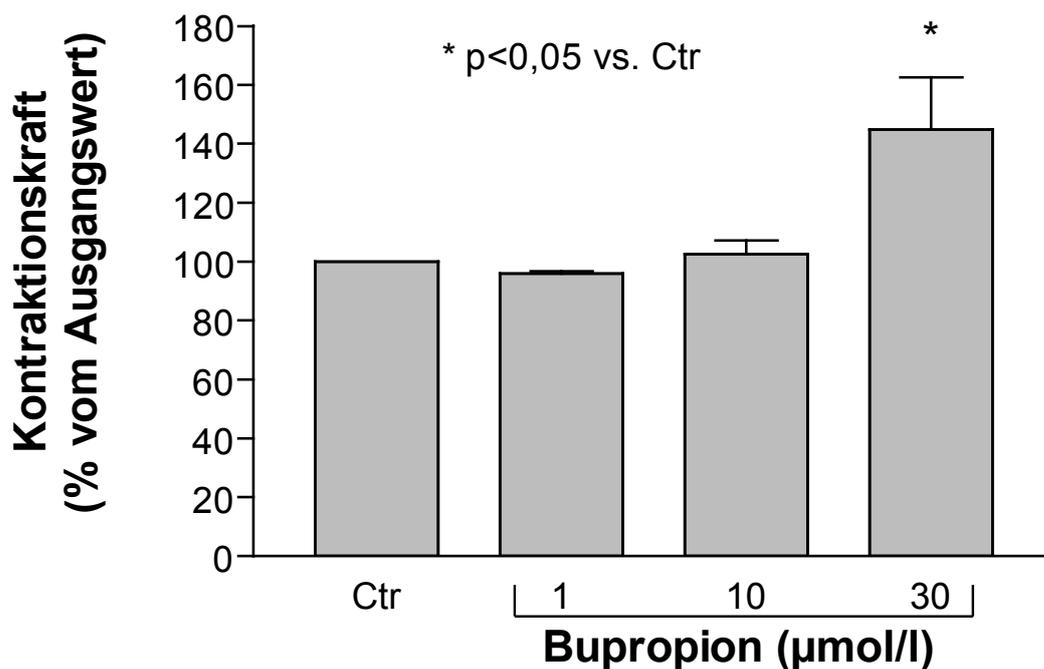


Abbildung 4.2: Kumulative Gabe von 1, 10 und 30  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion auf isolierte, elektrisch stimulierte menschliche rechtsatriale Trabekel. Die Ordinate zeigt die Kontraktionskraft in Prozent der Ausgangskraft. Auf der Abszisse sind die Konzentrationen von Bupropion in  $\mu\text{mol/l}$  aufgetragen. Bei den aufgeführten Werten handelt es sich um Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Die Anzahl der Versuche betrug  $n=10$ .

	Ctr	Bupropion		
		1 $\mu\text{mol/l}$	10 $\mu\text{mol/l}$	30 $\mu\text{mol/l}$
Maximum	100,0	96,7	107,2	162,5
Minimum	100,0	95,2	98,0	127,0
<b>Mittelwert</b>	<b>100,0</b>	<b>95,9</b>	<b>102,6</b>	<b>144,8</b>
SEM	0,0	0,8	4,6	17,8

Tabelle 4.2: Prozentuale Veränderung der Kontraktionskraft durch Gabe von 1, 10 und 30  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion auf isolierte, elektrisch stimulierte menschliche rechtsatriale Trabekel (wie in der kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Kurve in Abbildung 4.2 gezeigt).

#### 4 Ergebnisse

Anfangskonzentration begonnen, um eine etwaige positiv inotrope Wirkung oder einen möglichen biphasischen Effekt nicht durch eine zu lange Versuchsdauer mit eventueller Degeneration (Kraftabfall) der Herzmuskelpräparate zu überlagern. Zusätzlich wurde mit der 30  $\mu\text{mol/l}$ -Stufe ein Zwischenschritt eingeführt, um einen möglichen biphasischen Effekt zu demaskieren. Wie in Abbildung 4.2 gezeigt konnte bei dieser modifizierten Versuchsanordnung eine positiv inotrope Wirkung der Substanz bei 30  $\mu\text{mol/l}$  beobachtet werden. Die Kontraktionskraft bei einer Badkonzentration von 30  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion war mit  $144,8\% \pm 17,8\%$  signifikant größer ( $p < 0,05$ ) als die Ausgangskraft. Tabelle 4.2 zeigt die prozentuale Veränderung der Kontraktionskraft in dieser Versuchsreihe.

## 4.2 Einfluss von Bupropion auf die Kontraktilität menschlicher Vorhoftrabekel in Gegenwart von Noradrenalin

Um die möglichen Angriffspunkte von Bupropion im Signaltransduktionsprozess der kardialen Kontraktilität näher zu untersuchen, wurden Versuche mit Bupropion und Noradrenalin durchgeführt. Gleichzeitig dienten diese Experimente, Aufschluss über etwaige Interaktionen mit Katecholaminen zu erhalten.

In Abbildung 4.3 wird die kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Effektes von Bupropion (0,1-100  $\mu\text{mol/l}$ ) auf die Kontraktionskraft menschlicher rechtsatrialer Trabekel alleine dem Effekt nach Vorgabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Noradrenalin gegenübergestellt. Zwar kann nach Noradrenalin-Vorgabe bei Bupropion-Konzentrationen von 10 und 30  $\mu\text{mol/l}$  im Gegensatz zur Kontrollgruppe ein positiv inotroper Effekt beobachtet werden, allerdings erwies sich dieser als nicht signifikant. Bei 100  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion kam es in beiden Gruppen zu einem deutlichen Abfall der Kontraktionskraft, welcher am ehesten auf einen toxischen Effekt zurückzuführen ist. Tabelle 4.3 gibt die prozentuale Veränderung der Kontraktionskraft der Versuchsreihe wieder.

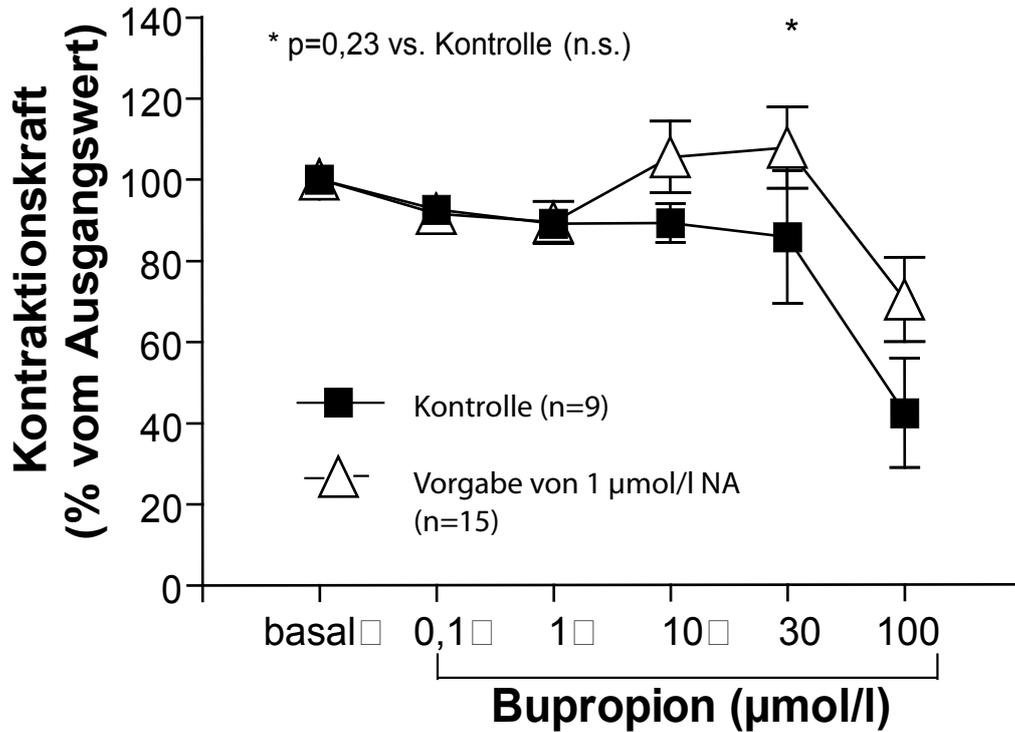


Abbildung 4.3: Kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Effektes von Bupropion (0,1-100 µmol/l) auf die Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel ohne und nach Vorgabe von 1 µmol/l Noradrenalin (NA). Die Ordinate zeigt die Kontraktionskraft in Prozent der Ausgangskraft. Auf der Abszisse sind die Konzentrationen von Bupropion in µmol/l aufgetragen. Bei den aufgeführten Werten handelt es sich um Mittelwerte ± Standardabweichung. Die Anzahl der Versuche ist in Klammern angegeben.

#### 4 Ergebnisse

	Bupropion ohne Vorgabe von NA					
	basal	0,1 $\mu\text{mol/l}$	1 $\mu\text{mol/l}$	10 $\mu\text{mol/l}$	30 $\mu\text{mol/l}$	100 $\mu\text{mol/l}$
Maximum	100,0	94,7	92,1	94,0	102,0	55,8
Minimum	100,0	90,5	86,2	84,4	69,4	28,9
<b>Mittelwert</b>	<b>100,0</b>	<b>92,6</b>	<b>89,1</b>	<b>89,2</b>	<b>85,7</b>	<b>42,3</b>
SEM	0,0	2,1	3,0	4,8	16,3	13,5
	Bupropion nach Vorgabe von NA					
	basal	0,1 $\mu\text{mol/l}$	1 $\mu\text{mol/l}$	10 $\mu\text{mol/l}$	30 $\mu\text{mol/l}$	100 $\mu\text{mol/l}$
Maximum	100,0	95,3	94,6	114,2	117,8	80,7
Minimum	100,0	87,8	84,2	96,7	97,7	59,9
<b>Mittelwert</b>	<b>100,0</b>	<b>91,6</b>	<b>89,4</b>	<b>105,4</b>	<b>107,8</b>	<b>70,3</b>
SEM	0,0	3,7	5,2	8,8	10,0	10,4

Tabelle 4.3: Prozentuale Veränderung der Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel durch Bupropion (0,1-100  $\mu\text{mol/l}$ ) ohne und nach Vorgabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Noradrenalin (NA), wie in der kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Kurve in Abbildung 4.3 gezeigt.

#### 4 Ergebnisse

Die Überlegung, ob ein signifikanter positiv inotroper Effekt aufgrund einer zu langen Versuchsdauer und der damit verbundenen, über die Zeit abnehmenden Kontraktionskraft verdeckt wird, führte zu einem verkürzten und modifizierten Versuchsablauf, dessen Ergebnisse in Abbildung 4.4 wiedergegeben sind. Dabei erfolgte zunächst die Applikation eines Bolus von 10  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion, dann kumulativ eine weitere Gabe, so dass eine Badkonzentration von 30  $\mu\text{mol/l}$  erzielt wurde. Auch hier wurde eine Gruppe mit Vorgabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Noradrenalin einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. In beiden Gruppen nahm die Kontraktionskraft bei Konzentrationen von 10  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion zu (nach Vorgabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Noradrenalin signifikant um  $29,2 \pm 9,5\%$ ). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen erwiesen sich jedoch nicht als statistisch signifikant. Tabelle 4.4 gibt die prozentuale Veränderung der Kontraktionskraft der Versuchsreihe wieder.

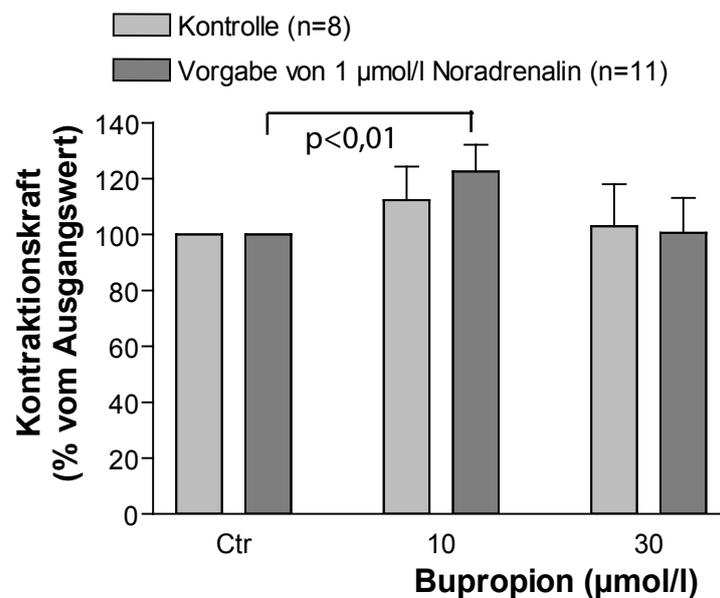


Abbildung 4.4: Vergleich des Effektes von 10 und 30  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion auf die Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel ohne und nach Vorgabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Noradrenalin. Die Abszisse zeigt den Ausgangswert sowie die Konzentrationen von Bupropion in  $\mu\text{mol/l}$ , die Ordinate die Kontraktionskraft in Prozent der Ausgangskraft. Bei den aufgeführten Werten handelt es sich um Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Die Anzahl der Versuche ist in Klammern angegeben.

#### 4 Ergebnisse

	Ctr	Bupropion ohne Vorgabe von NA	
		10 $\mu\text{mol/l}$	30 $\mu\text{mol/l}$
Maximum	100,0	124,4	118,0
Minimum	100,0	100,3	88,0
<b>Mittelwert</b>	<b>100,0</b>	<b>112,3</b>	<b>103,0</b>
SEM	0,0	12,0	15,0
	Ctr	Bupropion nach Vorgabe von NA	
		10 $\mu\text{mol/l}$	30 $\mu\text{mol/l}$
Maximum	100,0	138,7	117,2
Minimum	100,0	119,8	87,4
<b>Mittelwert</b>	<b>100,0</b>	<b>129,2</b>	<b>102,3</b>
SEM	0,0	9,5	14,9

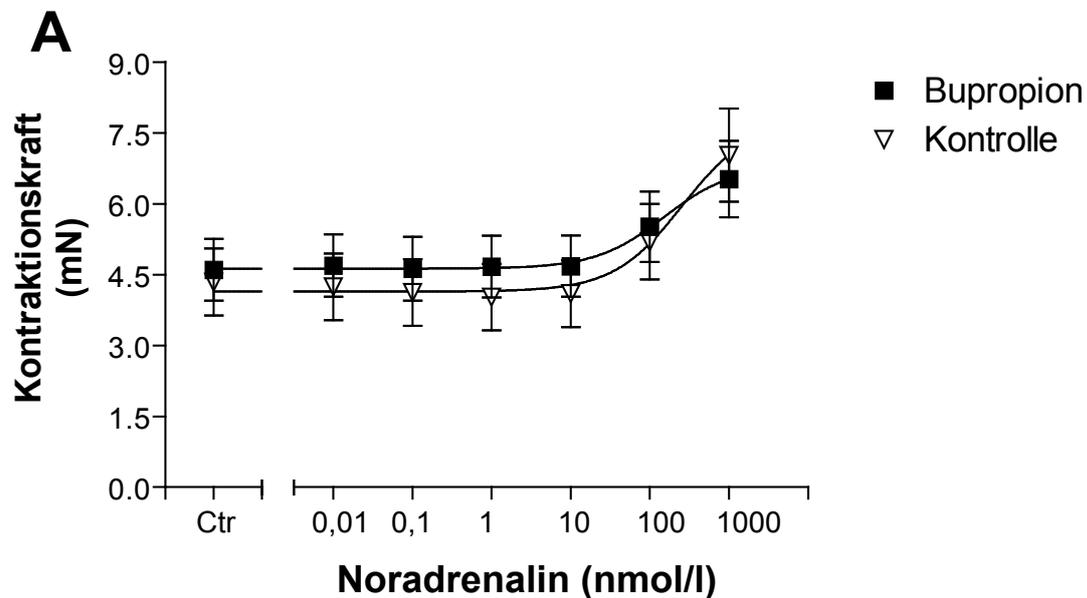
Tabelle 4.4: Prozentuale Veränderung der Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel durch Bupropion (10 und 30  $\mu\text{mol/l}$ ) ohne und nach Vorgabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Noradrenalin (NA), wie in der kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Kurve in Abbildung 4.4 gezeigt.

Wenn auch statistisch nicht signifikant, zeigte sich doch in beiden Versuchsabläufen ein tendenziell stärker ausgeprägter positiv inotroper Effekt von Bupropion nach Noradrenalin-Vorgabe, so dass weitere Experimente zur Untersuchung möglicher Effekte von Bupropion auf die myokardiale Kontraktilität durchgeführt wurden.

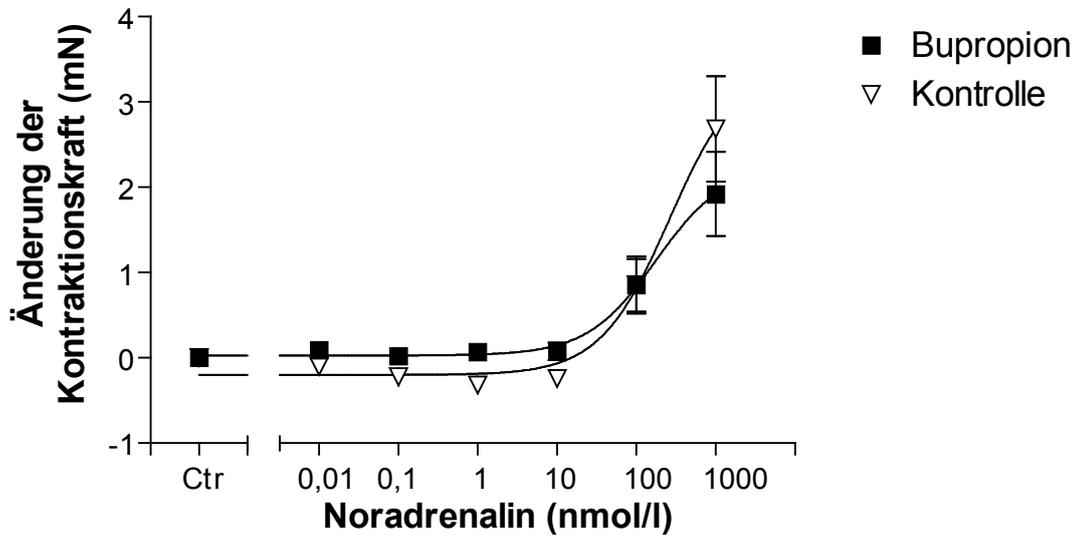
## 4 Ergebnisse

Dem folgenden Versuchsaufbau lag die Fragestellung zugrunde, ob es durch Vorgabe von Bupropion zu einer „Linksverschiebung“, also einer möglichen synergistischen Verstärkung des positiv inotropen Effektes von Noradrenalin kommt. Dabei wurde eine Konzentration von 10  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion vorgegeben, also eine Konzentration, bei der zuvor positiv inotrope Effekte beobachtet wurden (s.o.). Parallel dazu wurde in der Kontrollgruppe eine entsprechende Menge Substanz-freie Badlösung zugesetzt. Nach Stabilisierung der Kontraktionskraft erfolgte dann die Durchführung einer Konzentrations-Wirkungs-Kurve mit Noradrenalin, angefangen mit sehr geringen Konzentrationen (0,01 nmol/l), um eine etwaige Linksverschiebung zu untersuchen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.5 dargestellt. Graphik A zeigt die absolut gemessenen Werte der Kontraktionskraft in mN, Abbildung B die Änderung der Kontraktionskraft in mN im Vergleich zum Ausgangswert. Abbildung C gibt die Kontraktionskraft in Prozent vom erzielten Maximum wieder. Eine signifikante Linksverschiebung konnte dabei nicht nachgewiesen werden. In Tabelle 4.5 sind die Absolutwerte der Versuchsreihe angegeben.

### Konzentrations-Wirkungs-Kurven für Noradrenalin



**B**



**C**

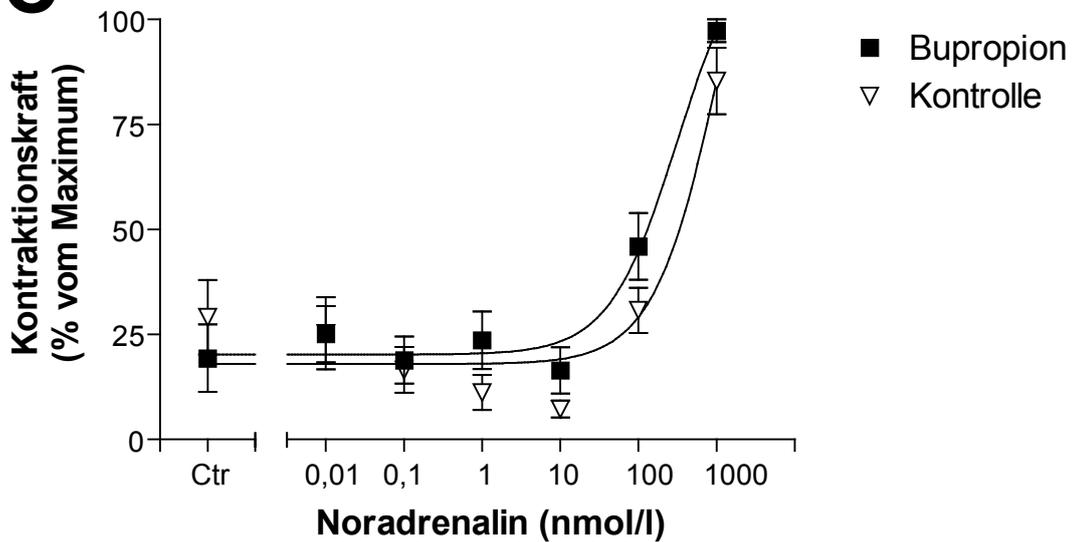


Abbildung 4.5: Effekte von Noradrenalin an atrialem Myokard nach der Exposition von Bupropion ( $10 \mu\text{mol/l}$ ) und in einer Kontrollgruppe. Bupropion,  $n=16$ ; Kontrollgruppe,  $n=16$ .

## 4 Ergebnisse

	NA nach Vorgabe von Bupropion						
	Ctr	0,01 nmol/l	0,1 nmol/l	1 nmol/l	10 nmol/l	100 nmol/l	1000 nmol/l
Maximum	5,3	5,4	5,3	5,3	5,3	6,3	7,3
Minimum	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,8	5,7
<b>Mittelwert</b>	<b>4,6</b>	<b>4,7</b>	<b>4,6</b>	<b>4,7</b>	<b>4,7</b>	<b>5,5</b>	<b>6,5</b>
SEM	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8

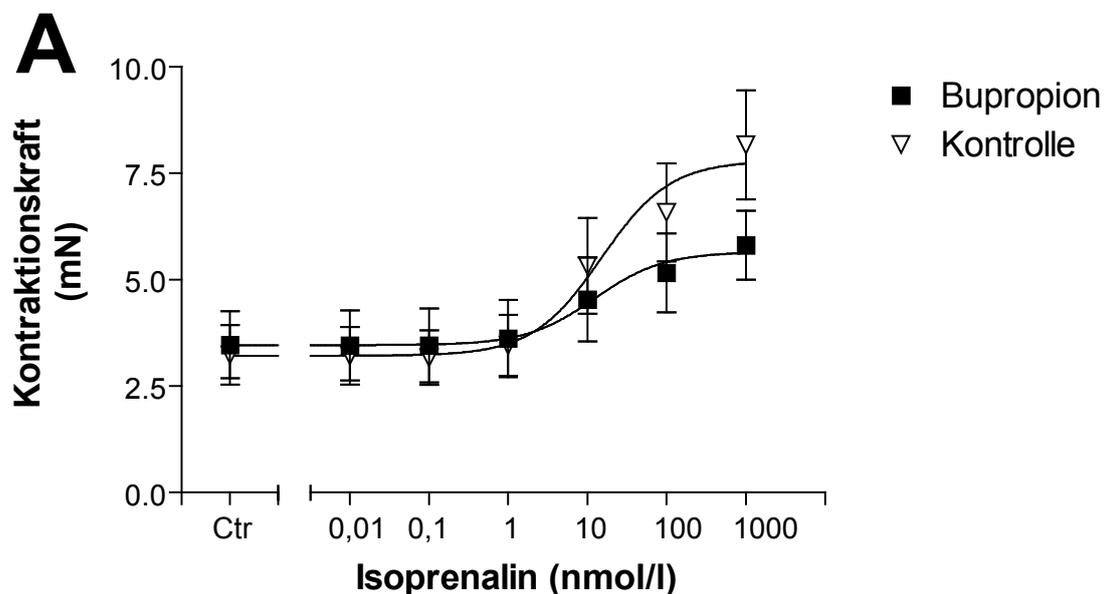
	NA ohne Bupropion						
	Ctr	0,01 nmol/l	0,1 nmol/l	1 nmol/l	10 nmol/l	100 nmol/l	1000 nmol/l
Maximum	5,1	4,9	4,8	4,7	4,8	6,0	8,0
Minimum	3,6	3,5	3,4	3,3	3,4	4,4	6,0
<b>Mittelwert</b>	<b>4,3</b>	<b>4,2</b>	<b>4,1</b>	<b>4,0</b>	<b>4,1</b>	<b>5,2</b>	<b>7,0</b>
SEM	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	1,0

Tabelle 4.5: Absolutwerte der in Abbildung 4.5 gezeigten kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Effektes von Noradrenalin (NA; 0,01-1000 nmol/l) auf die Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel nach Vorgabe von 10  $\mu$ mol/l Bupropion und ohne Bupropion.

### 4.3 Einfluss von Bupropion auf die Kontraktilität menschlicher Vorhoftrabekel in Gegenwart von Isoprenalin

Analog zu dem in Abbildung 4.5 dargestellten Versuch erfolgte eine Konzentrations-Wirkungs-Kurve mit Isoprenalin. Dieses stimuliert  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren, wohingegen Noradrenalin an  $\alpha$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren wirkt. Außerdem wird Isoprenalin im Gegensatz zu Noradrenalin nicht aus den präsynaptischen Vesikeln freigesetzt. Daher wurde hier keine Linksverschiebung erwartet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.6 wiedergegeben. Auch in diesem Versuchsaufbau wurde eine Konzentration von 10  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion beziehungsweise Substanz-freie Badlösung in der Kontrollgruppe vorgegeben. Danach wurden kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven, angefangen bei 0,01 nmol/l Isoprenalin, durchgeführt. Beendet wurde der Versuch bei einer Konzentration von 1000 nmol/l Isoprenalin. Die Unterschiede zwischen den Gruppen erwiesen sich statistisch als nicht signifikant. Tabelle 4.6 gibt die Absolutwerte der Versuchsreihe wieder.

### Konzentrations-Wirkungs-Kurven für Isoprenalin



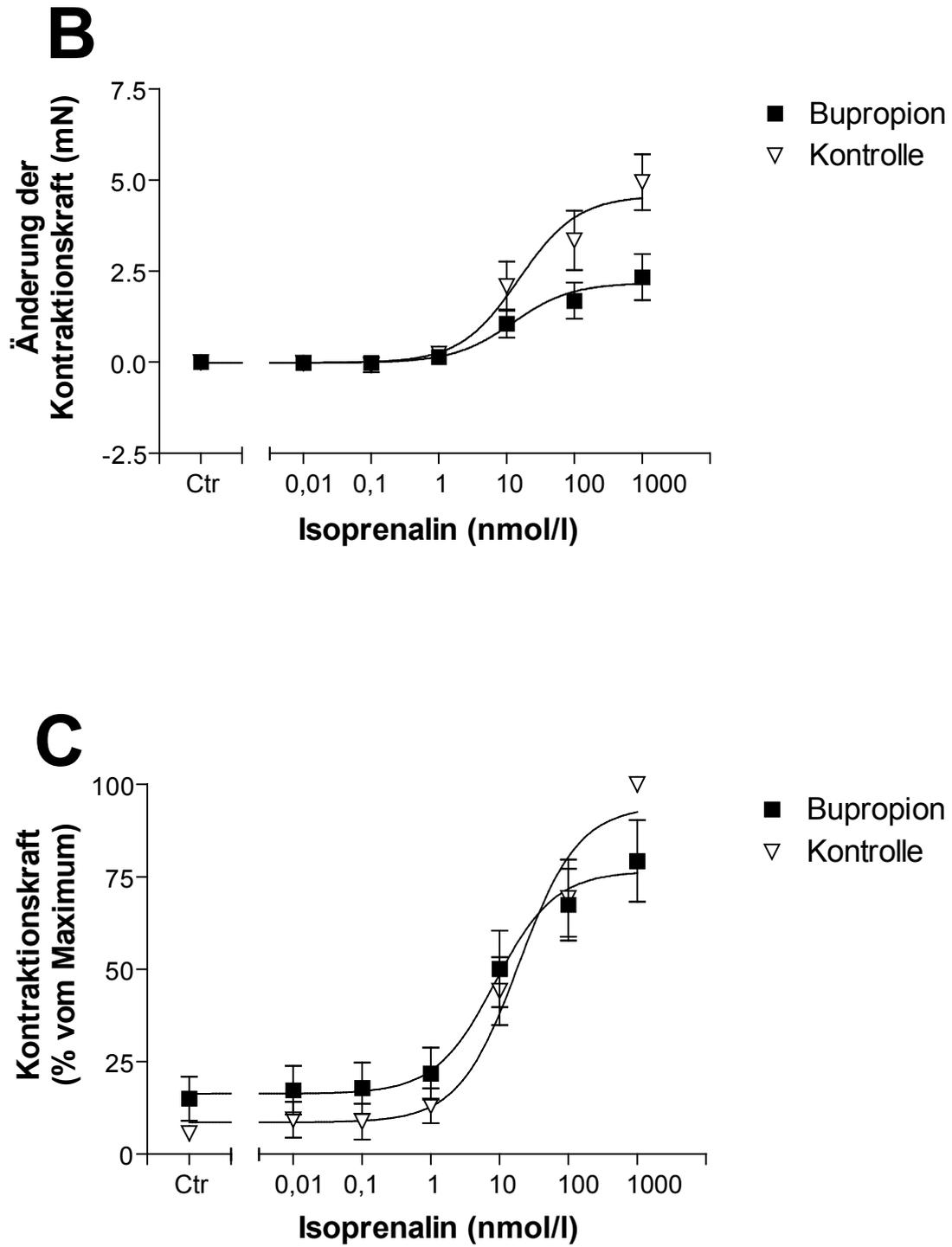


Abbildung 4.6: Effekte von Isoprenalin an atrialem Myokard nach der Exposition von Bupropion ( $10 \mu\text{mol/l}$ ) und in einer Kontrollgruppe. Bupropion,  $n=13$ ; Kontrollgruppe,  $n=13$ .

## 4 Ergebnisse

	Iso nach Vorgabe von Bupropion						
	Ctr	0,01 nmol/l	0,1 nmol/l	1 nmol/l	10 nmol/l	100 nmol/l	1000 nmol/l
Maximum	4,3	4,3	4,3	4,5	5,5	6,1	6,6
Minimum	2,7	2,6	2,6	2,7	3,6	4,2	5,0
<b>Mittelwert</b>	<b>3,5</b>	<b>3,5</b>	<b>3,5</b>	<b>3,6</b>	<b>4,5</b>	<b>5,2</b>	<b>5,8</b>
SEM	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	0,9	0,8

	Iso ohne Bupropion						
	Ctr	0,01 nmol/l	0,1 nmol/l	1 nmol/l	10 nmol/l	100 nmol/l	1000 nmol/l
Maximum	3,9	3,9	3,8	4,2	6,5	7,7	9,5
Minimum	2,5	2,5	2,5	2,8	4,2	5,4	6,9
<b>Mittelwert</b>	<b>3,2</b>	<b>3,2</b>	<b>3,2</b>	<b>3,5</b>	<b>5,3</b>	<b>6,6</b>	<b>8,2</b>
SEM	0,7	0,7	0,6	0,7	1,1	1,2	1,3

Tabelle 4.6: Absolutwerte der in Abbildung 4.6 gezeigten kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Effektes von Isoprenalin (Iso; 0,01-1000 nmol/l) auf die Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel nach Vorgabe von 10  $\mu$ mol/l Bupropion und ohne Bupropion.

#### 4.4 Einfluss von Bupropion auf die Kontraktilität menschlicher Vorhoftrabekel in Gegenwart von Bucindolol

Schließlich stellte sich die Frage, ob die Wirkung von Bupropion auf menschliches Myokardgewebe durch die Blockade von  $\beta$ -Adrenozeptoren modifiziert werden kann. Dazu wurde aufgrund ihres relativ geringen negativ inotropen Eigeneffektes im Vergleich zu Propranolol die Substanz Bucindolol verwendet. Maack et al. (2000) konnten nämlich zeigen, dass Bucindolol im Vergleich zu Carvedilol und Metoprolol eine verhältnismäßig hohe intrinsische Aktivität bei nur geringem negativ inotropen Effekt ausübt (vergleiche hierzu Abbildung 4.7).

Bei diesem Versuchsaufbau wurden 3 verschiedene Gruppen einander gegenübergestellt. In der ersten erfolgte die Gabe unterschiedlicher Konzentrationen von Bupropion, angefangen bei 1  $\mu\text{mol/l}$ , dann kumulativ die Applikation von 10  $\mu\text{mol/l}$  und 30  $\mu\text{mol/l}$ . Die zweite Gruppe bestand aus Trabekeln, die zunächst mit 1  $\mu\text{mol/l}$  Bucindolol präinkubiert (in dieser Zeit erhielt die erste Gruppe eine entsprechende Menge Substanz-freie Badlösung), dann entsprechend der ersten Gruppe mit Bupropion weiterbehandelt wurden. Eine dritte Gruppe diente als Zeitkontrolle. Hier erfolgte einmalig die Gabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Bucindolol. Während die Trabekel der beiden anderen Gruppen mit Bupropion behandelt wurden, erhielt die letzte Gruppe zu den gleichen Zeitpunkten nur Substanz-freie Badlösung. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in Abbildung 4.8 dargestellt. Zugabe steigender Konzentrationen von Bupropion führte zu einem *positiv* inotropen Effekt, der bei 30  $\mu\text{mol/l}$  statistisch signifikant war (maximal  $44,8 \pm 17,8\%$ ,  $n=10$ ,  $p < 0,05$ ). Interessanterweise kam es in Gegenwart des  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten Bucindolol (1  $\mu\text{mol/l}$ ) bei Zugabe von Bupropion (1-30  $\mu\text{mol/l}$ ) konzentrationsabhängig zu einem verstärkt *negativ* inotropen Effekt (maximal  $-57,5 \pm 5,0\%$  bei 30  $\mu\text{mol/l}$  Bupropion,  $n=16$ ,  $p < 0,01$ ). Die negativ inotrope Wirkung von Bucindolol alleine war erwartungsgemäß nur gering ausgeprägt (maximal  $-26,7 \pm 6,7\%$  bei einer Konzentration von 1  $\mu\text{mol/l}$  Bucindolol,  $n=5$ ,  $p < 0,01$ ). Tabelle 4.7 gibt die Absolutwerte der Versuchsreihe wieder.

## 4 Ergebnisse

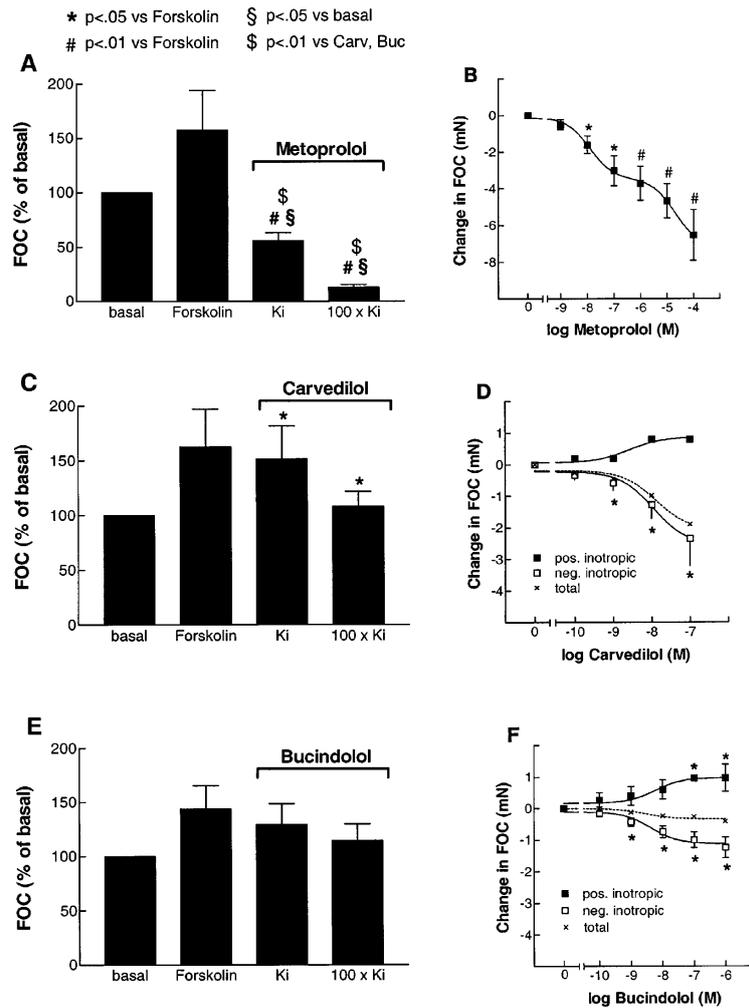


Abbildung 4.7: Effekte von Metoprolol (A und B, n=6), Carvedilol (C und D, n=7) und Bucindolol (E und F, n=8) bei  $K_i$  und  $100xK_i$  auf die durch Forskolin ( $0,3 \mu\text{mol/l}$ ) vorstimulierte Kontraktionskraft an insuffizientem Myokard. Die  $K_i$ -Werte sind in Radioliganden-Bindungsexperimenten ermittelt und betragen  $0,01$  ( $K_i$ ) und  $1$  ( $100xK_i$ )  $\mu\text{mol/l}$  für Bucindolol,  $0,001$  ( $K_i$ ) und  $0,1$  ( $100xK_i$ )  $\mu\text{mol/l}$  für Carvedilol und  $1$  ( $K_i$ ) und  $100$  ( $100xK_i$ )  $\mu\text{mol/l}$  für Metoprolol. Mit diesen Konzentrationen wird eine annähernd 50%ige ( $K_i$ ) bzw. 100%ige ( $100xK_i$ ) Rezeptorbesetzung durch die jeweiligen Substanzen erzielt. Säulendiagramme (A, C, E) zeigen die Mittelwerte für alle Experimente in % vom Ausgangswert. In B, D und F werden kumulative Konzentrationen der jeweiligen  $\beta$ -Blocker gegen die Änderung der Kontraktionskraft (mN) aufgetragen. In D und F wird die Gesamtgruppe (gestrichelte Linie) in eine Gruppe mit einem positiv inotropen Effekt (n=1 für Carvedilol, n=3 für Bucindolol) und eine zweite Gruppe mit einem negativ inotropen Effekt aufgeteilt. (Modifiziert nach Maack et al., 2000)

## 4 Ergebnisse

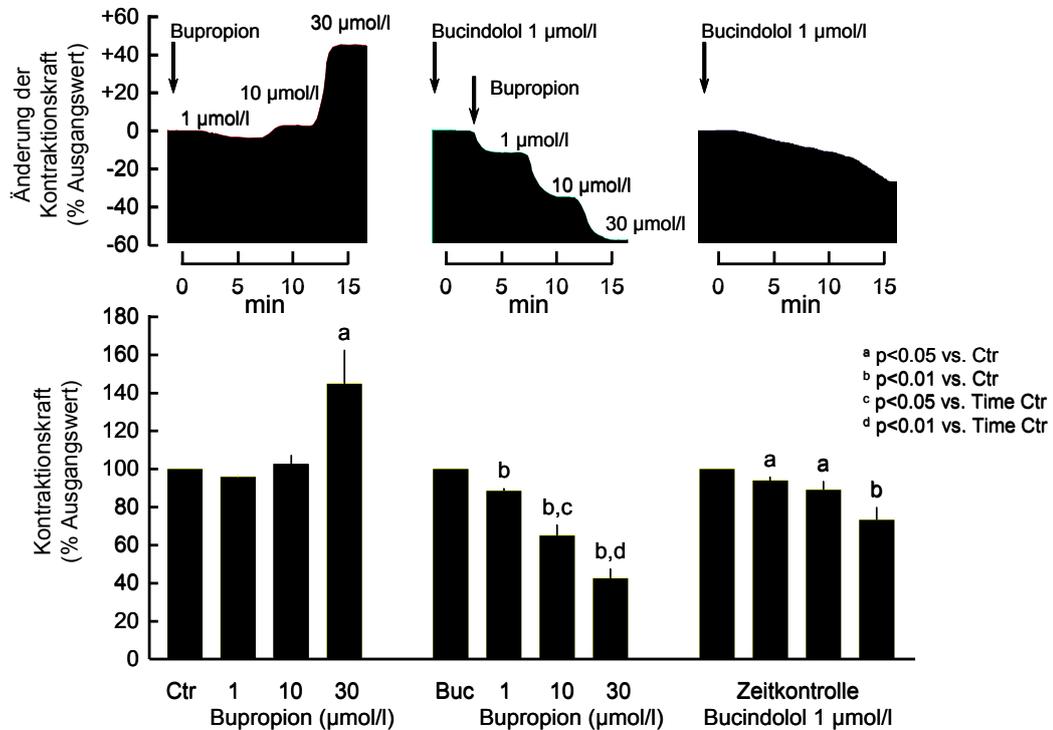


Abbildung 4.8: Die Säulendiagramme zeigen die Kontraktionskraft von rechtsatrialem Myokard nach Applikation von Bupropion (1-30  $\mu\text{mol/l}$ ) (linke Abbildung) und nach dessen Applikation in Gegenwart von 1  $\mu\text{mol/l}$  Bucindolol (mittlere Abbildung). Die rechte Abbildung zeigt die Zeitkontrolle nach Gabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Bucindolol. Die Kontraktionskraft ist in Prozent der Ausgangskraft angegeben. Bupropion,  $n=16$ ; Vorgabe von Bucindolol,  $n=10$ ; Zeitkontrolle,  $n=5$ .

Die oberen Abbildungen zeigen entsprechende Originalmechanogramme, die die Änderung der Kontraktionskraft (angegeben als Prozentwert in Bezug auf die Ausgangskraft) nach Applikation der verschiedenen Substanzen veranschaulichen.

#### 4 Ergebnisse

	Bupropion			
	Ctr	1 $\mu\text{mol/l}$	10 $\mu\text{mol/l}$	30 $\mu\text{mol/l}$
Maximum	3,7	3,6	3,8	4,7
Minimum	2,7	2,6	2,8	3,7
<b>Mittelwert</b>	<b>3,2</b>	<b>3,1</b>	<b>3,3</b>	<b>4,2</b>
SEM	0,5	0,5	0,5	0,5

	Bupropion nach Vorgabe von Buc.			
	Ctr	1 $\mu\text{mol/l}$	10 $\mu\text{mol/l}$	30 $\mu\text{mol/l}$
Maximum	3,5	3,2	2,6	2,1
Minimum	2,2	2,0	1,5	1,1
<b>Mittelwert</b>	<b>2,8</b>	<b>2,6</b>	<b>2,1</b>	<b>1,6</b>
SEM	0,7	0,6	0,6	0,5

	Zeitkontrolle nach Vorgabe von Buc.			
	Ctr	1 $\mu\text{mol/l}$	10 $\mu\text{mol/l}$	30 $\mu\text{mol/l}$
Maximum	3,8	3,6	3,4	3,0
Minimum	1,9	1,8	1,7	1,4
<b>Mittelwert</b>	<b>2,8</b>	<b>2,7</b>	<b>2,5</b>	<b>2,2</b>
SEM	0,9	0,9	0,9	0,8

Tabelle 4.7: Absolutwerte der Kontraktionskraft isolierter, elektrisch stimulierter menschlicher rechtsatrialer Trabekel durch Bupropion (1, 10 und 30  $\mu\text{mol/l}$ ) ohne und nach Vorgabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Bucindolol (Buc.) sowie Zeitverlauf nach Vorgabe von 1  $\mu\text{mol/l}$  Bucindolol (wie in Abbildung 4.8 gezeigt).

## 5 Diskussion

Zyban<sup>®</sup> (Bupropion) ist das erste nicht-nikotinhaltige Medikament zur Raucherentwöhnung. Hurt et al. (1997) zeigten in einer placebo-kontrollierten Studie, dass die Erfolgsrate, mit Bupropion das Rauchen aufzugeben, im Vergleich zu Placebo etwa doppelt so hoch lag. Ursprünglich als Antidepressivum entwickelt, ist der genaue Wirkmechanismus der Substanz bislang unklar. Bupropion zählt chemisch gesehen weder zu den tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva noch zu den selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern oder anderen bekannten Antidepressiva. Es gibt Hinweise, dass das Medikament sympathomimetisch über eine selektive Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Dopamin mit einem minimalen Effekt auf die Wiederaufnahme von Serotonin wirkt (Ferris und Cooper, 1993; Ascher et al., 1995).

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die erstmals den direkten Effekt von Bupropion auf menschliches Myokard *in vitro* beschreiben, den Erkenntnissen der Literatur gegenübergestellt und diskutiert werden.

### 5.1 Inotrope Effekte von Bupropion

Die vorliegenden Untersuchungen liefern funktionelle Hinweise für die Eigenschaft von Bupropion, die kardiale Kontraktilität am menschlichen Myokard beeinflussen zu können. Es zeigte sich ein biphasischer, in niedrigen Konzentrationen ( $\leq 30 \mu\text{mol/l}$ ) positiv, in höheren Konzentrationen ( $> 30 \mu\text{mol/l}$ ) negativ inotroper Effekt von Bupropion auf die Kontraktionskraft menschlicher rechtsatrialer Trabekel (vgl. Abb. 4.2, 4.3 und 4.8). Nach Vorgabe des  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten Bucindolol kann die positiv inotrope Wirkung der Substanz nicht mehr nachgewiesen werden. Vielmehr kommt es jedoch zu einer

Verstärkung des negativ inotropen Effektes von Bucindolol (vgl. Abb. 4.8).

Im Gegensatz dazu konnten Soroko et al. (1977) beim Kaninchen keinen direkten Agonismus von Bupropion in Konzentrationen von 0,1 - 100  $\mu\text{mol/l}$  auf den aortalen Gefäßtonus oder die atriale Muskulatur beobachten. Dies mag damit zusammenhängen, dass es sich wahrscheinlich um einen speziesabhängigen Effekt handelt. Böhm et al. zeigten 1989 beispielsweise, dass verschiedene positiv inotrope Substanzen zum Teil deutliche speziesabhängige Effekte an isolierten Herzmuskelpräparaten ausüben. Die Verwendung menschlichen Myokardmaterials in der vorgelegten Arbeit und die hier beobachteten Ergebnisse unterstreichen umso mehr die mögliche Relevanz für den klinischen Alltag.

## 5.2 Mögliche Wirkmechanismen der kardialen Effekte von Bupropion

Da der an menschlichen Vorhoftrabekeln beobachtete positiv inotrope Effekt von Bupropion durch den  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten Bucindolol blockierbar war, erscheint es als wahrscheinlich, dass dieser indirekt durch Noradrenalin vermittelt ist, das bei der elektrischen Stimulation der Herzmuskelpräparate freigesetzt wird, an postsynaptischen Rezeptoren (z.B.  $\beta$ -Rezeptoren) wirkt und dann in präsynaptische Varikositäten wieder aufgenommen wird (vgl. Abb. 5.1). Der Wirkmechanismus der Substanz ist demnach am ehesten auf seine so genannte indirekt sympathomimetische Eigenschaft zurückzuführen. Dabei sind sowohl eine Verstärkung der Katecholaminfreisetzung als auch eine Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin, wie unter anderem für Kokain bekannt (La Rosée, 1994), denkbar. Unterstützt wird diese Hypothese durch frühere Untersuchungen zur antidepressiven Wirkung von Bupropion. Ferris (1993) und Ascher (1995) berichten von einer verstärkten Aktivität von Noradrenalin sowie einem reduzierten „Turnover“ des Transmitters. Laut Ferris und Beaman (1983) bewirkt Bupropion auch eine statistisch signifikante Abnahme der Noradrenalin-stimulierten Adenylatcyclase-Aktivität in Hirnzellen von Mäusen und Ratten, dies allerdings nur in höchsten Dosen (150 mg/kg/d)

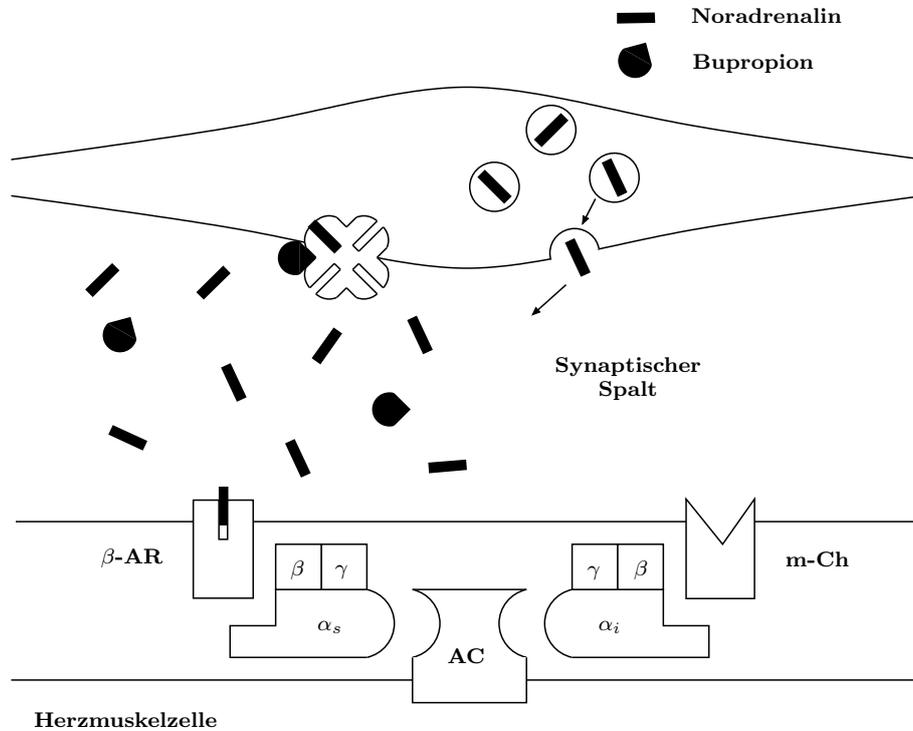


Abbildung 5.1: Modell der Blockade der Noradrenalinwiederaufnahme durch Bupropion. Die Darstellung veranschaulicht den angenommenen präsynaptischen Wirkungsmechanismus von Bupropion an der sympathischen Varikosität: Bupropion bindet an kardiale Noradrenalin-Uptake sites und hemmt dadurch die Wiederaufnahme von in den synaptischen Spalt freigesetztem Noradrenalin. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt, das über das  $\beta$ -Rezeptor-G-Protein-Adenylatcyclasesystem und den konsekutiv erhöhten Kalziumeinstrom in die Herzmuskelzelle letztlich eine erhöhte Kontraktilität bewirkt.  $\beta$ -AR  $\beta$ -Adrenozeptor; m-Ch muskarinischer Cholinozeptor; AC Adenylatcyclase (Modifiziert nach Van Dyke und Byck, 1982)

sowie bei höchsten Dosen von Noradrenalin (100  $\mu\text{mol/l}$ ) (Cooper et al., 1994). Unter der Annahme, dass Bupropion als „Uptake I“-Inhibitor (also die Natrium-abhängige Noradrenalin-Wiederaufnahme an der präsynaptischen Membran hemmt) fungiert, wurde der Vergleich der Noradrenalin-Konzentrations-Wirkungs-Kurven ohne und mit Vorgabe von Bupropion durchgeführt. Analog dazu erfolgte der gleiche Versuch mit Isoprenalin, das kein Substrat des „Uptake I“ darstellt (Goldstein et al., 1988), als Kontrolle. Jedoch konnte die erwartete Linksverschiebung der Noradrenalin-Kurve in Anwesenheit von Bupropion nicht beobachtet werden. Da die verwendeten rechtsatrialen Trabekel alle von herzkranken Patienten stammen, liegt eine mögliche Erklärung in einer verminderten Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bei Herzinsuffizienz. Letztere wurde schon früher von Bristow et al. (1982) und Böhm et al. (1988a und b) unter anderem auf eine Abnahme der Dichte kardialer  $\beta$ -Adrenozeptoren mit einer Zunahme von  $G_{i\alpha}$  als Folge chronisch erhöhter Plasmakatecholaminspiegel zurückgeführt. Blockade des Noradrenalin-Uptakes durch Bupropion am nichtinsuffizienten Herzen schafft experimentell eine Situation, wie sie am Herzen eines Patienten mit Herzinsuffizienz bereits vorgefunden wird. Die Blockade des Noradrenalin-Uptakes am nichtinsuffizienten Herzen wäre nach dieser Vorstellung vergleichbar mit einer krankheitsbedingt eingeschränkten Funktion des Noradrenalin-Wiederaufnahmemechanismus am insuffizienten Herzen. Dies könnte erklären, warum das Myokard eines Patienten mit Herzinsuffizienz bereits „überempfindlich“ auf Noradrenalingabe reagiert und diese „Überempfindlichkeit“ auch durch Bupropion nicht mehr gesteigert werden kann. Ähnliches beobachteten Böhm (1995) und La Rosée (1994) bei funktionellen Untersuchungen zur Wirkung von Kokain auf das menschliche Myokard.

In Übereinstimmung mit den hier vorliegenden Ergebnissen übt Bupropion in Konzentrationen von 0,1 - 10  $\mu\text{mol/l}$  auch nach den Untersuchungen von Soroko et al. (1977) entweder keinen oder lediglich einen geringen Einfluss auf die Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Isoprenalin im Vorhof bzw. von Noradrenalin in der Aorta von Kaninchen aus.

Interessanterweise wirkt Bupropion bei Blockade der kardialen  $\beta$ -Rezeptoren durch Bucindolol negativ inotrop. Der hier zugrunde liegende Mechanismus bleibt nach wie vor unklar und ist möglicherweise toxisch bedingt. Darüber hinaus könnte die negativ inotrope Wirkung von Bupropion auch durch eine Hemmung der Kalzium-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und eine Blockade des Kalzium-Einstroms durch das Sarkolemm verursacht sein. Dieser biphasische Effekt auf die myokardiale Kontraktilität ist bereits vom Kokain bekannt (Yuan und Acosta, 1994).

Man kann auch darüber spekulieren, ob der kardiodepressive Effekt von Bupropion durch eine intrinsische Aktivität am  $\beta$ -Rezeptor hervorgerufen wird. Dagegen spricht allerdings, dass die Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Isoprenalin in Anwesenheit von Bupropion keine Veränderung im Sinne einer Linksverschiebung zeigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit machen deutlich, dass sehr wohl Interaktionen von Bupropion mit menschlichem Myokard bestehen. Zwar handelt es sich dabei ausschließlich um *in vitro*-Effekte, dass man aber auch *in vivo* vorsichtig mit der Anwendung von Zyban<sup>®</sup> sein sollte, belegen unter anderem die folgenden Fallberichte.

Innerhalb der ersten 2 Jahre nach Einführung von Zyban<sup>®</sup> in den Niederlanden wurden 45 Fälle kardialer Nebenwirkungen bekannt. De Graaf und Diemont (2003) berichten über Palpitationen (21 Patienten), Arrhythmien (7 Patienten), Ödeme (4 Patienten), Myokardinfarkt (3 Patienten), Angina pectoris (2 Patienten) und bei einem Patienten über Herzstillstand. Hinzu kommen zahlreiche Berichte über unklare, nicht näher abgeklärte Thoraxschmerzen. Die Beschwerden traten insbesondere nach der Dosissteigerung nach 3 Tagen auf.

Ein 17-Jähriger zeigte elektrokardiographisch einen verbreiterten QRS-Komplex sowie ein verlängertes QT-Intervall, nachdem er eine Überdosis Ziprasidon und Bupropion eingenommen hatte (Biswas et al., 2003). Von Ziprasidon, einem atypischen Neuroleptikum, ist dieser Effekt auf die intrakardiale Erregungsleitung bekannt. Ob Bupropion nun auch ursächlich zu diesen EKG-Veränderungen beigetragen hat, bleibt unklar. Curry et al. (2005) beobachteten eine Verbreiterung des QRS-Komplexes im EKG bei zwei

weiteren Patienten, deren Medikation im Gegensatz zu dem zuvor erwähnten Fall aus Bupropion alleine bestand.

Auch Paris und Saucier (1998) berichten von einem Patienten, der nach Bupropion-Einnahme intraventrikuläre Erregungsstörungen entwickelte. Die Dosis des Medikamentes betrug allerdings 9 g, das 30fache der üblichen Tagesdosis. Noch höher, nämlich 23 g, war die Menge, die ein 26-Jähriger zu sich nahm. Dies resultierte in einem Krampfanfall, Hypoxie und schließlich Herzstillstand. Der Patient verstarb 4 Tage später (Harris et al., 1997).

Druteika und Zed (2002) untersuchten die vorhandene medizinische Literatur auf Fälle kardialer Toxizität nach Zyban<sup>®</sup>-Überdosis. Sie fanden 13 Artikel mit insgesamt 116 Patienten, die eine übertherapeutische Dosis des Medikamentes zu sich genommen hatten. Von diesen entwickelten jedoch nur 3 Patienten kardiale Nebenwirkungen im Sinne von Tachykardie und den bereits oben beschriebenen Rhythmusstörungen, wobei in 2 Fällen neben Bupropion noch andere Medikamente eingenommen worden waren. Bei Shepherd (2005) liegt die Inzidenz unerwünschter Wirkungen höher. So beobachtete er bei 5,5 % der Patienten, die Bupropion überdosierten, Tachykardien.

Die genannten Beispiele zeigen zwar alle kardiale Nebenwirkungen der „Antiraucherpille“, die jedoch sämtlich nach massiver Überdosierung auftraten. Andererseits handelte es sich bei den Betroffenen um herzgesunde Menschen. Patienten mit Herzerkrankungen könnten jedoch aufgrund erhöhter Sensibilität bereits bei einer geringeren Dosis auf derartige Weise reagieren.

Problematisch könnte es vor allem werden, wenn außer Bupropion noch weitere Medikamente eingenommen werden. In Kanada erlitt ein 21-jähriger Mann einen akuten Herzinfarkt infolge eines Koronarspasmus. Aufgrund eines grippalen Infektes hatte er zusätzlich zu Zyban<sup>®</sup> Pseudoephedrin eingenommen. Pederson et al. (2001) vermuten hier einen Synergismus von Bupropion, Nikotin und dem in vielen Grippemitteln enthaltenen Wirkstoff, die alle drei sympathomimetische Eigenschaften besitzen. Bei dieser sicherlich nicht seltenen Kombination ist höchste Vorsicht geboten. Von einem ähnlichen

Fall in den USA berichten George et al. (2005): dort entwickelte ein Jugendlicher einen Myokardinfarkt nach Einnahme von Bupropion, Methylphenidat und Erythromycin.

### 5.3 Risiken von Bupropion bei Herzerkrankungen

Von den trizyklischen Antidepressiva ist bekannt, dass sie nicht unerhebliche kardi-ale Nebenwirkungen besitzen. Hierzu zählen orthostatische Hypotonie, gesteigerte Herzfrequenz und Verlangsamung der Überleitung, die zu einem höhergradigen AV-Block bei Patienten mit vorbestehendem Schenkelblock führen kann (Roose, 2000). Trizyklische Antidepressiva besitzen signifikante anti- aber auch proarrhythmische Aktivität aufgrund eines den Klasse I-Antiarrhythmika ähnlichen Effektes auf die Elektrophysiologie des Herzens. Daher ist bei ihrer Einnahme ebenfalls von einer erhöhten Mortalität auszugehen, wie sie in der CAST-Studie bei Patienten, die nach Myokardinfarkt mit Klasse I-Antiarrhythmika behandelt worden waren, gezeigt wurde (Bigger et al., 1977; Giardina et al., 1987; Roose, 2000).

Im Vergleich dazu galt Bupropion schon lange vor seiner Einführung als „Antiraucherpil-  
le“ als wesentlich sicherer bezogen auf sein kardiovaskuläres Profil. Denn im Gegensatz zu den „klassischen“ Antidepressiva übt Bupropion keine Wirkung auf die schnellen Na-triumkanäle aus (Horst und Preskorn, 1998).

Farid et al. (1983) und Wenger et al. (1983a und b) beobachteten bei Behandlung mit Bu-propion keine nachteilige Wirkung auf den arteriellen Blutdruck im Liegen oder Stehen. Patienten mit orthostatischer Hypotonie unter Therapie mit trizyklischen Antidepressiva beklagten diese nicht nach Einnahme von Bupropion, Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit Herzerkrankung blieben unverändert. Beobachtungen von Sweet et al. (1995), Shores et al. (1998) und Steffens et al. (2001) bei der Behandlung schwerer Depressionen bei älteren Patienten stützen diese Ergebnisse hinsichtlich des günstigen Nebenwirkungsprofils. Laut Jorenby et al. (1999) besteht allerdings bei Kombination von Zyban® und Nikotinersatztherapie gelegentlich ein erhöhtes Risiko für arterielle Hyper-

tonie. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren regelmäßige Blutdruckkontrollen. Die Studien von Hurt et al. (1997) und Jorenby et al. (1999), bei denen ebenfalls keine gravierenden Störungen des Herz-Kreislauf-Systems beobachtet wurden, sind insofern diskussionswürdig, als es sich bei dem eingeschlossenen Kollektiv nicht um herzkranken Patienten handelte. Um dieser speziellen Risikogruppe gerecht zu werden, untersuchten Perruchoud et al. (2001) und Tonstad et al. (2003) in einer doppelblinden Multicenter-Studie 626 Raucher mit Herz-Kreislauf-Erkrankung. Die Hälfte der Untersuchten hatte bereits einen Herzinfarkt erlitten und bei einem Drittel war eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) diagnostiziert worden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren - wie auch in den anderen Studienpopulationen - Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit und Schwindel. Es traten keine epileptischen Anfälle, Blutdruckerhöhungen oder klinische Verschlechterungen der pulmonalen und kardiovaskulären Erkrankungen auf. Aubin (2002) unterstreicht diese Ergebnisse und betont, dass Tachykardie, Hypertonie und Vasodilatation unter Bupropion-Einnahme nicht häufiger auftraten als unter Placebo. Er gibt auch zu bedenken, dass seit seiner Einführung als Antidepressivum 1989 in den USA mehr als 31 Millionen Patienten das Medikament zu sich genommen haben. Zwar sind bei einer solchen Fallzahl auch unerwünschte Wirkungen aufgetreten, aber Aubin warnt davor, alle Effekte auf Bupropion zurückzuführen; man müsse vielmehr auch die Nikotin-Entzugserscheinungen, andere Erkrankungen und zusätzlich eingenommene Medikamente berücksichtigen.

Die bloße Tatsache, dass in den genannten Studien keine kardiovaskulären Nebenwirkungen beobachtet wurden, sollte jedoch nicht den Schluss zulassen, dass Bupropion keine solche hervorrufen kann. Gerade die vergleichsweise geringe Anzahl der herzkranken Patienten in Tonstad's Untersuchung reicht sicher nicht aus, um eine verlässliche Aussage bezüglich der Wirkung von Bupropion auf dieses besondere Patientenkollektiv machen zu können. Eypasch et al. (1995) raten vielmehr zur Vorsicht, was die Wahrscheinlichkeit von bislang nicht eingetretenen unerwünschten Ereignissen betrifft; denn dies bedeutet nicht, dass solche überhaupt nicht existieren.

Die unter 5.2 erwähnten Fallberichte verdeutlichen, dass bei der Einnahme von Zyban® Vorsicht geboten ist. Bei herzkranken Patienten ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass diese in der Regel noch andere Medikamente einnehmen. So werden z. B. bei koronarer Herzkrankheit sowie bei Herzinsuffizienz in der Regel  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten eingesetzt. Wie in Abbildung 4.7 gezeigt, konnte durch Gabe von Bupropion der negativ inotrope Effekt von Bucindolol verstärkt werden, was durchaus auch klinische Relevanz besitzen könnte. Passend dazu berichten McCollum et al. (2004) von einem 54-jährigen Patienten, bei dem es nach Einnahme von Bupropion und Metoprolol zu einer schweren Sinusbradykardie kam. Die Autoren erklären die überschießende Reaktion auf den  $\beta$ -Blocker dadurch, dass Bupropion das Isoenzym CYP 2D6 inhibiert und damit den Abbau von Metoprolol behindert. Denkbar ist hier aber auch - wie oben bereits diskutiert - ein direkter Angriffspunkt von Bupropion beim Kalzium-Einstrom.

### 5.4 Plasmakonzentrationen in vivo

Abschließend stellt sich die Frage, inwieweit die untersuchten Konzentrationsbereiche von Bupropion auch klinisch relevant sind. Nach oraler Verabreichung von 150 mg Bupropion alle 12 Stunden an gesunde Probanden betrug die maximale Plasmakonzentration 136 ng/ml (0,5  $\mu$ mol/l) (Zyban, Produktinformation, 1999). Die Werte von Hydroxybupropion liegen ungefähr zehnmal so hoch. Auch die AUC dieses Metaboliten beträgt etwa das 17fache der Ursprungssubstanz. Damit liegen die in dieser Studie beobachteten inotropen Eigenschaften von Bupropion *in vitro* durchaus innerhalb des *in vivo* erreichbaren physiologischen Bereichs, da die Plasmakonzentrationen der Metaboliten höher sind als die von Bupropion selbst. Hinzu kommt, dass Bupropion das Cytochrom-Isoenzym CYP 2D6 inhibiert und es daher zu Arzneimittelinteraktionen mit Medikamenten, die über diesen „Pathway“ abgebaut werden, kommen kann. Da dies eine Vielzahl von Medikamenten, die bei Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden (wie zum Beispiel Antiarrhythmika und  $\beta$ -Blocker), betrifft, kann man spekulieren, dass eine Kombination mit Bupropion kardiovaskuläre Nebenwirkungen hervorrufen oder verstärken kann. Die pathophysiologische Relevanz dieser Beobachtungen wird

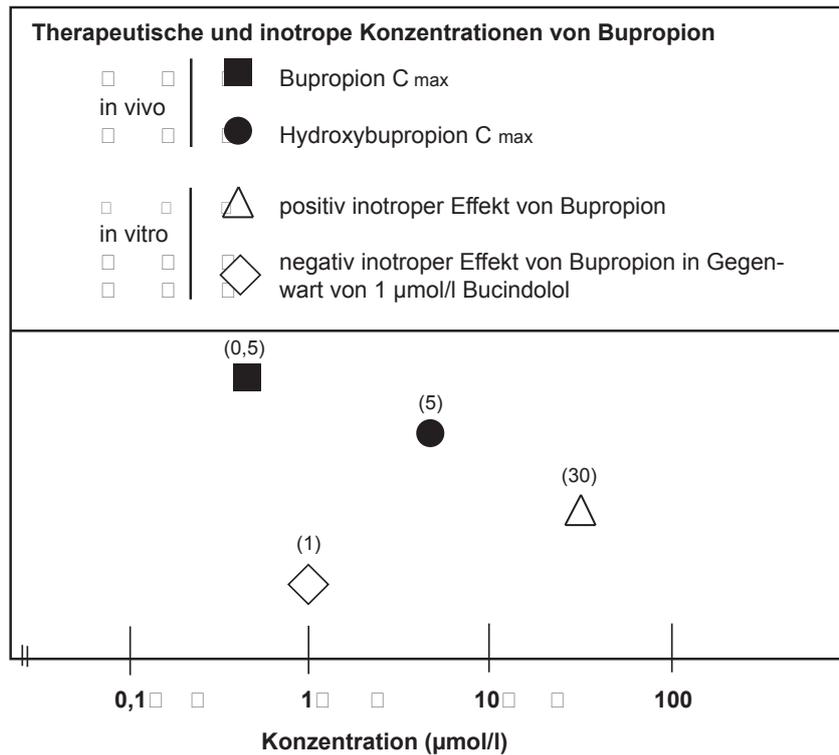


Abbildung 5.2: Vergleich der mittleren Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Bupropion und des Metaboliten Hydroxybupropion nach oraler Gabe von 150 mg Bupropion bid bei gesunden Probanden *in vivo* mit den inotropen Effekten von Bupropion *in vitro* an isolierten, elektrisch stimulierten menschlichen rechtsatrialen Trabekeln. Angegeben sind die Konzentrationen, ab denen *in vitro* ein signifikanter inotroper Effekt zu beobachten war (vgl. Abb. 4.8).

durch die Gegenüberstellung der entsprechenden Konzentrationsbereiche in Abbildung 5.2 verdeutlicht.

Zusammenfassend erscheint es verfrüht, Zyban<sup>®</sup> als sicheres Medikament bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung einzustufen. Besonders Arzneimittelinteraktionen müssen in diesem Patientenkollektiv immer in Erwägung gezogen werden. Daher sollte man eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung bis auf weiteres als Kontraindikation für den Einsatz von Zyban<sup>®</sup> sehen. Wenn ein Patient trotz allem medikamentöse Unterstützung zur Raucherentwöhnung benötigt, sollte zunächst eine Nikotinersatztherapie in Erwägung gezogen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Albrecht H (2002) Warnhinweis: Rauchen ist gefährlich, die Entwöhnung ebenfalls. Die Zeit, 24. Januar 2002
2. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr., Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, Owens GR, Scanlon PD, Tashkin DP, Wise RA (1994) Effects of Smoking Intervention and the Use of an Inhaled Anticholinergic Bronchodilator on the Rate of Decline of FEV<sub>1</sub>. JAMA 272: 1497-1505
3. Aronow WS, Cassidy J, Vangrow JS, March H, Kern JC, Goldsmith JR, Khemka M, Pagano J, Vawter M (1974) Effect of Cigarette Smoking and Breathing Carbon Monoxide on Cardiovascular Hemodynamics in Anginal Patients. Circulation 50: 340-347
4. Arzneimittelkommission (2002) Vorsicht bei Gabe von Zyban. Deutsches Ärzteblatt 99: 372
5. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN, Martin P, Potter WZ, Richelson E, Sulser F (1995) Bupropion: A Review of Its Mechanism of Antidepressant Activity. J Clin Psychiatry 56: 395-401
6. Aubin HJ (2002) Tolerability and Safety of Sustained-Release Bupropion in the Management of Smoking Cessation. Drugs 62 Suppl 2: 45-52
7. Auerbach O, Hammon EC, Garfinkel L, Benante C (1972) Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study. N Engl J Med 286: 853-857

## 6 Literaturverzeichnis

8. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC (1974) Relation of Smoking and Age to Findings in Lung Parenchyma: A Microscopic Study. *Chest* 65: 29-35
9. Auerbach O, Carter HW, Garfinkel L, Hammond EC (1976) Cigarette Smoking and Coronary Artery Disease. A Macroscopic and Microscopic Study. *Chest* 70: 697-705
10. Auerbach O, Carter HW, Garfinkel L, Hammond EC (1977) Smoker's Heart. *Arch Intern Med* 137: 435
11. Aulehla S (2000) Innovative Raucher-Entwöhnungs-Strategie im Jahr 2000. *MMW - Fortschritte der Medizin (Extrablatt)* Juni 2000
12. Ayanian JZ, Cleary PD (1999) Perceived risks of heart disease and cancer among cigarette smokers. *JAMA* 281: 1019-1021
13. Batra A, Buchkremer G (1995) Die Raucherentwöhnung mit Nikotin-Pflaster. *Z Ärztl Fortbild (Jena)* 89: 505-509
14. Batra A, Buchkremer G (2002) Informationen vom Arbeitskreis Raucherentwöhnung. Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
(URL:<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/ukpp/akr/> [22.08.2003])
15. Batra A (2003) Abschied vom Glimmstängel  
(URL:[http://www.netdokter.de/topic/zyban/rauchentzug\\_entzugstherapien.htm](http://www.netdokter.de/topic/zyban/rauchentzug_entzugstherapien.htm) [22.08.2003])
16. Benowitz NL (1988) Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *New Engl J Med* 319: 1318-1330
17. Benowitz NL, Gourlay SG (1997) Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Nicotine Replacement Therapy. *J Am Coll Cardiol* 29: 1422-1431
18. Benowitz NL, Hansson A, Jacob P (2002) Cardiovascular effects of Nasal and Transdermal Nicotine and Cigarette Smoking. *Hypertension* 39: 1107-1112

## 6 Literaturverzeichnis

19. Bergmann F, Bleich S, Wischer S, Paulus W (2002) Seizure and Cardiac Arrest During Bupropion SR Treatment. *J Clin Psychopharmacol* 22: 630-631
20. Bierl H (2003) Raucherentwöhnung: Tabakrauch tötet stündlich weltweit 560 Menschen. *Notfall Medizin* 3/2003  
(URL:[http://www.thieme.de/notfallmedizin/03\\_03/blick\\_03.html](http://www.thieme.de/notfallmedizin/03_03/blick_03.html) [22.08.2003])
21. Bigger JT Jr., Giardina EGV, Perel JM, Kantor SJ, Glassman AH (1977) Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride. *N Engl J Med* 296: 206-208
22. Biswas AK, Zabrocki LA, Mayes KL, Morris-Kukoski CL (2003) Cardiotoxicity associated with intentional ziprasidone and bupropion overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 41: 79-82
23. Böhm M, Beuckelmann D, Brown L, Feiler G, Lorenz B, Nabauer M, Kemkes B, Erdmann E (1988a) Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. *Eur Heart J* 9: 844-852
24. Böhm M, Diet F, Feiler G, Kemkes B, Kreuzer E, Weinhold C, Erdmann E (1988b) Subsensitivity of the failing human heart to isoprenaline and milrinone is related to beta-adrenoceptor downregulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 12: 726-732
25. Böhm M, Diet F, Pieske B, Erdmann E (1989) Screening of positive inotropic agents in isolated cardiac preparations from different sources. *J Pharmacol Methods* 21: 33-44
26. Böhm M, La Rosée K, Schwinger RH, Erdmann E (1995) Evidence for reduction of norepinephrine uptake sites in the failing human heart. *Am Coll Cardiol* 25: 146-153
27. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB (1982) Decreased catecholamine sensi-

## 6 Literaturverzeichnis

- tivity and  $\beta$ -adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 307: 205-211
28. Britton J, Jarvis MJ (2000) Bupropion: a new treatment for smokers. *Br Med J* 321: 65-66
  29. Buchkremer G, Minneker E, Block M (1991) Smoking-cessation treatment combining transdermal nicotine substitution with behavioral therapy. *Pharmacopsychiatry* 24: 96-102
  30. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2002)  
(URL:[http://www.bfarm.de/de\\_ver/presse/02\\_03de.html](http://www.bfarm.de/de_ver/presse/02_03de.html) [28.06.2002])
  31. Chen JC, Mannino DM (1999) Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 5: 93-99
  32. Colley JRT, Holland WW, Corkhill RT (1974) Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 2: 1031-1034
  33. Cooper BR, Wang CM, Cox RF, Norton R, Shea V, Ferris RM (1994) Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 11: 133-141
  34. Cox A, Anton C, Ferner R (2001) Take care with Zyban. *The Pharmaceutical Journal* 266: 718-722
  35. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE (1989) Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 298: 784-788
  36. Cremers B, Schmidt KI, Maack C, Schäfers HJ, Böhm M (2003) Catecholamine release in human heart by bupropion. *Eur J Pharmacol* 467: 169-171
  37. Curry SC, Kashani JS, Lovecchio F, Holubek W (2005) Intraventricular conduction delay after bupropion overdose. *J Emerg Med* 29: 299-305

## 6 Literaturverzeichnis

38. Daniell HW (1975) Osteoporosis of the Slender Smoker. *Arch Intern Med* 136: 298-304
39. De Graaf L, Diemont WL (2003) Chest pain during use of bupropion as an aid in smoking cessation. *Br J Clin Pharmacol* 56: 451-452
40. Dewan MJ, Anand VS (1999) Evaluating the Tolerability of the Newer Antidepressants. *J Nerv Ment Dis* 187: 96-101
41. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I (1994) Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 309: 901-911
42. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I (2000) Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *Br Med J* 320: 1097-1102
43. Doll R, Hill AB (2004a) The mortality of doctors in relation to their smoking habits - A preliminary report (1954). *Br Med J* 328: 1529-1533
44. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I (2004b) Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 328: 1519-1528
45. Druteika D, Zed PJ (2002) Cardiotoxicity following bupropion overdose. *Ann Pharmacother* 36: 1791-1795
46. Eypasch E, Lefering R, Kum CK, Troidl H (1995) Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. *Br Med J* 311: 619-620
47. Fagerström K (2002) The Epidemiology of Smoking: Health Consequences and Benefits of Cessation. *Drugs* 62 Suppl 2: 1-9
48. Farid FF, Wenger TL, Tsai SY, Singh BN, Stern WC (1983) Use of bupropion in patients who exhibit orthostatic hypotension on tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 44 Suppl: 170-173
49. Ferris RM, Beaman OJ (1983) Bupropion: a new antidepressant drug, the mechanism of action of which is not associated with down-regulation of postsynaptic

## 6 Literaturverzeichnis

- $\beta$ -adrenergic, serotonergic (5-HT<sub>2</sub>),  $\alpha_2$ -adrenergic, imipramine and dopaminergic receptors in brain. *Neuropharmacology* 22: 1257-1267
50. Ferris RM, Cooper BR (1993) Mechanism of Antidepressant Activity of Bupropion. *J Clin Psychiatry Monograph* 11: 2-14
51. Gadek JE, Fells GA, Crystal RG (1979) Cigarette Smoking Induces Functional Antiprotease Deficiency in the Lower Respiratory Tract of Humans. *Science* 206: 1315-1316
52. Gärtner VH, Albes J, Brugger W, Budach W, Duda S, Friedel G, Hruska D, Sökler M, Uckmann FP (1999) Bronchialkarzinom - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Interdisziplinäres Tumorzentrum, Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
(URL:<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itzgrup.html> [22.08.2003])
53. George AK, Kunwar AR, Awasthi A (2005) Acute myocardial infarction in a young male on methylphenidate, bupropion, and erythromycin. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15: 693-695
54. Giardina EGV, Cooper TB, Suckow RF, Saroff AL (1987) Cardiovascular effects of doxepin in cardiac patients with ventricular arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 42: 20-27
55. Goldstein DS, Brush JE Jr., Eisenhofer G, Stull R, Esler M (1988) In Vivo Measurement of Neuronal Uptake of Norepinephrine in the Human Heart. *Circulation* 78: 41-48
56. Häußinger KE, Kohlhäufel M (2003) Ätiologie und Epidemiologie des Bronchialkarzinoms. In: Schalhorn A, Huber R (eds) *Manual - Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. W. Zuckschwerdt Verlag, München Wien New York, pp 1-2
57. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, Weiss ST, Speizer FE (1992) The Effect of Maternal Smoking during Pregnancy

## 6 Literaturverzeichnis

- on Early Infant Lung Function. *Am Rev Respir Dis* 145: 1129-1135
58. Hansel TT, Barnes PJ (2004) *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. The Parthenon Publishing Group, London New York Washington, D.C.
59. Harris CR, Gualtieri J, Stark G (1997) Fatal bupropion overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 35: 321-324
60. Henningfield JE (1995) Nicotine medications for smoking cessation. *New Engl J Med* 333: 1196-1203
61. Holm KJ, Spencer CM (2000) Bupropion - A Review of its Use in the Management of Smoking Cessation. *Drugs* 59: 1007-1024
62. Horst WD, Preskorn SH (1998) Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord* 51: 237-254
63. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF (1998a) Cigarette Smoking and Other Risk Factors for Silent Cerebral Infarction in the General Population. *Stroke* 29: 913-917
64. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS (1998b) Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 279: 119-124
65. Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA (1997) Pharmacokinetics of Bupropion and its Metabolites in Cigarette Smokers versus Non-smokers. *J Clin Pharmacol* 37: 737-743
66. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S (1999) Recent Advances in the Pharmacotherapy of Smoking. *JAMA* 281: 72-76
67. Hunninghake GW, Crystal RG (1983) Cigarette Smoking and Lung Destruction. Accumulation of Neutrophils in the Lungs of Cigarette Smokers. *Am Rev Respir Dis* 128: 833-838

## 6 Literaturverzeichnis

68. Hurd S (2000) The Impact of COPD on Lung Health Worldwide: Epidemiology and Incidence. *Chest* 117: 1S-4S
69. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, Khayrallah MA, Schroeder DR, Glover PN, Sullivan CR, Croghan IT, Sullivan PM (1997) A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *New Engl J Med* 337: 1195-1202
70. Jackson WK, Roose SP, Glassman AH (1987) Cardiovascular toxicity of antidepressant medications. *Psychopathology* 20 Suppl 1: 64-74
71. Jain AC, Bowyer AF, Marshall RJ, Asato H (1977) Left Ventricular Function After Cigarette Smoking by Chronic Smokers: Comparison of Normal Subjects and Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 39: 27-31
72. Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED (2001) Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 3: 131-140
73. Johnston JA, Ascher J, Leadbetter R, Shmith VD, Patel DK, Durcan M, Bentley B (2002) Pharmacokinetic Optimisation of Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. *Drugs* 62 Suppl 2: 11-24
74. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New Engl J Med* 340: 685-691
75. Jorenby DE (2001) Smoking Cessation Strategies for the 21st Century. *Circulation* 104: e51-e52
76. Jorenby D (2002) Clinical Efficacy of Bupropion in the Management of Smoking Cessation. *Drugs* 62 Suppl 2: 25-35

## 6 Literaturverzeichnis

77. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonnucio DO, Hartman N, McGovern PG (1996) The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *New Engl J Med* 335: 1792-1798
78. Kannel WB, McGee DL, Castelli WP (1984) Latest perspective on cigarette smoking and cardiovascular disease: the Framingham Study. *J Cardiac Rehabil* 4: 267-277
79. Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenberg L, Miettinen OS, Shapiro S (1983) Nicotine and Carbon Monoxide Content of Cigarette Smoke and the Risk of Myocardial Infarction in Young Men. *N Engl J Med* 308: 409-413
80. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1993) Smoking Cessation and Decreased Risk of Stroke in Women. *JAMA* 269: 232-236
81. Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Löwel H (1998) Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. *Eur Heart J* 19: 1197-1207
82. Kerstjens HAM, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS (1997) Decline of FEV<sub>1</sub> by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 52: 820-827
83. Kessler DA (1997) The tobacco settlement. *New Engl J Med* 337: 1082-1083
84. Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH, Pazzaglia PJ, Marangell LB, George MS, Callahan AM, Hinton ML, Chao JMS, Post RM (1995) Carbamazepine but not Valproate Induces Bupropion Metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 15: 327-333
85. Khoo AL, Tham LS, Lee KH, Lim GK (2003) Acute liver failure with concurrent bupropion and carbimazol therapy. *Ann Pharmacother* 37: 220-223
86. Kiev A, Masco HL, Wenger TL, Johnston JA, Batey SR, Holloman LC (1994) The cardiovascular effects of bupropion and nortriptyline in depressed outpatients. *Ann*

## 6 Literaturverzeichnis

- Clin Psychiatry 6: 107-115
87. Kotlyar M, Brauer LH, Tracy TS, Hatsukami DK, Harris J, Bronars CA, Adson DE (2005) Inhibition of CYP 2D6 activity by bupropion. *J Clin Psychopharmacol* 25: 226-229
  88. Krebsinformationsdienst - Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (2004) Rauchen und Passivrauchen  
(URL:[http://www.krebsinformation.de/body\\_rauchen\\_und\\_p..htm](http://www.krebsinformation.de/body_rauchen_und_p..htm) [01.04.2004])
  89. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A (2000) Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *Br Med J* 321: 355-358
  90. La Rosée K (1994) Funktionelle und biochemische Untersuchungen zur Wirkung von Cocain auf das menschliche Myokard. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
  91. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM (2003) Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: A systematic review. *J Vasc Surg* 38 (2): 329-334
  92. Lewis BR, Aoun SL, Bernstein GA, Crow SJ (2001) Pharmacokinetic interactions between cyclosporine and bupropion or methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11: 193-198
  93. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ (2005) Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 149: 565-572
  94. Maack C, Cremers B, Flesch M, Höper A, Südkamp M, Böhm M (2000) Different intrinsic activities of bucindolol, carvedilol and metoprolol in human failing myocardium. *Br J Pharmacol* 130: 1131-1139

## 6 Literaturverzeichnis

95. Maack C, Tyroller S, Schnabel P, Cremers B, Dabew E, Südkamp M, Böhm M (2001) Characterization of  $\beta_1$ -selectivity, adrenoceptor-G<sub>S</sub>-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br J Pharmacol* 132: 1817-1826
96. Maouad J, Fernandez F, Barrillon A, Gerbaux A, Gay J (1984) Diffuse or Segmental Narrowing (Spasm) of the Coronary Arteries During Smoking Demonstrated on Angiography. *Am J Cardiol* 53: 354-355
97. McCollum DI, Greene JL, McGuire DK (2004) Severe Sinus Bradycardia after Initiation of Bupropion Therapy: A Probable Drug-Drug Interaction with Metoprolol. *Cardiovasc Drugs Ther* 18: 329-330
98. McPhee SJ, Pignone M (2003) General Approach to the Patient; Health Maintenance & Disease Prevention. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (eds) *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 42nd ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, pp 4-9
99. Medicines Control Agency (2001) Extract from February 2001 Issue of „Current Problems in Pharmacovigilance“, Zyban [bupropion (amfebutamone)] - Safety Reminder
100. Morabia A, Wynder EL (1991) Cigarette Smoking and Lung Cancer Cell Types. *Cancer* 68: 2074-2078
101. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM (1996) Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 335: 865-875
102. Nicod P, Rehr R, Winniford MD, Campbell WB, Firth BG, Hillis LD (1984) Acute Systemic and Coronary Hemodynamic and Serologic Responses to Cigarette Smoking in Long-Term Smokers With Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *JACC* 4: 964-971
103. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB (1974) Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 291: 755-758

## 6 Literaturverzeichnis

104. Paris PA, Saucier JR (1998) ECG conduction delays associated with massive bupropion overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 36: 595-598
105. Pauwels RA (2000) National and International Guidelines for COPD - The Need for Evidence. *Chest* 117: 20S-22S
106. Pederson KJ, Kuntz DH, Garbe GJ (2001) Acute myocardial ischemia associated with ingestion of bupropion and pseudoephedrine in a 21-year-old man. *Can J Cardiol* 17: 599-601
107. Perruchoud AP, Klaene G, Krause H (2001) Bupropion sustained release (Zyban®) is an effective and well tolerated aid to smoking cessation in smokers with cardiovascular disease. Presented at the American Heart Association; 2001 Nov 11-14; Anaheim (CA)
108. Peto R (1994) Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *Br Med J* 309: 937-939
109. Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, Stanford JL (2003) Cigarette Smoking and Risk of Prostate Cancer in Middle-Aged Men. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 12: 604-609
110. Prochazka AV (2000) New Developments in Smoking Cessation. *Chest* 117: 169S-175S
111. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W (1996) Systemic Oxidative Stress in Asthma, COPD, and Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1055-1060
112. Report for Tobacco Advisory Council (1978) WHO  
(URL:<http://www.who.int/tobacco/en/atlas11.pdf> [05.08.2004])
113. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Johnson LL, Walsh BT, Bigger JT (1987) Cardiovascular Effects of Imipramine and Bupropion in Depressed Patients with Congestive Heart Failure. *J Clin Psychopharmacol* 7: 247-251

## 6 Literaturverzeichnis

114. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, Woodring S, Walsh BT, Giardina EG (1991) Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 148: 512-516
115. Roose SP, Glassman AH (1994) Antidepressant choice in the patient with cardiac disease: lessons from the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) studies. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl A: 83-87
116. Roose SP, Spatz E (1999) Treating depression in patients with ischaemic heart disease: which agents are best to use and to avoid? *Drug Saf* 20: 459-465
117. Roose SP (2000) Considerations for the use of antidepressants in patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 140: S84-S88
118. Roose SP (2003) Treatment of Depression in Patients with Heart Disease. *Biol Psychiatry* 54: 262-268
119. Rote Liste (2006) Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main
120. Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP (1998) Airway Inflammation in Young Marijuana and Tobacco Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 928-937
121. Ruff LK, Volmer T, Nowak D, Meyer A (2000) The economic impact of smoking in Germany. *Eur Respir J* 16: 385-390
122. Sandford A (2003) Government action to reduce smoking. *Respirology* 8: 7-16
123. Shepherd G (2005) Adverse effects associated with extra doses of bupropion. *Pharmacotherapy* 25: 1378-1382
124. Shinton R, Beevers G (1989) Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 298: 789-794
125. Shores MM, Pascualy M, Veith RC (1998) Major Depression and Heart Disease: Treatment Trials. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 3: 87-101

## 6 Literaturverzeichnis

126. Soroko FE, Mehta NB, Maxwell RA, Ferris RM, Schroeder DH (1977) Bupropion hydrochloride ((±)  $\alpha$ -t-butylamino-3-chloropropiophenone HCl): a novel antidepressant agent. *J Pharm Pharmac* 29: 767-770
127. Soroko FE, Maxwell RA (1983) The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. *J Clin Psychiatry* 44: 67-73
128. Statistisches Bundesamt (2000)  
(URL:<http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2000/p2760091.htm> [07.08.2003])
129. Statistisches Bundesamt (2002)  
(URL:<http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2002/zdw38.htm> [25.08.2003])
130. Statistisches Bundesamt (2003)  
(URL:<http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2003/p2180092.htm> [07.08.2003])
131. Steffens DC, Doraiswamy PM, McQuoid DR (2001) Bupropion SR in the naturalistic treatment of elderly patients with major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 16: 862-865
132. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL (1995) Pharmacokinetics of Single- and Multiple-Dose Bupropion in Elderly Patients with Depression. *J Clin Pharmacol* 35: 876-884
133. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST (1988) The Natural History of Forced Expiratory Volumes. Effect of Cigarette Smoking and Respiratory Symptoms. *Am Rev Respir Dis* 138: 837-849
134. Terres W, Hoffmann M, Koschyk D (1999) Koronare Herzkrankheit. In: Baenkler HW et al. (eds) *Duale Reihe - Innere Medizin*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, p 120
135. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators (1989) Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321: 406-412

## 6 Literaturverzeichnis

136. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators (1992) Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 327: 227-233
137. Tønnesen P, Nørregaard J, Simonsen K, Säwe U (1991) A double-blind trial of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. *N Engl J Med* 325: 311-315
138. Tønnesen P, Tonstad S, Hjalmarsen A, Leborgy F, Van Spiegel PI, Hider A, Sweet R, Townsend J (2003) A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med* 254: 184-192
139. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, Van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R (2003) Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 24: 946-955
140. Van Dyke C, Byck R (1982) Cocaine. *Sci Am* 246: 128-141
141. Von Herrath D, Ludwig WD, Oelkers W, Schuler J, Thimme W (2000) Medikamentöse Unterstützung bei der Raucherentwöhnung. *Arzneimittelbrief* 4/2000: 25-29
142. Wang CM, Parker CH, Maxwell RA (1981) Electrophysiological effects of antidepressants on mammalian hearts and crayfish giant axon. *J Cardiovasc Pharmacol* 3: 101-112
143. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A (1990) Maternal Smoking and Childhood Asthma. *Pediatrics* 85: 505-511
144. Wenger TL, Cohn JB, Bustrack J (1983a) Comparison of the effects of bupropion and amitriptyline on cardiac conduction in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 44: 174-175

## 6 Literaturverzeichnis

145. Wenger TL, Stern WC (1983b) The cardiovascular profile of bupropion. *J Clin Psychiatry* 44: 176-182
146. Wilhelmsen L (1988) Coronary heart disease: Epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 115: 242-249
147. World Health Organization (1999) Tobacco free initiative: policies for public health. In: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. 2001; NIH Publication No 2701: 59
148. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Wiggs BJ, Kennedy S, Hogg JC (1983) Morphology of Peripheral Airways in Current Smokers and Ex-smokers. *Am Rev Respir Dis* 127: 474-477
149. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP (1994) Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV<sub>1</sub>: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 7: 1056-1061
150. Yuan C, Acosta D (1994) Inhibitory Effect of Cocaine on Calcium Mobilization in Cultured Rat Myocardial Cells. *J Mol Cell Cardiol* 26: 1415-1419
151. Zyban (bupropion hydrochloride), product information, April 1999, GlaxoWellcome

## 7 Publikationen/Dank

### Publikationen

2003 Cremers B, Schmidt KI, Maack C, Schäfers HJ, Böhm M. *Catecholamine release in human heart by bupropion*. Eur J Pharmacol. 2003; 467:169-71.

2004 Kindermann M, Maack C, Schaller S, Finkler N, Schmidt KI, Lär S, Wuttke H, Schäfers HJ, Böhm M. *Carvedilol but Not Metoprolol Reduces  $\beta$ -Adrenergic Responsiveness After Complete Elimination From Plasma In Vivo*. Circulation 2004; 109:3182-3190.

## Dank

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. M. Böhm für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die vorgelegten Experimente in dem kardiologischen Forschungslabor der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes durchführen zu können.

Für die freundschaftliche Betreuung, die Einarbeitung in die Methodik und wertvolle Unterstützung zu jeder Zeit der Entstehung dieser Dissertation möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Dr. med. B. Cremers bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers sowie allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes gilt ebenfalls mein herzlicher Dank. Ohne die aufgeschlossene Kooperation bei der Gewinnung des Herzmuskelgewebes wären diese Untersuchungen nicht möglich gewesen.

Schließlich möchte ich mich bei meinem Mitdoktoranden Herrn E. R. Dabew für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

## 8 Lebenslauf

### Persönliche Daten

<i>Name</i>	Kathrin Isabelle Schmidt
<i>Geburtsdatum</i>	12. Dezember 1978
<i>Geburtsort</i>	Saarbrücken
<i>Familienstand</i>	ledig

### Schulbildung

<i>1985 – 1989</i>	Grundschule Wadgassen-Schaffhausen
<i>1989 – 1998</i>	Robert-Schuman-Gymnasium Saarlouis
<i>06/1998</i>	Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife
	Leistungskurse: Mathematik, Französisch, Latein

## Hochschulstudium

<i>10/1998</i>	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
<i>09/2000</i>	Ärztliche Vorprüfung
<i>03/2002</i>	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<i>07–08/2002</i>	Famulatur in der Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes
<i>09/2002</i>	Famulatur in der Herzchirurgie, Hôpital Laval, Université Laval, Québec, Kanada
<i>04/2003</i>	Famulatur in der Herzchirurgie, The Mayo Clinic, Rochester/Minnesota, USA
<i>03/2004</i>	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<i>04–08/2004</i>	1. Tertial des Praktischen Jahres in der Inneren Medizin V (Pneumologie), Universitätsklinikum des Saarlandes
<i>08–12/2004</i>	2. Tertial des Praktischen Jahres in der Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie sowie in der Allgemeinchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes
<i>12/2004–03/2005</i>	3. Tertial des Praktischen Jahres in der Anästhesie, Universitätsklinikum des Saarlandes
<i>05/2005</i>	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<i>seit 06/2005</i>	Assistenzärztin in der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. H.-J. Schäfers)

## Wissenschaftliche Tätigkeit

12/2000–02/2005

Kardiologisches Forschungslabor der Klinik für Innere Medizin III der Universitätskliniken des Saarlandes, Arbeitsgruppe *Myokardfunktion* (Prof. Dr. M. Böhm)

Mitarbeit an folgenden Forschungsprojekten:

- Bupropion führt zur Freisetzung von Katecholaminen am menschlichen Herzen (Doktorarbeit)
- Wirkung von Urotensin II auf die Kontraktilität des menschlichen Herzens
- Relaxin bei Herzinsuffizienz
- Carvedilol vs. Metoprolol: Carvedilol als allosterischer Antagonist am  $\beta$ -Rezeptor
- Einfluß verschiedener  $K_{ATP}$ -Kanal Modulatoren auf die durch Hydroxylradikale hervorgerufene kardiale Dysfunktion

Homburg, 21. Mai 2006