

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

Durchgeführt im:

Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin des „Deutschen Zentrums für Luft und
Raumfahrt“
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Jens Jordan

Wirkung kurzfristiger hyperkalorischer Ernährung auf die orthostatische Toleranz gesunder Probanden

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Riccardo De Gioannis
aus Rom, Italien

promoviert am 25. Februar 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Jordan

2. Gutachter: Professor Dr. med. M. D. Halbach

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr.med. Jens Jordan

Prof. Dr.med. Jens Tank

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Daten dieser Arbeit wurden im Rahmen der HyNu-OT-Studie erhoben, die im Jahr 2020 am Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt durchgeführt wurde. In enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Jens Jordan, Prof. Dr. med. Jens Tank und seinem Team sowie Prof. Dr. Martina Heer war ich an der Entwicklung des Studiendesigns und der Rekrutierung der Probanden beteiligt. Im Rahmen derselben Studie, in der die hier dargestellten Daten erhoben wurden, führte ich den Glukosetoleranztest durch. Diese Daten sind jedoch nicht Teil der vorliegenden Doktorarbeit, sondern wurden an anderer Stelle veröffentlicht. Die Kipptischuntersuchung wurde von Prof. Dr. med. Jens Tank und seinem Team durchgeführt.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten habe ich eigenständig mithilfe der Software RStudio (Version 1.4.1717, 2009-2021 RStudio, PBC) und G*Power (Version 3.1.9.6, © 2020 Franz Faul, Universität Kiel, Deutschland) durchgeführt. Bei der statistischen Analyse erhielt ich wertvolle Ratschläge von Prof. Dr. med. Jens Jordan und Prof. Dr. med. Jens Tank.

Als Erstautor habe ich den Entwurf des Manuskriptes erstellt. Eine schriftliche Erklärung meines Betreuers sowie aller Koautorinnen und Koautoren gemäß § 8 (5a), die meinen geleisteten Beitrag zur Arbeit detailliert beschreibt und bestätigt, dass ich den wesentlichen Teil der Arbeit übernommen habe, wurde dem Promotionsbüro mit allen erforderlichen Unterschriften vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04.10.2024



Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Jens Jordan, für seine beständige Unterstützung, seine wissenschaftliche Führung und seine wertvollen Ratschläge während der gesamten Arbeit danken. Seine Expertise und sein Engagement waren maßgeblich für den Erfolg dieses Projekts. Mein Dank gilt auch Prof. Jens Tank, der ebenfalls wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein besonderer Dank geht an das Team des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt, deren fachliche Unterstützung und Ressourcen entscheidend für die Durchführung dieser Forschung waren.

Mein tiefster Dank gilt meiner Frau Georgia, die mich während der gesamten Doktorarbeit geduldig unterstützt und mir in den schwierigsten Momenten Kraft gegeben hat. Ohne ihre ständige Ermutigung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	8
2.1 Theoretischer Hintergrund und Forschungsstand	9
2.1.1. Bedeutung von Baroreflexen für die Orthostasetoleranz	9
2.1.2. Neuronale und kardiovaskuläre Mechanismen der vasovagalen Reaktion	10
2.1.3. Therapie der vasovagalen Synkope	12
2.1.4. Die Wirkung der Ernährung auf den sympathischen Tonus	13
2.2 Zielsetzung	16
3. PUBLIKATION	17
4. DISKUSSION	26
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	26
4.2 Diskussion der Methoden	26
4.2.1. Fallzahl und Teststärke	26
4.2.2. Kipptischuntersuchung und Lower Body Negative Pressure	27
4.2.3. Dosierung der hyperkalorischen Ernährung	29
4.3 Vergleich mit vorhandener Literatur und Limitationen	30
4.4 Konklusion und Ausblick	31
5. LITERATURVERZEICHNIS	32
6. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	37

Abkürzungsverzeichnis

bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
LBNP	Lower Body Negative Pressure (Unterkörper-Unterdruck)
MC3/4R	Melanocortin 3/4-Rezeptoren
MSH	Melanozyten-stimulierende Hormone
VVS	Vasovagale Synkope

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Vasovagale Reaktionen sind insbesondere bei jüngeren Menschen die vorherrschende Ursache für Synkopen. Die therapeutischen Optionen sind jedoch limitiert, was die Notwendigkeit unterstreicht, innovative und verträglichere Behandlungsstrategien zu entwickeln und systematisch zu erforschen. Die zunehmend erkannte Verbindung zwischen Ernährung und dem sympathischen Nervensystem, als Teil eines integrierten metabolischen Kontrollsystems, hat die Aufmerksamkeit auf die potenzielle Rolle der Diät gelenkt. Diese Studie untersucht, ob eine kurzzeitige hyperkalorische Ernährungsumstellung die orthostatische Toleranz bei gesunden Individuen verbessern kann.

Methodik

In dieser randomisierten doppelblinden Crossover-Studie untersuchten wir die Auswirkungen einer vier Tage hyperkalorischen Diät auf die orthostatische Toleranz bei 20 gesunden Probanden. Jeder Teilnehmer absolvierte zwei Untersuchungsphasen: eine mit hyperkalorischer (25% über den individuellen Energiebedarf) und eine mit normokalorischer Ernährung, getrennt durch eine Auswaschphase von mindestens 23 Tagen. Die orthostatische Toleranz wurde am Ende jeder Diätphase mittels Kipptischuntersuchung und Unterkörper-Unterdruck (Englisch: "lower body negative pressure", LBNP) bewertet, wobei die Zeit bis zum Auftreten präsynkopaler Zeichen den primären Endpunkt darstellte. Die Probanden sowie die Ärzte, die die orthostatische Toleranz bestimmten, waren hinsichtlich der Ernährungsphase verblindet.

Ergebnisse

Bezüglich der Zeit bis zur Präsynkope zeigte sich kein Unterschied zwischen der hyperkalorischen und der normokalorischen Diät (Median 23,3 vs. 23,1 Min.; Verhältnis der Mediane 1,01; 95% Konfidenzintervall des Verhältnisses 0,5–1,8). Ebenso unterschied sich der systolische Blutdruck während der letzten Phase des orthostatischen Tests nicht zwischen den Diätinterventionen (normokalorisch: $58,6 \pm 16,2$ mmHg; hyperkalorisch: $60,6 \pm 23,1$ mmHg; $p=0,72$ mmHg). Das Gleiche galt für die Herzfrequenz vor Testabbruch, die bei der normokalorischen Diät $112,0 \pm 33,1$ Schläge pro Minute und bei der hyperkalorischen Diät $118 \pm 35,0$ Schläge pro Minute betrug ($p = 0,26$).

Schlussfolgerung

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass eine kurzzeitige, moderate Steigerung der Kalorienaufnahme keinen signifikanten Einfluss auf die orthostatische Toleranz gesunder Personen hat. Zukünftige Forschung ist nötig, um die komplexen Zusammenhänge zwischen Ernährung und orthostatischer Toleranz weiter aufzuklären.

2. Einleitung

Synkopen sind eine häufige Ursache für Patientenvorstellungen in der Notaufnahme und etwa 26% der Menschen werden mindestens einmal in ihrem Leben eine solche Episode erleben¹. Die Mehrheit dieser Synkopen ist auf vasovagale Reaktionen zurückzuführen². Vasovagale Synkopen treten bei prädisponierten Individuen aufgrund verschiedener Stimuli, wie emotionalen Belastungen, Schmerzreizen oder langem Stehen, auf, die eine Hemmung des sympathischen und eine Aktivierung des parasympathischen Nervensystems bewirken. Dies führt zu Hypotonie und Bradykardie und mündet letztlich in einer zerebralen Hypoperfusion mit Bewusstseinsverlust. Patienten mit wiederholten Synkopen sind einem erhöhten Risiko für Verletzungen ausgesetzt und erfahren oft eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität³. Trotz der klinischen Bedeutung dieser Zustände sind die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt und oft mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden^{4,5}. Dies unterstreicht den Bedarf an innovativen therapeutischen Ansätzen. In der vorliegenden Arbeit untersuchen wir die Hypothese, dass eine hyperkalorische Diät die orthostatische Toleranz verbessern und eine mögliche präventive therapeutische Strategie zur Behandlung von vasovagalen Synkopen (VVS) darstellen könnte.

Unsere Hypothese basiert auf der aktuellen Literatur, die zeigt, dass die Mechanismen der Energiehomöostase und der Kontrolle des sympathischen Outputs sich in vielen Bereichen überschneiden, wobei diverse Zentren des Hirnstamms und des Hypothalamus eine zentrale Rolle für die Regulation beider Systeme spielen⁶. Eine hyperkalorische Diät könnte durch ihre Wirkung auf diese zentralen Strukturen zu einer Erhöhung des sympathischen Tonus beitragen. Diese Veränderung adressiert direkt einen der Kernmechanismen der VVS – die sympathische Hypoaktivität⁷.

Darüber hinaus haben experimentelle Studien an Tieren gezeigt, dass eine hyperkalorische Diät eine gesteigerte sympathische Aktivierung hervorrufen kann^{8–12}. In ähnlicher Weise zeigen adipöse Menschen, die chronisch überernährt sind, oft eine erhöhte Sympathikusaktivität¹³. Obwohl diese Erkenntnisse darauf hindeuten, dass eine hyperkalorische Diät potenziell die orthostatische Toleranz verbessern könnte, fehlen bislang klinische Studien, die diesen Effekt beim Menschen belegen. Ziel dieser Arbeit ist es, diese Forschungslücke zu adressieren.

Um dieses Ziel zu erreichen, führten wir eine randomisierte Crossover-Studie mit 20 gesunden Probanden durch. Jeder Teilnehmer absolvierte zwei Diätphasen: eine normokalorische und eine hyperkalorische Diät, jeweils über einen Zeitraum von vier Tagen, mit einer Auswaschperiode von mindestens 23 Tagen dazwischen, um eventuelle Nachwirkungen der

vorangegangenen Diätphase auszuschließen. Der kalorische Überschuss in der hyperkalorischen Phase betrug 25% über dem individuellen Gesamtenergiebedarf und wurde primär durch eine Erhöhung des Fettanteils in der Diät erreicht. Am Ende jeder Ernährungsphase evaluierten wir die orthostatische Toleranz der Teilnehmer mittels einer Kombination aus Kipptischuntersuchung und LBNP. Orthostatische Toleranz wurde definiert als die Zeit bis zum Auftreten präsynkopaler Symptome, einer Hypotonie mit einem systolischen Blutdruck unter 80 mmHg, oder einem gleichzeitigen Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz während des orthostatischen Stresses. Die Kernhypothese der Studie war, dass eine kurzfristige, hyperkalorische Ernährungsintervention die orthostatische Toleranz verbessert.

2.1 Theoretischer Hintergrund und Forschungsstand

In diesem Abschnitt wird zunächst auf die neuronalen und kardiovaskulären Mechanismen eingegangen, die der VVS zugrunde liegen. Dabei wird insbesondere die Rolle des sympathischen Nervensystems beleuchtet, dessen Aktivität entscheidend für die Aufrechterhaltung der Kreislaufstabilität während orthostatischer Belastungen ist. Anschließend wird die Verbindung zwischen der sympathischen Aktivität und der Ernährung thematisiert. Es wird erörtert, wie Veränderungen im Ernährungszustand, insbesondere durch hyper- und hypokalorische Diäten, die Sympathikusaktivität beeinflussen können und welche Implikationen dies für die orthostatische Toleranz haben könnte.

2.1.1. Bedeutung von Baroreflexen für die Orthostasetoleranz

Das Aufstehen und die Aufrechterhaltung einer stehenden Position stellen den menschlichen Körper vor eine Reihe physiologischer Herausforderungen, die nervöse und kardiovaskuläre Anpassungen erfordern, um die Blutdruck- und Kreislaufhomöostase aufrechtzuerhalten. Der Übergang von einer liegenden zu einer aufrechten Position bewirkt eine Verlagerung von etwa 500ml Blut aus dem zentralen Kreislauf in das venöse System der abdominalen Organe und Beine¹⁴. Dies resultiert in einer Reduktion des venösen Rückflusses sowie des Schlagvolumens des Herzens um bis zu 40 %¹⁵. Bei gesunden Individuen werden verschiedene Mechanismen aktiviert, um diesen Rückgang des Schlagvolumens auszugleichen und den Blutdruck stabil zu halten. Ein zentraler Aspekt dieser Regulation ist die Aktivität der Barorezeptoren, spezialisierte sensorische Strukturen in den Gefäßwänden, die Schwankungen des Blutdrucks wahrnehmen¹⁶. Diese Rezeptoren leiten ihre Signale weiter, um im autonomen Nervensystem entsprechende Anpassungen zu initiieren, die zur Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Stabilität beitragen. Dieser Vorgang ist als Baroreflex bekannt und spielt eine entscheidende Rolle für die dynamische Regulierung des Blutkreislaufs¹⁷.

Ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks führt zur Stimulation der Barorezeptoren, die über afferente Nervenfasern den Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm aktivieren. Die Aktivierung dieses Kerngebiets bewirkt eine Hemmung des tonischen sympathischen Outputs, der aus der rostralen ventrolateralen Medulla stammt. Dies kann direkt oder über die kaudale ventrolaterale Medulla erfolgen. In der Folge kommt es zu einer verminderten sympathischen Stimulation von Herz, Arterien und Nieren, was letztlich eine Senkung des Blutdrucks nach sich zieht.¹⁸ Gleichzeitig wird durch die Stimulation des Nucleus tractus solitarii auf den Nucleus ambiguus die parasympathische Aktivität auf das Herz erhöht, was eine Hemmung der Herzfrequenz und eine weitere Senkung des Blutdrucks zur Folge hat¹⁸. Im Gegensatz dazu führt ein Blutdruckabfall zu einer verminderten Aktivierung der Barorezeptoren und einer Zunahme des sympathischen bei gleichzeitiger Abnahme des parasympathischen Outputs. Dies bewirkt eine Erhöhung der Herzfrequenz, verstärkte Vasokonstriktion, erhöhte kardiale Kontraktilität und eine verringerte venöse Kapazität¹⁷. Diese Anpassungen tragen zur Erhöhung des Blutdrucks bei, um die Kreislaufstabilität wiederherzustellen.

Störungen der Baroreflexfunktion sind für die Pathophysiologie der orthostatischen Intoleranz von zentraler Bedeutung¹⁹. Bei Patienten mit VVS wird im Vergleich zu gesunden Individuen eine verminderte Reaktion der Barorezeptoren während orthostatischem Stress beobachtet, was eine unzureichende Stabilisierung des Blutdrucks zur Folge hat²⁰⁻²². Durch die Frequenzbereichsanalyse der hämodynamischen Antwort während der Kipptischuntersuchung kann eine detailliertere Differenzierung vorgenommen werden, um aufzuzeigen, wie sich die verschiedenen Komponenten des Baroreflexes bei Patienten mit VVS unmittelbar vor der Synkope verändern. Es konnte gezeigt werden, dass in dieser Phase die Fähigkeit des Baroreflexes, die Herzfrequenz aufrechtzuerhalten (kardialer Baroreflex), progressiv abnimmt und eine vollständige Aufhebung des sympathischen Baroreflexes beobachtet werden kann²². Die Aufhebung der sympathischen Kontrolle über den arteriellen Druck ist ein fundamentaler Mechanismus beim Auftreten einer VVS und dieser Aspekt wird im folgenden Abschnitt weiter erörtert.

2.1.2. Neuronale und kardiovaskuläre Mechanismen der vasovagalen Reaktion

Die traditionelle - zunehmend infrage gestellte - pathophysiologische Erklärung für die orthostatische VVS basiert auf der Annahme, dass bei prädisponierten Patienten oder solchen, die durch Faktoren wie Exsikkose zusätzlich vulnerabel sind, der Orthostase-induzierte Vorlastabfall in Kombination mit einer sympathischen Überaktivität zu einer verstärkten Kontraktion des linken Ventrikels bei niedrigen Füllungsdrücken führt. Diese Überstimulation könnte den Bezold-Jarisch-Reflex aktivieren, was durch eine verstärkte parasympathetische Antwort eine Bradykardie und Hypotonie nach sich zieht. Obwohl dieser Mechanismus ursprünglich als kardialer Schutzmechanismus entstanden sein könnte, resultiert er in diesem

Zusammenhang in einer Verschlechterung der durch orthostatischen Stress induzierten Hypotonie, was letztlich zu zerebraler Hypoperfusion und Synkope führt²³.

Während die obengenannte Hypothese zur Pathophysiologie der VVS über Jahrzehnte hinweg eine breite Akzeptanz fand, deuten klinische Beobachtungen darauf hin, dass dieser Mechanismus allein das komplexe Bild der vasovagalen Reaktionen möglicherweise nicht vollständig erklären kann. Ein wesentliches Element dieser Theorie ist die Annahme intakter afferenter Verbindungen vom linken Ventrikel zum Nucleus tractus solitarii. Jedoch wurden vasovagale Reaktionen auch bei herztransplantierten Patienten beobachtet, bei denen diese neuronalen Bahnen unterbrochen sind²⁴. Zudem haben tierexperimentelle Studien aufgezeigt, dass eine Reduktion der Vorlast durch induzierte Hämorrhagie ähnliche Phänomene wie bei vasovagalen Ereignissen hervorrufen kann, und zwar auch in Tieren, bei denen das Herz denerviert ist²⁵.

Ein weiteres zentrales Postulat ist die Annahme einer sympathischen Hyperstimulation des Herzens unmittelbar vor Eintritt der Synkope. Gemäß dieser Hypothese müsste eine Hemmung der Aktivität des sympathischen Nervensystems die orthostatische Toleranz verbessern, während eine Erhöhung dieser Aktivität sie verschlechtern würde. Diese Annahme findet jedoch in der klinischen Forschung keine Bestätigung. Tatsächlich zeigen verschiedene Studien das Gegenteil: Die Behandlung mit Betablockern, die die sympathischen Einflüsse auf das Herz reduzieren, führt nicht zu einer Verringerung der Häufigkeit von Synkopen²⁶. Ebenso führt eine zentrale Hemmung des sympathischen Systems, beispielsweise durch die Gabe von Clonidin, zu einer Reduzierung der orthostatischen Toleranz²⁷. Umgekehrt wurde beobachtet, dass die Aktivierung des sympathischen Systems durch die Verabreichung von Yohimbin – einem Antagonisten an $\alpha 2$ -Adrenozeptoren – oder durch die Hemmung des neuronalen Noradrenalintransporters eine Verbesserung der orthostatischen Toleranz bewirken kann^{27,28}.

Diese Erkenntnisse haben zu einer Neubewertung der Pathophysiologie der VVS beigetragen und lenken die Aufmerksamkeit auf die sympathische Hypoaktivität als zentralen Mechanismus. Mosqueda et al. konnten nachweisen, dass hochselektierte Patienten mit wiederkehrenden VVS bereits in der Frühphase einer Kipptischuntersuchung eine signifikant geringere sympathische Aktivität aufweisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen²⁹. Bei diesen Patienten nimmt die sympathische Aktivität weiter ab und ist unmittelbar vor Eintritt der Synkope nahezu vollständig erloschen. Zusätzlich wurden in derselben Studie reduzierte Plasmakonzentrationen von Adrenalin bei Individuen mit VVS beobachtet, was die Theorie einer sympathischen Hypoaktivität untermauert²⁹. Morillo und al. erbrachten ähnliche Nachweise, mit einer Hemmung der sympathischen Aktivität in der präsynkopalen Phase bei

Personen mit VVS, ohne jedoch signifikante Unterschiede in der frühen Kipptischphase im Vergleich zu gesunden Probanden festzustellen⁷.

2.1.3. Therapie der vasovagalen Synkope

Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) bieten einen Rahmen für die evidenzbasierte Behandlung der VVS³⁰. Initial wird bei Patienten mit rezidivierenden Episoden eine Beratung empfohlen, die die benigne Natur dieser Erkrankung hervorhebt, sowie eine Anpassung des Lebensstils, einschließlich der Vermeidung identifizierbarer Auslöser und der Erkennung potenzieller Prodromi zur Sturzprävention. Eine erhöhte Zufuhr von Salz und Wasser hat sich ebenfalls als präventiv wirksam erwiesen³¹. Interessanterweise zeigte die akute Wasseraufnahme bei Patienten mit orthostatischer Synkope eine Verbesserung der orthostatischen Toleranz^{32,33}.

Für Patienten, die trotz dieser Maßnahmen rezidivierende Synkopen erfahren, können weitere Interventionen erwogen werden. Hierbei sind das Alter des Patienten und der primäre Mechanismus der Synkope für die Auswahl der adäquaten Therapie ausschlaggebend. Bei jüngeren Patienten mit deutlichen und anhaltenden Prodromi haben physikalische Gegenmaßnahmen eine moderate Wirksamkeit für die Prävention von Synkopen gezeigt³⁴. Für Patienten unter 40 Jahren mit Hypotonie kann eine medikamentöse Behandlung mit Fludrocortison erwogen werden. Allerdings zeigte Fludrocortison in einer größeren Studie nur eine moderate Wirksamkeit, und zahlreiche Nebenwirkungen führten bei 44% der Patienten zu einem vorzeitigen Therapieabbruch⁴. Eine weitere medikamentöse Option sind Vasokonstriktoren wie der α 1-Agonist Midodrin, dessen Wirksamkeit jedoch nicht ausreichend belegt ist und der aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen die klinische Anwendung einschränkt⁵. Die Betablockertherapie, vorgeschlagen aufgrund der vermuteten Rolle einer sympathischen Hyperaktivität, zeigte in zwei verblindeten Trials keine signifikante Wirksamkeit und wird daher nicht empfohlen^{26,35}. Die Hemmung des Noradrenalintransporters oder die Anwendung von α 2-Agonisten könnten durch die Erhöhung des sympathischen Tonus sinnvolle therapeutische Ansätze darstellen. Diese Medikamente haben in kleineren Studien Wirksamkeit gezeigt^{27,28}, müssen jedoch in größeren Studien validiert werden, bevor eine definitive Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Die Implantation eines Herzschrittmachers sollte vorzugsweise nur bei Patienten über 40 Jahren in Betracht gezogen werden, bei denen eine ausgeprägte kardiainhibitorische Komponente mit Asystolie dokumentiert ist. In einer randomisierten Studie zeigte sich eine positive Wirkung der Schrittmachertherapie bei der Prävention von Synkopen in Patienten mit Synkope und Asystolie ≥ 3 Sekunden oder Asystolie ≥ 6 Sekunden mit oder ohne Synkope³⁶. Bei Patienten ohne Asystolie scheint die Schrittmachertherapie jedoch keinen deutlichen

Vorteil zu bieten³⁷. Zudem sollte sie bei jüngeren Patienten aufgrund des Einflusses auf die Lebensqualität und des erhöhten langfristigen Komplikationsrisikos generell vermieden werden.

Zusammenfassend sind die therapeutischen Optionen für Patienten mit VVS begrenzt und mit potenziellen Risiken verbunden. Nicht alle Therapien sind bei allen Patienten wirksam, was vermutlich auf unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zurückzuführen ist. Die Schrittmachertherapie stellt eine Behandlungsmöglichkeit dar, allerdings nur für sorgfältig ausgewählte vorwiegend ältere Patienten. Angesichts des Mangels an effektiven Therapieoptionen ist die Erforschung neuer therapeutischer Ansätze sinnvoll.

2.1.4. Die Wirkung der Ernährung auf den sympathischen Tonus

Der Ernährungszustand spielt eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der orthostatischen Toleranz. Dies wird besonders in pathologischen Ernährungszuständen wie Anorexia Nervosa und Adipositas deutlich. Anorexia Nervosa ist durch eine signifikant verringerte sympathische Aktivität gekennzeichnet³⁸ und betroffene Patienten zeigen eine reduzierte orthostatische Toleranz^{39,40}. Im Gegensatz dazu ist bei übergewichtigen Individuen ein erhöhter sympathischer Tonus zu beobachten¹³ und der Zusammenhang zwischen Adipositas und arterieller Hypertonie ist gut belegt⁴¹. Entsprechend findet sich eine Korrelation zwischen dem Körpermassenindex (englisch Body-Mass-Index) und verbesserter orthostatischer Toleranz^{42,43}. Adipöse Patienten, die durch bariatrische Operationen oder Diätmaßnahmen Gewicht verlieren, erfahren oft eine Verringerung der orthostatischen Toleranz^{44,45}, während Gewichtszunahme bei unterernährten Patienten zu einer Verbesserung führen kann^{46,47}. Diese Beobachtungen untermauern die Annahme, dass die orthostatische Toleranz und die sympathetische Aktivität vom metabolischen Profil abhängig sind und durch Ernährungsänderungen beeinflusst werden können.

Die Beziehung zwischen Ernährung und orthostatischer Toleranz basiert auf hormonellen und neuronalen Mechanismen. Leptin, ein von Adipozyten produziertes Peptid, spielt hierbei eine zentrale Rolle. Da Leptin direkt von Fettzellen produziert wird, korreliert sein Blutspiegel direkt mit der Masse des Fettgewebes⁴⁸. Leptin ist nicht nur an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt, sondern kann auch über seine Wirkung auf den Hypothalamus den sympathischen Output beeinflussen⁴⁹. Der neuronale Signalweg, der an der Kontrolle der Sympathikusaktivität durch Leptin beteiligt ist, ist in Abbildung 1 dargestellt. Leptin aktiviert Neurone im Nucleus arcuatus des Hypothalamus, indem es an den Leptinrezeptor auf deren Oberfläche bindet. Als Folge dieser Interaktion produzieren diese Melanozyten-stimulierenden Hormone (MSH). MSH interagiert wiederum mit den Melanocortin 3/4 Rezeptoren (MC3/4R) auf Neuronen des Nucleus paraventricularis. Diese Neuronen senden Projektionen zum

Nucleus tractus solitarii und zur rostralen ventrolateralen Medulla im Hirnstamm, welche wichtige Zentren für die Kontrolle des sympathischen Outputs sind⁵⁰.

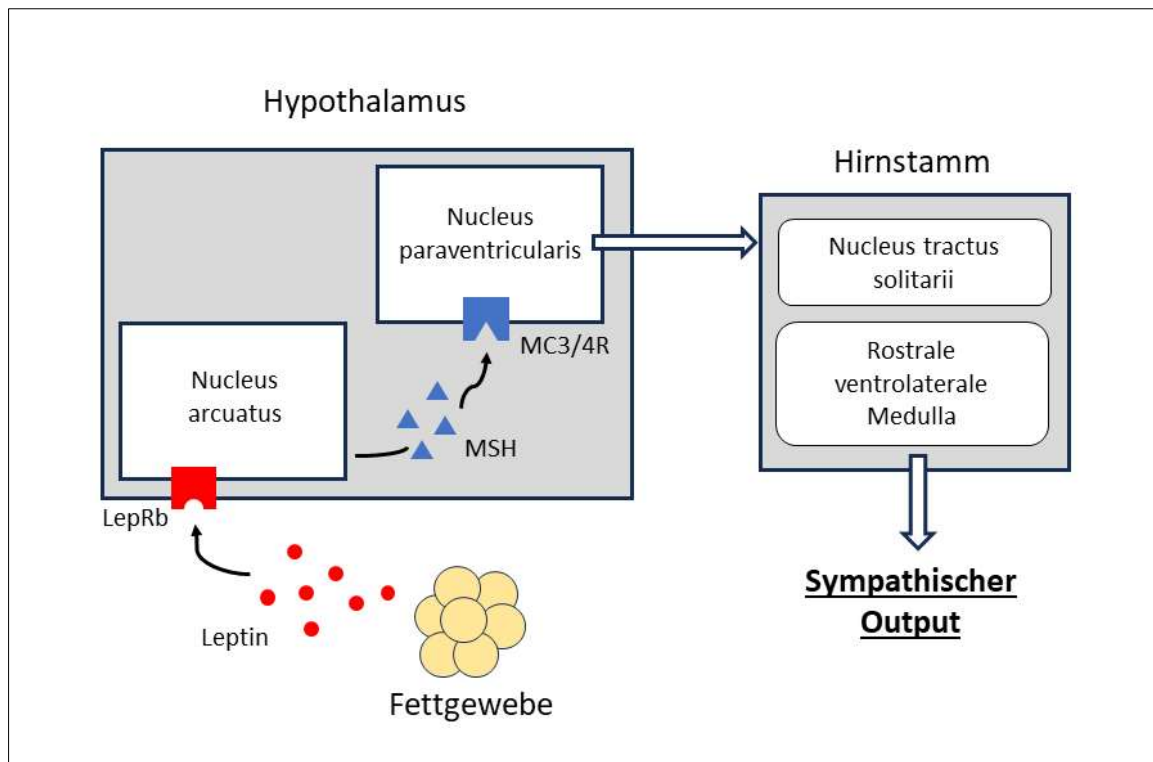


Abbildung 1 - Signalweg der Aktivierung des sympathischen Outputs durch Leptin (Beschreibung im Text).

In einer Kohorte von Parkinson-Patienten, die häufig von autonomer Dysfunktion betroffen sind, wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Leptin-Blutspiegeln und der orthostatischen Toleranz während der Kipptischuntersuchung festgestellt⁵¹.

Insulin, das in Reaktion auf Kohlenhydrataufnahme produziert wird, aktiviert ebenfalls den sympathischen Output, indem es auf M3/4-Rezeptoren im Nucleus Paraventricularis einwirkt⁵². Die nasale Verabreichung von Insulin führt zu einer Erhöhung der peripheren sympathischen Aktivität, was die direkte Einwirkung von Insulin auf das zentrale Nervensystem bestätigt⁵³. Bei adipösen Personen ist oft ein hyperinsulinämischer Zustand festzustellen, der zur Entwicklung von arterieller Hypertonie beiträgt⁵⁴.

Die Rolle von Ghrelin bei der Regulation des sympathischen Tonus ist noch nicht vollständig geklärt. Ghrelin, ein gastrointestinales Hormon mit appetitanregender Wirkung, zeigt erhöhte Blutspiegel im nüchternen Zustand, während seine Produktion nach einer Mahlzeit gehemmt wird. Im Gegensatz zu Leptin sind die Ghrelin-Spiegel bei adipösen Individuen typischerweise

niedriger⁵⁵. Eine Infusion von Ghrelin ist mit einer Zunahme der Sympathikusaktivität zur Muskulatur verbunden, aber gleichzeitig auch einem moderaten Abfall des Blutdrucks⁵⁶. Es bleibt ungewiss, ob die sympathische Aktivierung eine Folge der Baroreflex-Aktivierung ist, die durch die von Ghrelin induzierte Vasodilatation ausgelöst wird⁵⁷, oder durch eine direkte Wirkung von Ghrelin im Hypothalamus. Letzterer Mechanismus erscheint plausibel, da der Ghrelinrezeptor in mehreren hypothalamischen Zentren nachgewiesen wurde⁵⁸.

Humanstudien, die die Auswirkungen von Ernährungsinterventionen auf die orthostatische Toleranz untersuchen, stellen möglicherweise aufgrund methodischer Herausforderungen eine Seltenheit in der wissenschaftlichen Literatur dar. Viele Forscher haben sich auf Tierversuche konzentriert, um die Effekte der Ernährung auf die sympathische Aktivierung zu erforschen. Bereits 1991 zeigten Kaufmann et al., dass eine hyperkalorische Diät – unabhängig davon, ob sie fett- oder kohlenhydratreich war – nach acht Wochen bei Ratten im Vergleich zu normokalorisch ernährten Ratten zu einem Anstieg des Blutdrucks führte. In dieser Studie wurde als zugrundeliegender Mechanismus eine sympathische Aktivierung vermutet, da in beiden Interventionsgruppen ein Anstieg der NoradrenalinKonzentrationen im Blutplasma nachgewiesen werden konnte⁵⁹. In nachfolgenden Studien konnte dieser positive Effekt einer hyperkalorischen Ernährung auf den Blutdruck repliziert werden und zusätzlich konnte eine erhöhte renale sympathische Nervenaktivität direkt nachgewiesen werden^{9,11,12}. Eine weitere Studie zeigte einen signifikanten Anstieg des muskulären sympathischen Tonus nach nur 15 Tagen einer fettreichen Diät, ohne dass dies zu einem relevanten Anstieg des Blutdrucks führte. In dieser Studie wurde keine signifikante Gewichtszunahme beobachtet, wohl aber eine Zunahme des Fettgewebes¹⁰. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass auch eine kurzfristige hyperkalorische Diät zu einer relevanten Aktivierung des sympathischen Systems führen kann. Leptin scheint in diesem Kontext ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen. Bei Tieren, die mit einer fettreichen Diät gefüttert wurden, konnte eine Erhöhung der Leptinkonzentrationen im Blut festgestellt werden^{9,10,12} und es zeigte sich eine enge Korrelation zwischen Leptinkonzentration und renaler sympathischer Aktivität¹¹. Zudem führte eine Injektion von Leptin in den Hypothalamus zu einer gesteigerten sympathischen Aktivität bei Tieren, die hyperkalorisch ernährt wurden, im Vergleich zu normokalorisch ernährten Tieren¹¹. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die erhöhte sympathische Aktivität nach einer hyperkalorischen Diät nicht nur durch erhöhte Leptinspiegel bedingt ist, sondern auch durch eine gesteigerte Sensitivität der zentralen neuronalen Bahnen für die Wirkung von Leptin.

Humanstudien zeigen ebenfalls, dass eine kurzfristige hyperkalorische Diät auch bei Menschen zu einer sympathetischen Aktivierung führt. Gentile et al. haben nachgewiesen,

dass eine Gewichtszunahme von 5 kg, erreicht durch einen täglichen Kalorienüberschuss von 1000 kcal über einen durchschnittlichen Zeitraum von 42 Tagen, bei gesunden Probanden zu einer Zunahme der muskulären sympathischen Aktivität und zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks führte⁶⁰. Ein weiterer wichtiger Hinweis darauf, dass kurzfristige Ernährungsinterventionen auch beim Menschen den Sympathikus aktivieren können, ergibt sich aus der Beobachtung, dass eine hypokalorische Ernährung die Sympathikusaktivität reduzieren kann. Heer et al. haben gezeigt, dass bei gesunden, normgewichtigen Probanden eine 14-tägige hypokalorische Ernährung den muskulären sympathischen Tonus reduziert und zu einer Verringerung der orthostatischen Toleranz führt⁶¹. Eine Metaanalyse hat ebenfalls gezeigt, dass eine kalorische Restriktion von 1 bis 4 Wochen den Blutdruck signifikant senken kann⁶².

Zusammenfassend lässt sich aus der Literatur entnehmen, dass sowohl bei Tieren als auch bei Menschen eine kurzfristige hyperkalorische Diät zu einem Anstieg des Blutdrucks und einer Steigerung der sympathischen Aktivität führt.

2.2 Zielsetzung

Der vorherige Abschnitt beleuchtet, basierend auf der Literatur, wie eine hyperkalorische Ernährung den sympathischen Output steigert. Ein zentraler Mechanismus der vasovagalen Synkope ist ein reduzierter sympathischer Output, was die Hypothese nahelegt, dass eine hyperkalorische Diät die orthostatische Toleranz verbessern könnte. Diese Annahme wurde jedoch bisher nicht umfassend erforscht. Die vorliegende Arbeit adressiert diese Forschungslücke und untersucht, ob eine kurzfristig erhöhte Kalorienzufuhr die orthostatische Toleranz bei gesunden Personen verbessern kann.

3. Publikation

Nachfolgend ist eine Kopie der Originalpublikation in der Fachzeitschrift „Clinical Autonomic Research“ abgedruckt. Diese Veröffentlichung steht unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International Lizenz.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

R. De Gioannis, A. C. Ewald, D. A. Gerlach, K. Heusser, F. Hoffmann, P. Frings-Meuthen, M. Heer, J. Tank und J. Jordan. *R. De Gioannis und A. C. Ewald haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen. Effects of short-term hypercaloric nutrition on orthostatic tolerance in healthy individuals: a randomized controlled crossover study [published online ahead of print, 2022 Oct 5]. Clin Auton Res. 2022;32:423–430. doi:10.1007/s10286-022-00900-2

Die Originalpublikation ist online vor der Printversion auf <https://link.springer.com/article/10.1007/s10286-022-00900-2> erschienen. Die gedruckte Version im Journal „Clinical Autonomic Research“ wurde am 05.10.2022 veröffentlicht. In der Publikation werden „Methoden“ und „Ergebnisse“ beschrieben und dargelegt. Diese Kapitel werden in der vorliegenden, kumulativen Dissertation durch meine Publikation in „Clinical Autonomic Research“ ersetzt.



Effects of short-term hypercaloric nutrition on orthostatic tolerance in healthy individuals: a randomized controlled crossover study

Riccardo De GIoannis^{1,2} · Ann C. Ewald¹ · Darius A. Gerlach¹ · Karsten Heusser¹ · Fabian Hoffmann^{1,2} · Petra Frings-Meuthen¹ · Martina Heer³ · Jens Tank¹ · Jens Jordan^{1,4} 

Received: 4 July 2022 / Accepted: 21 September 2022 / Published online: 5 October 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Reduced-caloric intake lowers blood pressure through sympathetic inhibition, and worsens orthostatic tolerance within days. Conversely, hypercaloric nutrition augments sympathetic activity and blood pressure. Because dietary interventions could be applied in patients with syncope, we tested the hypothesis that short-term hypercaloric dieting improves orthostatic tolerance. In a randomized crossover trial, 20 healthy individuals (7 women, 26.7 ± 8 years, 22.6 ± 2 kg/m²) followed a 4-day hypercaloric (25% increase of energy intake by fat) or normocaloric nutritional plan, with a washout period of at least 23 days between interventions. We then performed head-up tilt table testing with incremental lower body negative pressure while recording beat-by-beat blood pressure and heart rate. The primary endpoint was orthostatic tolerance defined as time to presyncope. Time to presyncope during combined head-up tilt and lower body negative pressure did not differ between hypercaloric and normocaloric dieting (median 23.19 versus 23.04 min, ratio of median 1.01, 95% CI of ratio 0.5–1.9). Heart rate, blood pressure, heart rate variability, and blood pressure variability in the supine position and during orthostatic testing did not differ between interventions. We conclude that 4 days of moderate hypercaloric nutrition does not significantly improve orthostatic tolerance in healthy individuals. Nevertheless, given the important interaction between energy balance and cardiovascular autonomic control in the brain, caloric intake deserves more attention as a potential contributor and treatment target for orthostatic intolerance.

Keywords Diet · Metabolism · Hypercaloric · Neurally mediated syncope · Sympathetic nervous system

Introduction

Neurally mediated syncope is a common reason for emergency room admissions [28], but can also occur in astronauts returning from space [19]. On Earth, the condition is relatively benign except for fall-related injuries, yet affected patients may experience a strong negative impact

on quality of life [21]. However, neurally mediated syncope could have catastrophic consequences when setting foot on another celestial body. Nonpharmacological interventions such as increasing fluid intake or counterpressure maneuvers are commonly recommended but may not suffice [6]. Pharmacological therapies are of limited efficacy [22], and few patients with neurally mediated syncope are eligible for cardiac pacemaker implantation [8]. Changes in the balance between parasympathetic and sympathetic activity towards parasympathetic predominance seem to set off syncope. Increased caloric intake activates sympathetic preganglionic neurons while inhibiting parasympathetic efferents [34]. In obesity, chronic caloric surplus raises sympathetic activity and blood pressure [14] while improving orthostatic tolerance [24]. Chronic caloric deficiency elicits the opposite response in individuals with low body mass index and in patients with anorexia nervosa [17, 23]. A few days of caloric restriction are sufficient in reducing sympathetic outflow and orthostatic tolerance in both obese and lean

✉ Jens Jordan
jens.jordan@dlr.de

¹ Institute of Aerospace Medicine, German Aerospace Center (DLR), Linder Hoehe, 51147 Cologne, Germany

² Faculty of Medicine, Department III for Internal Medicine, Heart Center, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

³ IU International University of Applied Sciences, Erfurt, Germany

⁴ Chair of Aerospace Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

individuals [2, 12]. Given the intense cross talk between caloric intake and autonomic control of orthostatic tolerance, we hypothesized that increased caloric intake over 4 days, which could be reasonably implemented in space and in patients on Earth, improves orthostatic tolerance in healthy people. Orthostatic tolerance testing through head-up tilt testing with incremental lower body negative pressure (LBNP) [10] in healthy people has proven useful when screening for potential neurally mediated syncope treatments [7, 29, 30].

Methods

Subjects

Healthy people aged 18–40 years, with a body mass index between 18 and 25 kg/m² and a resting heart rate > 55 beats per minute (bpm) were eligible for this study. Main exclusion criteria were recent body mass changes > 3 kg, history of syncope or cardiac arrhythmia, smoking, and alcohol or drug abuse. We ruled out preexisting diseases by obtaining a detailed history, and performing a physical examination, a 12-lead electrocardiogram, blood pressure recordings, and taking blood samples for routine laboratory tests. Subjects on medication that might impact study outcomes were excluded. We obtained written informed consent before inclusion in the study. The study was approved by the ethics committee of the Medical Board North Rhine (Nr. 2018071) and was performed in accordance with the declaration of Helsinki (2013). We prospectively registered the study on DRKS (German Clinical Trials Register) (registration number: DRKS00020750).

Study design and protocol

This randomized cross-over study was conducted at the Institute of Aerospace Medicine of the German Aerospace Center in Cologne, Germany. Participants followed hypercaloric or normocaloric nutritional plans over 4 days, with a washout period of at least 23 days between interventions (Fig. 1). In the first 3 days of each dietary intervention, we provided all meals; however, participants stayed at home. In the subsequent 2 days, participants were admitted to the clinical research ward at the DLR facility and received all meals under highly controlled conditions. At the end of each dietary intervention, we assessed orthostatic tolerance through a combination of head-up tilt testing and incremental lower body negative pressure, as described previously [10, 30]. The randomization was conducted by assigning a random number to each subject generated in Excel.

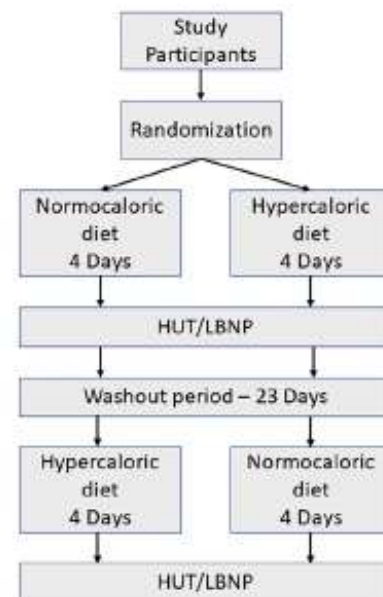


Fig. 1 Study protocol

Dietary intervention

We determined individual total energy expenditure based on individually measured resting metabolic rate and estimated physical activity level. We assessed resting metabolic rate and substrate oxidation through indirect calorimetry (Quark RMR, COSMED). We determined individual energy requirements over 24 h via the Freiburger questionnaire. Caloric content of the normocaloric diet corresponded to individual total energy expenditure. Caloric intake was increased by 25% above total energy expenditure during the hypercaloric diet. We increased energy content by raising fat intake, while carbohydrate, fiber, and protein were kept constant. Fluids, as well as dietary sodium and potassium intake, were kept constant during both dietary phases. Both dietary plans included commercially available food. To ensure compliance to the dietary intervention during the outpatient phases, we provided all food items as well as nutritional protocols. Food had to be weighed by study participants to the nearest gram and noted in the protocol. These logs were then analyzed (PRODI, Nutri-Science GmbH) to calculate nutrient intake (Table 2). Participants and investigators were blinded for the dietary intervention; only the project lead and the metabolic kitchen knew the respective diets.

Orthostatic tolerance testing

Testing was conducted in the morning hours after an overnight fast. We collected blood samples 30 min before orthostatic testing through an indwelling venous catheter inserted

the previous day. We measured continuous finger blood pressure, brachial blood pressure, and electrocardiogram. Subjects rested in supine position for 15 min and were then tilted head up to a 60° position for 20 min. Subsequently, we applied incremental lower body negative pressure steps (−20, −40, and −60 mmHg), each lasting 10 min. The test was terminated when brachial systolic blood pressure decreased below 80 mmHg (or < 90 mmHg and rapidly decreasing), when finger blood pressure and heart rate decreased simultaneously, when participants reported presyncopal symptoms, when syncope occurred, or when subjects requested to abort the test. We defined orthostatic tolerance as time to presyncope expressed in minutes [10]. Data acquisition and analysis were conducted as described elsewhere [31].

Predefined endpoints

The primary endpoint of the study was the change in time to presyncope. Exploratory endpoints included blood pressure,

heart rate, heart rate variability, and baroreflex sensitivity before and during orthostatic testing.

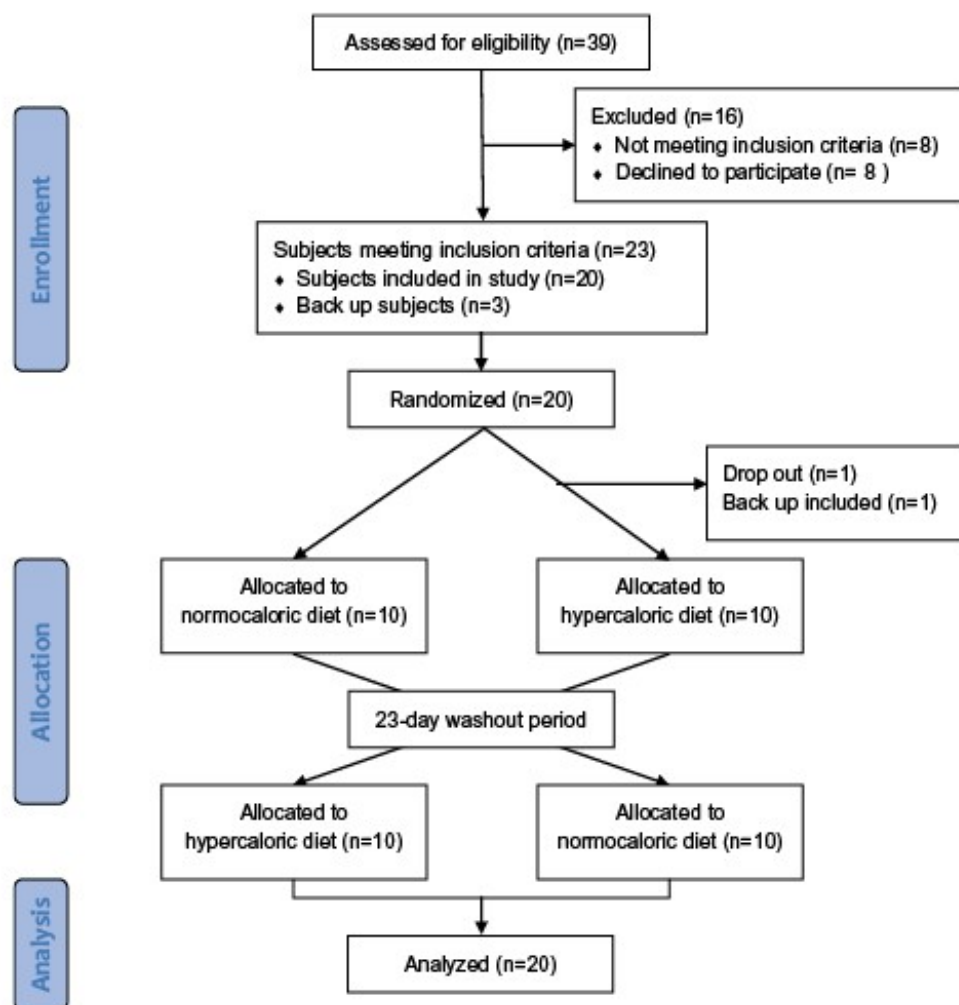
Sample size justification

In a previous study in a similar sample, the improvement in time to presyncope had a standard deviation of 4.8 min [30]. In the present cross-over study, we expected to find a 2-min improvement in time to presyncope. Using the tool GPower 3.1, we calculated that 20 participants would have to complete the study to reject the null hypothesis with a type I error probability of 0.05 and a type II error probability of 0.80.

Statistics

According to a prospective data analysis plan, we used a general linear model to assess the effect of the hypercaloric intervention and linear regression analyses to detect correlation among variables. Within-individual differences were

Fig. 2 Consort sheet to illustrate the recruitment process



tested with a paired *t*-test. Differences were considered significant with $p < 0.05$. Data are reported as mean $\pm$ SEM.

Results

We screened 39 people (Fig. 2). Of those, 23 fulfilled all inclusion and exclusion criteria and entered the study. Twenty study participants completed all study visits and were included in the analysis (Table 1). No serious adverse events occurred.

Dietary energy content and composition during normocaloric and hypercaloric dieting are presented in Table 2. As planned, the only difference between dietary interventions was an increase in dietary fat during the hypercaloric phase. Sodium content of the diet was 1.898 ± 0.128 and 1.906 ± 0.132 mmol per kg of body mass per day in the normocaloric and hypercaloric phase, respectively ($p = 0.85$). Fluid intake was adjusted to the individual needs of each participant and kept constant during the two phases.

Figure 3 (left panels) shows individual supine heart rate and blood pressure data. Supine blood pressure was $133 \pm 17.6/66.4 \pm 10.4$ mmHg on the normocaloric and $131 \pm 13.9/64.2 \pm 8.7$ mmHg on the hypercaloric diet (systolic $p = 0.50$, diastolic $p = 0.28$). Supine heart rate was

Table 2 Diet composition

Characteristic	Hypercaloric N = 20	Normocaloric N = 20	<i>p</i> -Value
Calories (cal)	2922 (531)	2372 (439)	0.001
Protein (g)	85 (13)	84 (13)	0.9
Fat (g)	132 (23)	74 (13)	<0.001
Carbohydrates (g)	312 (65)	310 (65)	>0.9
Fiber (g)	35 (5)	35 (5)	>0.9

Values are expressed as mean (standard deviation)

64.0 ± 8.2 bpm on the normocaloric and 64.1 ± 8.6 bpm on the hypercaloric diet ($p = 0.96$). Moreover, the hemodynamic response during the initial phase of orthostatic testing did not differ between interventions (Fig. 3—central panels). On average, systolic blood pressure decreased slightly during this phase, while heart rate increased modestly. Diastolic blood pressure was well maintained in both groups.

Time to presyncope during combined head-up tilt and lower body negative pressure, the primary endpoint of the study, did not differ between hypercaloric and normocaloric diets (median 23.3 versus 23.1 min, ratio of median 1.01, 95% CI of ratio 0.5–1.8. Systolic finger blood pressure during the last phase of orthostatic testing did not differ between dietary interventions

Table 1 Study population

Subject	Sex	Age (years)	Height (cm)	BMI Normocaloric (kg/m ²)	Weight Normocaloric (kg)	BMI Hypercaloric (kg/m ²)	Weight Hypercaloric (kg)
A	m	27	179.5	24.6	79.3	24.8	79.8
B	w	19	167.0	21.0	58.5	21.2	59.0
C	m	27	188.0	23.3	82.2	23.2	81.9
D	m	23	172.0	22.8	67.4	22.8	67.5
E	m	30	183.0	23.9	79.9	24.2	80.9
F	w	32	159.5	24.6	62.6	24.9	63.2
G	w	23	172.5	19.1	56.8	19.2	57.0
H	m	34	181.0	22.0	72.1	22.0	72.2
I	m	23	185.0	25.4	87.0	25.6	87.5
K	m	25	172.0	21.7	64.1	21.8	64.4
L	m	36	176.0	25.2	77.9	25.2	78.1
M	m	23	182.0	24.3	80.4	23.6	78.1
N	w	22	162.5	19.4	51.3	19.6	51.8
O	w	22	173.5	19.8	59.6	19.9	59.9
P	m	33	175.5	22.6	69.5	22.7	69.9
R	w	29	173.0	20.4	61.1	20.5	61.2
S	m	21	175.5	23.9	73.6	23.9	73.7
T	m	25	186.5	26.0	90.4	25.6	88.9
U	w	36	163.0	20.6	54.7	20.5	54.5
W	m	24	180.5	22.2	72.2	22.5	73.2

m man, w woman

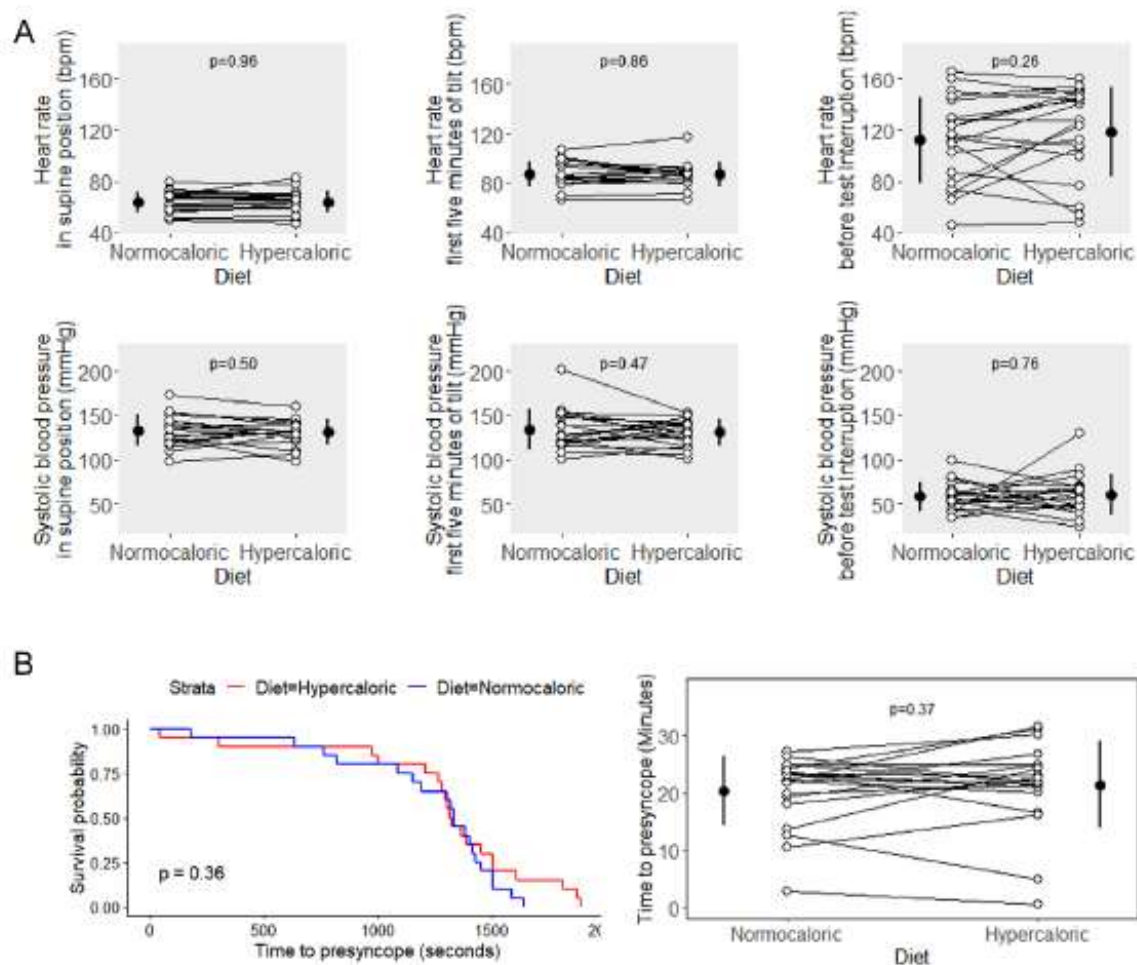


Fig. 3 **A** Heart rate and systolic blood pressure at baseline, 5 min after tilt and before test interruption. **B** Time to presyncope

Table 3 Heart rate variability, baroreflex sensitivity, and blood pressure variability in supine position and during the first 5 min of tilt

Characteristic	Supine position			First 5 min of tilt		
	Hypercaloric N=20	Normocaloric N=20	p-Value	Hypercaloric N=20	Normocaloric N=20	p value
LF-HR variability (nu)	66.60 (13.33)	67.95 (14.64)	0.53	84.15 (12.40)	82.80 (12.29)	0.39
HF-HR variability (nu)	33.40 (13.33)	32.05 (14.64)	0.53	15.85 (12.40)	17.20 (12.29)	0.39
Baroreflex sensitivity (ms/mmHg)	15.15 (5.23)	15.30 (6.07)	0.94	6.10 (1.61)	5.75 (1.67)	0.46
LF-systolic blood pressure (mmHg ²)	6.35 (4.43)	7.25 (4.90)	0.54	26.60 (17.57)	30.55 (18.10)	0.30

(normocaloric: $58.6 \pm 16.2/32.9 \pm 6.7$ mmHg; hypercaloric: $60.6 \pm 23.1/34.5 \pm 11.9$ mmHg, not significant for either systolic or diastolic values). The same is true for heart rate before test interruption, which was 112.0 ± 33.1 bpm on the normocaloric and 118 ± 35.0 bpm on the hypercaloric diet ($p=0.26$).

Dietary caloric intake did not affect heart rate variability, blood pressure variability, or baroreflex sensitivity in the supine or in the upright position (Table 3).

Discussion

The important finding of our study is that a moderate increase in caloric intake for 4 days compared with normocaloric nutrition does not significantly improve orthostatic tolerance in healthy subjects. Moreover, blood pressure and heart rate regulation at rest and during orthostatic stress did not differ between normocaloric and hypercaloric nutrition.

The combination of a carefully controlled dietary intervention and a rigorous methodology for assessing orthostatic tolerance is a strength of our study. We determined orthostatic tolerance through head-up tilt testing combined with lower body negative pressure [10]. This method has been successfully applied in healthy people and in patients with neurally mediated syncope to demonstrate that moderate exercise training [25], sleeping in the head-up position [9], increased salt ingestion [11], and water drinking [30] improve orthostatic tolerance. Based on these studies, we suggest that an improvement in orthostatic tolerance by an average of 5 min could be considered relevant. Our study was powered to show a 2 min difference in orthostatic tolerance between interventions. The dietary intervention was implemented by experienced staff, partly on an outpatient basis, and in the 2 days before orthostatic tolerance testing on a clinical research ward dedicated to highly controlled human investigations [16]. All study participants achieved the increase in caloric intake as planned in the study protocol. Moreover, we controlled important potential confounding variables such as physical activity and salt intake. We are, therefore, confident that our study excludes a relevant change in orthostatic tolerance when modestly increasing energy intake for a few days. The fact that blood pressure and heart rate regulation including baroreflex sensitivity were not affected by the interventions further support this conclusion.

Our findings have to be reconciled with previous investigations showing intense cross talk between metabolic and cardiovascular control through the autonomic nervous system, with effects on orthostatic tolerance. In animal studies, high-fat feeding elicited sympathetic activation [18, 27, 32]. The response is at least partly mediated through the leptin-melanocortin system in the hypothalamic arcuate nucleus [3]. In addition to affecting the cardiovascular system, sympathetic activity raises metabolic rate, thereby maintaining energy balance and body weight [35]. Chronic changes in caloric intake elicit similar responses in susceptible humans. Sympathetic activity is increased in obese individuals compared to lean individuals, even before the onset of obesity-related hypertension [13]. Moreover, experimental dietary weight increases and losses decrease energy expenditure and cardiac sympathetic activity in lean and in obese people [20,

36]. Weight loss through sleeve gastrectomy reduces sympathetic activity [33] and orthostatic intolerance is a common complication following the procedure [5]. Furthermore, hypocaloric nutrition, as in patients with anorexia nervosa, is associated with altered autonomic responses to orthostatic stress consistent with reduced sympathetic activity [36]. Finally, few days of hypocaloric diet decreased orthostatic tolerance in healthy people [12], while a similar surplus of energy intake in our study was ineffective. We speculate that this discrepancy may be the expression of an evolutionary conserved thrifty phenotype, enabling humans to better maintain energy balance and body weight in the face of energy shortages compared with energy excess [26].

An important limitation of our study is that orthostatic tolerance in the laboratory may not always translate to orthostatic symptom load in daily life. Moreover, changes in orthostatic tolerance in healthy people cannot be simply extrapolated to patients with neurally mediated syncope. However, previous studies using a similar approach, such as studies on salt or water intake, elicited similar improvements in orthostatic tolerance in healthy people and in patients with syncope [7, 11, 30]. Moreover, both interventions also prevented presyncope or syncope in real life [1]. Another potential limitation is that the magnitude of the change in caloric intake and the duration of the intervention may not have been sufficient. However, practical reasons and previous investigations led us to test a shorter-term intervention. First, the intent of the study was to identify a possible practical treatment to orthostatic intolerance that could be applied in astronauts before landing on Earth or on another celestial body, as well as in patients with neurally-mediated syncope. A longer duration intervention would be more difficult to implement in this setting. Furthermore, while hypercaloric nutrition leading to weight gain may be sensible in malnourished patients, more prolonged hypercaloric nutrition and weight gain could pose metabolic and cardiovascular risks in people of normal weight. Finally, previous studies have shown that short-term changes in caloric intake can impact cardiovascular function and sympathetic activation. Three days of caloric restriction significantly decreased diastolic function in healthy people [15]. Furthermore, animal studies showed a significant increase of mean arterial pressure after 3 days on a high-fat-diet [4].

Despite these issues, we suggest that modestly increasing caloric intake for a few days is unlikely to improve orthostatic tolerance in normal weight individuals prone to neurally mediated syncope. However, given the intense cross talk between energy balance and cardiovascular autonomic control, influences of more pronounced increases in energy balance on orthostatic tolerance deserve to be studied, particularly in patients who are malnourished and underweight, such as patients with anorexia nervosa or in frail elderly people who are prone to fall-related injuries.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Conflict of Interest On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Ando S, Kawamura N, Matsumoto M, Dan E, Takeshita A, Murakami K, Kashiwagi S, Kiyokawa H (2009) Simple standing test predicts and water ingestion prevents vasovagal reaction in the high-risk blood donors. *Transfusion (Paris)* 49:1630–1636. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02189.x>
- Ashida T, Ono C, Sugiyama T (2007) Effects of short-term hypocaloric diet on sympatho-vagal interaction assessed by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability during stress tests in obese hypertensive patients. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens* 30:1199–1203. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.1199>
- Barzel B, Lim K, Davern PJ, Burke SL, Armitage JA, Head GA (2016) Central proopiomelanocortin but not neuropeptide Y mediates sympathoexcitation and hypertension in fat fed conscious rabbits. *J Hypertens* 34:464–473. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000811>
- Barzel B, Weir JM, Meikle PJ, Burke SL, Armitage JA, Head GA (2014) Short term fat feeding rapidly increases plasma insulin but does not result in dyslipidaemia. *Front Physiol*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00469>
- Billakanty SR, Kligman MD, Kanjwal YM, Kosinski DJ, Maly GT, Karabin B, Grubb BP (2008) New-onset orthostatic intolerance following bariatric surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 31:884–888. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.01103.x>
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG (2018) 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 39:1883–1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
- Claydon VE, Schroeder C, Norcliffe LJ, Jordan J, Hainsworth R (2006) Water drinking improves orthostatic tolerance in patients with posturally related syncope. *Clin Sci Lond Engl* 1979(110):343–352. <https://doi.org/10.1042/CS20050279>
- Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M, Investigators VPSII (2003) Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 289:2224–2229. <https://doi.org/10.1001/jama.289.17.2224>
- Cooper VL, Hainsworth R (2008) Head-up sleeping improves orthostatic tolerance in patients with syncope. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 18:318–324. <https://doi.org/10.1007/s10286-008-0494-8>
- el-Bedawi KM, Hainsworth R (1994) Combined head-up tilt and lower body suction: a test of orthostatic tolerance. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 4:41–47. <https://doi.org/10.1007/BF01828837>
- El-Sayed H, Hainsworth R (1996) Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart Br Card Soc* 75:134–140. <https://doi.org/10.1136/hrt.75.2.134>
- Florian JP, Baisch FJ, Heer M, Pawelczyk JA (2015) Caloric restriction decreases orthostatic tolerance independently from 6° head-down bedrest. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118812>
- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancia G (1995) Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 25:560–563. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.4.560>
- Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS, Astruc B, Mayer JP, Brage S, See TC, Lomas DJ, O'Rahilly S, Farooqi IS (2009) Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways [WWW Document]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803085>
- Hammer S, van der Meer RW, Lamb HJ, Schär M, de Roos A, Smit JWA, Romijn JA (2008) Progressive caloric restriction induces dose-dependent changes in myocardial triglyceride content and diastolic function in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 93:497–503. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2015>
- Hoffmann F, Rabineau J, Mehrkens D, Gerlach DA, Moestl S, Johannes BW, Caianni EG, Migeotte PF, Jordan J, Tank J (2021) Cardiac adaptations to 60 day head-down-tilt bed rest deconditioning. Findings from the AGBRESA study. *ESC Heart Fail* 8:729–744. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13103>
- Ishizawa T, Yoshiuchi K, Takimoto Y, Yamamoto Y, Akabayashi A (2008) Heart rate and blood pressure variability and baroreflex sensitivity in patients with anorexia nervosa. *Psychosom Med* 70:695–700. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31817bb090>
- Iwashita S, Tanida M, Terui N, Ootsuka Y, Shu M, Kang D, Suzuki M (2002) Direct measurement of renal sympathetic nervous activity in high-fat diet-related hypertensive rats. *Life Sci* 71:537–546. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01707-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01707-1)
- Jordan J, Limper U, Tank J (2022) Cardiovascular autonomic nervous system responses and orthostatic intolerance in astronauts and their relevance in daily medicine. *Neurosci Sci* 43:3039–3051. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05963-7>
- Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J (1995) Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 332:621–628. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503093321001>
- Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB (1991) Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 44:1037–1043. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90005-t](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90005-t)
- Low PA, Singer W (2008) Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 7:451–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70088-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70088-7)
- Luiz Luz Leiria T, Barcellos SR, Moraes MA, Lima GGDE, Kus T, Barbisan JN (2013) Low body mass index is associated with a positive response during a head-up tilt test. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 36:37–41. <https://doi.org/10.1111/pace.12006>
- Lelonek M, Stanczyk A, Goch JH (2007) Effect of passive tilting duration on the outcome of head-up tilt testing. *Acta Cardiol* 62:547–552. <https://doi.org/10.2143/AC.62.6.2024012>

25. Mtinangi BL, Hainsworth R (1998) Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart Br Card Soc* 80:596–600. <https://doi.org/10.1136/hrt.80.6.596>
26. Neel JV (1962) Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 14:353–362
27. Prior LJ, Eikelis N, Armitage JA, Davern PJ, Burke SL, Montani J-P, Barzel B, Head GA (2010) Exposure to a high-fat diet alters leptin sensitivity and elevates renal sympathetic nerve activity and arterial pressure in rabbits. *Hypertension* 55:862–868. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141119>
28. Probst MA, Kanzaria HK, Gbedemah M, Richardson LD, Sun BC (2015) National trends in resource utilization associated with ED visits for syncope. *Am J Emerg Med* 33:998–1001. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.04.030>
29. Schroeder C, Birkenfeld AL, Mayer AF, Tank J, Diedrich A, Luft FC, Jordan J (2006) Norepinephrine transporter inhibition prevents tilt-induced pre-syncope. *J Am Coll Cardiol* 48:516–522. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.04.073>
30. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, Hainsworth R (2002) Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 106:2806–2811. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038921.64575.d0>
31. Schroeder C, Tank J, Heusser K, Busjahn A, Diedrich A, Luft FC, Jordan J (2011) Orthostatic tolerance is difficult to predict in recurrent syncope patients. *Clin Auton Res* 21:37–45. <https://doi.org/10.1007/s10286-010-0090-6>
32. Schwartz JH, Young JB, Landsberg L (1983) Effect of dietary fat on sympathetic nervous system activity in the rat. *J Clin Invest* 72:361–370. <https://doi.org/10.1172/JCI110976>
33. Seravalle G, Colombo M, Perego P, Giardini V, Volpe M, Dell’Oro R, Mancina G, Grassi G (2014) Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients. *Hypertension* 64:431–437. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02988>
34. Sohn J-W, Harris LE, Berglund ED, Liu T, Vong L, Lowell BB, Balthasar N, Williams KW, Elmquist JK (2013) Melanocortin 4 receptors reciprocally regulate sympathetic and parasympathetic—preganglionic neurons. *Cell* 152:612–619. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.022>
35. Staten MA, Matthews DE, Cryer PE, Bier DM (1987) Physiological increments in epinephrine stimulate metabolic rate in humans. *Am J Physiol* 253:E322–330. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1987.253.3.E322>
36. Takimoto Y, Yoshiuchi K, Ishizawa T, Yamamoto Y, Akabayashi A (2014) Autonomic dysfunction responses to head-up tilt in anorexia nervosa. *Clin Auton Res* 24:175–181. <https://doi.org/10.1007/s10286-014-0250-1>

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Das wichtige Ergebnis unserer Studie ist, dass eine moderate Erhöhung der Kalorienzufuhr über vier Tage im Vergleich zu einer normokalorischen Ernährung die orthostatische Toleranz bei gesunden Probanden nicht signifikant verbessert. In unserer Kohorte ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten präsynkopaler Symptome während der Kipptischuntersuchung zwischen der hyperkalorischen und der normokalorischen Diätphase (Median 23,3 Minuten gegenüber 23,1 Minuten; Verhältnis der Mediane 1,01; 95% Konfidenzintervall des Verhältnisses 0,5–1,8). Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Blutdruck- und Herzfrequenzregulation, weder in Ruhe noch während orthostatischer Belastung.

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Ernährungsphasen sowohl im Liegen (normokalorisch: $133 \pm 17,6/66,4 \pm 10,4$ mmHg; hyperkalorisch: $131 \pm 13,9/64,2 \pm 8,7$ mmHg; systolisch $p = 0,50$, diastolisch $p = 0,28$) als auch vor dem Abbruch der Kipptischuntersuchung (normokalorisch: $58,6 \pm 16,2/32,9 \pm 6,7$ mmHg; hyperkalorisch: $60,6 \pm 23,1/34,5 \pm 11,9$ mmHg). Die Herzfrequenz im Liegen zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (normokalorisch: $64,0 \pm 8,2$ bpm; hyperkalorisch: $64,1 \pm 8,6$ bpm; $p = 0,96$) sowie vor Testabbruch (normokalorisch: $112,0 \pm 33,1$ bpm; hyperkalorisch: $118 \pm 35,0$ bpm; $p = 0,26$). Darüber hinaus zeigten auch die Niederfrequenz- und Hochfrequenz-Herzfrequenzvariabilität sowie die Baroreflexsensitivität keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1. Fallzahl und Teststärke

Auf der Grundlage früherer Studien setzten wir die erwartete Standardabweichung der Zeit bis zur Präsynkope auf etwa 4,8 Minuten an^{32,63,64}. Für unser 2x2-Cross-Over-Design errechneten wir, dass eine Stichprobengröße von 20 Teilnehmern notwendig war, um eine Differenz von mindestens 2 Minuten zwischen den Bedingungen mit einer statistischen Power von 80% ($\beta=0,20$) und einem Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0,05$) zuverlässig nachweisen zu können. Als klinisch relevant wird eine Verbesserung der orthostatischen Toleranz um 5 Minuten angesehen. Dies ermöglichte es uns, die Nullhypothese mit ausreichender Sicherheit zu testen und stellte sicher, dass die Studie eine hinreichende Teststärke (statistische Power) hatte, um klinisch bedeutsame Unterschiede nachzuweisen.

4.2.2. Kipptischuntersuchung und Lower Body Negative Pressure

Verschiedene Methoden können angewendet werden, um Orthostasetoleranz unter Laborbedingungen zu untersuchen. Eine klinisch etablierte Methode hierfür ist die Kipptischuntersuchung. Diese Methodik ermöglicht es, orthostatischen Stress unter kontrollierten Laborbedingungen zu erzeugen, indem der Proband von einer liegenden in eine schräg aufgerichtete Position passiv gebracht wird. Bei gesunden Probanden aber auch bei Patienten mit Synkopen im Alltag führt der alleinige Kipptischtest jedoch oft nicht zu einer vasovagalen Reaktion⁶⁵. Deshalb sind klassische Kipptischuntersuchungen nur eingeschränkt zur Quantifizierung der orthostatischen Toleranz geeignet.

Um den orthostatischen Stimulus zu verstärken und die Anwendbarkeit des Kipptischtests in klinischen Studien zu erhöhen, kann der Test mit der Gabe von Medikamenten wie Isoproterenol oder Nitroglycerin kombiniert werden⁶⁶. Die Anwendung dieser Medikamente führt jedoch zu einer hohen Positivrate des Tests unmittelbar nach der Gabe⁶⁷, was die Bestimmung der orthostatischen Toleranz als kontinuierliche Variable einschränkt.

Im Jahr 1994 schlugen El-Bedawi et al. daher eine alternative, nicht-pharmakologische Methode vor, um den orthostatischen Stress bei Kipptischuntersuchungen zu intensivieren. Diese Methode beinhaltet das Einschließen der unteren Körperhälfte des Probanden in einer luftdichten Kammer, die fest auf dem Kipptisch montiert ist. Sollte nach dem Kippen des Tisches keine vasovagale Reaktion ausgelöst werden, wird durch das Absaugen der Luft aus der Kammer ein negativer Druck erzeugt (im Englischen Lower Body Negative Pressure oder LBNP), der den venösen Pooling-Effekt in den unteren Extremitäten verstärkt. Der negative Druck kann schrittweise erhöht werden, um unterschiedliche Grade von orthostatischem Stress zu simulieren. Die orthostatische Toleranz wird dann als die Zeit bis zum Auftreten präsynkopaler Symptome definiert⁶⁵. Diese Methode ermöglicht eine präzisere Graduierung des orthostatischen Stimulus und bietet somit eine verbesserte Möglichkeit, die orthostatische Toleranz zu quantifizieren.

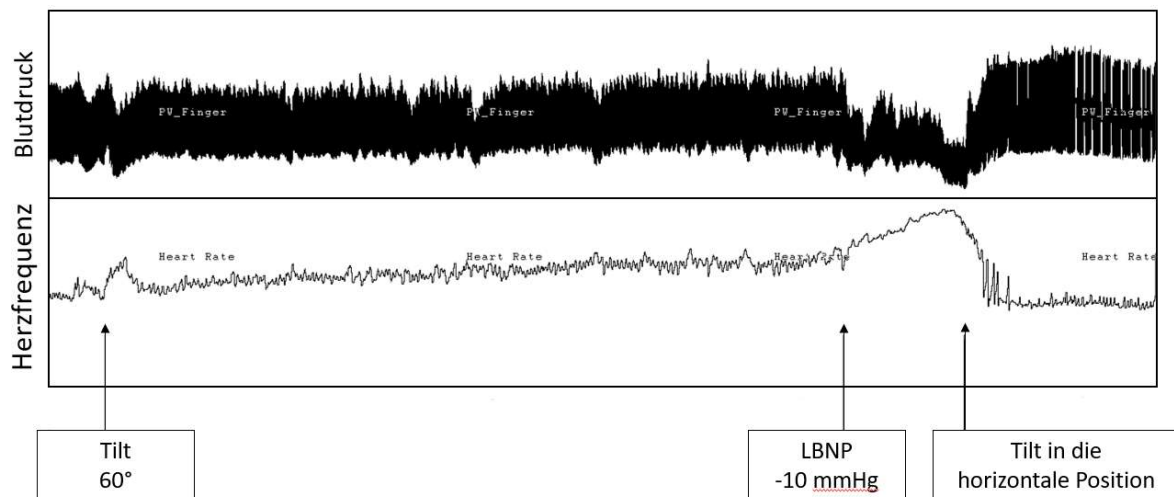


Abbildung 2 - Blutdruck- und Herzfrequenzverlauf eines gesunden Probanden während einer Kipptischuntersuchung mit LBNP, basierend auf Daten aus der vorliegenden Arbeit. Detaillierte Erläuterung im Text.

In Abbildung 2 ist die hämodynamische Reaktion eines gesunden Probanden aus der vorliegenden Studie auf die Kipptischuntersuchung mit LBNP dargestellt. In diesem Beispiel kann beobachtet werden, wie unmittelbar nach der Neigung des Kipptisches von der horizontalen Position auf 60° ein leichter Abfall des systolischen Blutdrucks (meistens <20 mmHg) erfolgt, der durch einen Anstieg der Herzfrequenz (10-30 Schläge pro Minute) kompensiert wird. Gleichzeitig tritt eine systemische Vasokonstriktion auf. In den Minuten danach ist ein progressiver Anstieg der Herzfrequenz zu beobachten, während der Blutdruck stabil bleibt. Durch Anwendung von LBNP wird der orthostatische Stimulus verstärkt, was zu einem weiteren Abfall der kardialen Vorlast führt. Dies führt zu einem plötzlichen Abfall des Blutdrucks und einen Baroreflex-vermittelten weiteren Anstieg der Herzfrequenz, der jedoch den nun verstärkten Blutdruckabfall nicht mehr ausgleichen kann. Mit dieser Methodik kann in den meisten Fällen, selbst bei gesunden Probanden, durch einen ausreichend starken Stimulus eine vasovagale Reaktion ausgelöst werden^{65,68} und sie hat sich als zuverlässiges Instrument erwiesen, um die Auswirkungen von Interventionen auf die orthostatische Toleranz zu untersuchen^{69,70}

Die orthostatische Toleranz wurde in unserer Studie morgens nach einer nächtlichen Fastenperiode getestet. Diese Entscheidung erfolgte, um standardisierte und vergleichbare Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten und um Einflüsse durch die Nahrungsaufnahme unmittelbar vor der Testung auszuschließen. Dabei ist jedoch denkbar, dass die Effekte der vorangegangenen hyperkalorischen Ernährung durch die morgendliche Nüchternheit der Probanden in ihrer Ausprägung reduziert wurden. Andererseits können Mahlzeiten mit einem

sehr hohen Fettanteil die sympathische Kontrolle der Vasokonstriktion kurzfristig beeinträchtigen⁷¹, was potenziell negative Auswirkungen auf die orthostatische Toleranz haben könnte. Somit mussten wir zwischen zwei gegensätzlichen Einflüssen abwägen und haben uns aus methodischen Gründen letztlich für das hier dargestellte Untersuchungsprotokoll entschieden.

4.2.3. Dosierung der hyperkalorischen Ernährung

Die Ernährungsintervention in unserer Studie wurde individuell für jeden Probanden basierend auf dem Grundumsatz und der geschätzten körperlichen Aktivität berechnet. Der Grundumsatz wurde mittels indirekter Kalorimetrie ermittelt, und die körperliche Aktivität wurde durch den Freiburger Fragebogen bestimmt. In der normokalorischen Phase entsprach der Kaloriengehalt der Diät genau dem individuellen Gesamtenergiebedarf. In der hyperkalorischen Phase wurde der Kaloriengehalt um 25% über den individuellen Gesamtenergiebedarf hinaus gesteigert. Die Zunahme des Kaloriengehalts resultierte hauptsächlich aus einer Erhöhung des Fettanteils, der in der hyperkalorischen Phase durchschnittlich 40% der Gesamtkalorien ausmachte, verglichen mit 28% in der normokalorischen Phase. Alle anderen Makronährstoffe sowie die Zufuhr von Elektrolyten und Flüssigkeit blieben zwischen den beiden Phasen konstant.

Die Gestaltung der Ernährungsintervention in unserer Studie bedarf einer differenzierten Betrachtung, die sowohl ethische als auch praktische Aspekte berücksichtigt. Hauptziel der Studie war es, eine mögliche nicht-pharmakologische Therapieoption zur Verbesserung der orthostatischen Toleranz zu erforschen, die in der klinischen Praxis Anwendung finden könnte. Bei der Implementierung einer solchen Lebensstiländerung muss allerdings bedacht werden, dass eine zu starke Erhöhung der Kalorienzufuhr potenziell negative Auswirkungen haben kann, weshalb eine moderate Steigerung sinnvoll erschien.

Eine Studie von Florian et al. zeigte, dass eine kalorische Restriktion von 25% des Gesamtenergiebedarfs zu einer Abnahme der orthostatischen Toleranz führte⁶¹, was die Vermutung nahelegt, dass eine entsprechende Erhöhung der Kalorienzufuhr möglicherweise die orthostatische Toleranz verbessern könnte.

Schließlich zielte unsere Studie darauf ab, die Teilnehmer hinsichtlich der Intervention zu verblinden, um mögliche Placebo-Effekte zu minimieren. Dies lässt sich mit einer moderaten Erhöhung der Kalorienzufuhr einfacher erreichen. Uns ist bewusst, dass eine vollständige Verblindung der Probanden bei einer Ernährungsstudie grundsätzlich schwierig umzusetzen ist, da diese möglicherweise Unterschiede in der Kalorienzufuhr wahrnehmen könnten. Allerdings waren die Untersucher, die die orthostatische Toleranz testeten, vollständig

verblindet im Bezug auf die jeweilige Diätphase, was eine methodische Stärke unserer Studie darstellt.

4.3 Vergleich mit vorhandener Literatur und Limitationen

Die Ergebnisse dieser Studie sollten im Licht der aktuellen wissenschaftlichen Literatur interpretiert werden, die eine enge Interdependenz zwischen Ernährung und energetischer Homöostase aufzeigt. Die neuronalen Netzwerke im Hirnstamm und im Hypothalamus sind zentral für die Regulation der Energiebalance, indem sie sowohl die Nahrungsaufnahme als auch die Aktivität des autonomen Nervensystems steuern⁶. Diese beiden Aspekte der Energiekontrolle sind eng miteinander verbunden. So ist sympathische Hyperaktivität, sei sie durch Stress oder Medikamente induziert, mit einer Hemmung des Appetits assoziiert^{72,73}, während die Nahrungsaufnahme einen Anstieg des sympathischen Outputs bewirkt⁷⁴. Diese Verbindung zeigt sich besonders deutlich bei chronisch überernährten Individuen. Bei adipösen Personen ist eine erhöhte sympathische Aktivität für die assoziierte arterielle Hypertonie und die damit verbundenen kardiovaskulären Komplikationen verantwortlich^{13,50}. In diesen Fällen kann eine hypokalorische Diät zu einer Reduktion des sympathischen Outputs führen⁷⁵, was die dynamische Natur dieser Netzwerke und ihre Reaktionsfähigkeit auf Ernährungsumstellungen unterstreicht. Mehrere Tierstudien unterstützen diese Hypothese und zeigen, dass eine hyperkalorische Ernährung, selbst über wenige Tage, zu einer Erhöhung des sympathischen Outputs und des Blutdrucks führen kann^{10–12}.

Da die sympathische Aktivität eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der orthostatischen Toleranz spielt²⁹ und die Ernährung den sympathischen Output beeinflussen kann, liegt die Vermutung nahe, dass Ernährungsumstellungen die orthostatische Toleranz beeinflussen könnten. Tatsächlich wurde nachgewiesen, dass eine hypokalorische Diät die orthostatische Toleranz reduziert⁶¹, was die Hypothese stärkt, dass eine hyperkalorische Intervention möglicherweise den gegenteiligen Effekt haben könnte. Unsere Kenntnis nach wurde diese Hypothese jedoch bisher nicht empirisch überprüft. Die vorliegende Studie schließt diese Forschungslücke und demonstriert unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen und mit ausreichender statistischer Power, dass eine kurzfristige Erhöhung der Kalorienzufuhr unwahrscheinlich zu einer Verbesserung der orthostatischen Toleranz bei gesunden Personen führt.

Diese Schlussfolgerung bedarf jedoch einer differenzierten Betrachtung unter Berücksichtigung bestimmter Limitationen der Studie. Insbesondere wurde die Studie an gesunden Probanden durchgeführt, und es bleibt offen, ob Personen mit bekannter orthostatischer Intoleranz anders reagiert hätten. Zudem könnten die Dauer und das Ausmaß

des kalorischen Surplus in unserer Studie möglicherweise nicht ausreichend gewesen sein, um signifikante Effekte zu erzielen.

Abschließend sei angemerkt, dass Laborbedingungen nicht vollumfänglich die Komplexität des täglichen Lebens abbilden können. Daher lässt sich nicht gänzlich ausschließen, dass eine hyperkalorische Diät unter anderen Umständen wirksam sein könnte, obwohl dieselbe Methodik bereits erfolgreich zur Untersuchung anderer Interventionen herangezogen wurde⁶⁹.

4.4 Konklusion und Ausblick

Unsere Studie bildet einen wichtigen Ausgangspunkt für die Untersuchung der Einflüsse der Ernährung auf die orthostatische Toleranz. Zukünftige Forschungen sollten dieses klinisch relevante Thema weiter erkunden. Es wäre insbesondere aufschlussreich, längerfristige oder intensivere Ernährungsinterventionen zu testen. Tierexperimente haben gezeigt, dass eine hyperkalorische Diät mit hohem Fett- oder Kohlenhydratanteil eine sympathische Hyperaktivität induzieren kann⁷⁶. Doch bleibt offen, wie Diäten mit unterschiedlicher Makronährstoffzusammensetzung die orthostatische Toleranz beeinflussen. Es erscheint ebenfalls vielversprechend, die Auswirkungen solcher Diäten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu erforschen, besonders bei Personen mit orthostatischer Intoleranz. Diese Aspekte erfordern eine vertiefte wissenschaftliche Auseinandersetzung, um potenzielle therapeutische Ansätze für die Behandlung orthostatischer Intoleranzen zu entwickeln.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Brewster LM, Van Den Born B-J, Van Montfrans GA. Lifetime prevalence and correlates of syncope in five ancestry groups. The HELIUS study. *IJC Heart & Vasculture* 2022; **43**: 101143.
- 2 Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, *et al.* Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004; **14**: i9–17.
- 3 Shigeyasu Y, Okada A, Fujii C, *et al.* Quality of life and physical/psychosocial factors in children and adolescents with orthostatic intolerance. *BioPsychoSocial Med* 2023; **17**: 23.
- 4 Sheldon R, Raj SR, Rose MS, *et al.* Fludrocortisone for the Prevention of Vasovagal Syncope. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; **68**: 1–9.
- 5 Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology* 2014; **83**: 1170–7.
- 6 Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Disease Models & Mechanisms* 2017; **10**: 679–89.
- 7 Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, *et al.* Vagal and Sympathetic Mechanisms in Patients With Orthostatic Vasovagal Syncope. *Circulation* 1997; **96**: 2509–13.
- 8 Molinas AJR, Desmoulins LD, Davis RK, *et al.* High-Fat Diet Modulates the Excitability of Neurons within the Brain-Liver Pathway. *Cells* 2023; **12**: 1194.
- 9 Barnes MJ, Lapanowski K, Conley A, Rafols JA, Jen KL-C, Dunbar JC. High fat feeding is associated with increased blood pressure, sympathetic nerve activity and hypothalamic mu opioid receptors. *Brain Research Bulletin* 2003; **61**: 511–9.
- 10 Muntzel MS, Al-Naimi OAS, Barclay A, Ajasin D. Cafeteria Diet Increases Fat Mass and Chronically Elevates Lumbar Sympathetic Nerve Activity in Rats. *Hypertension* 2012; **60**: 1498–502.
- 11 Prior LJ, Eikelis N, Armitage JA, *et al.* Exposure to a High-Fat Diet Alters Leptin Sensitivity and Elevates Renal Sympathetic Nerve Activity and Arterial Pressure in Rabbits. *Hypertension* 2010; **55**: 862–8.
- 12 Iwashita S, Tanida M, Terui N, *et al.* Direct measurement of renal sympathetic nervous activity in high-fat diet-related hypertensive rats. *Life Sciences* 2002; **71**: 537–46.
- 13 Grassi G, Biffi A, Seravalle G, *et al.* Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State: Meta-Analysis of Published Studies. *Hypertension* 2019; **74**: 349–58.
- 14 Brown CM, Hainsworth R. Assessment of capillary fluid shifts during orthostatic stress in normal subjects and subjects with orthostatic intolerance. *Clinical Autonomic Research* 1999; **9**: 69–73.
- 15 Harms MPM, Wesseling KH, Pott F, *et al.* Continuous stroke volume monitoring by modelling flow from non-invasive measurement of arterial pressure in humans under orthostatic stress. *Clinical Science* 1999; **97**: 291–301.

- 16 Ghitani N, Chesler AT. The anatomy of the baroreceptor reflex. *Cell Reports* 2019; **29**: 2121–2.
- 17 Urroz Lopez M, Mitchell JR, Sheldon RS, Tyberg JV. Effector mechanisms in the baroreceptor control of blood pressure. *Advances in Physiology Education* 2022; **46**: 282–5.
- 18 Tsai C, Poon Y, Chan JYH, Chan SHH. Baroreflex functionality in the eye of diffusion tensor imaging. *The Journal of Physiology* 2019; **597**: 41–55.
- 19 Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J-A. Baroreflex Dysfunction. *N Engl J Med* 2020; **382**: 163–78.
- 20 Samniah N. Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. *Europace* 2004; **6**: 48–54.
- 21 Ogoh S, Volianitis S, Raven PB, Secher NH. Carotid baroreflex function ceases during vasovagal syncope. *Clinical Autonomic Research* 2004; **14**: 30–3.
- 22 Furlan R, Heusser K, Minonzio M, *et al.* Cardiac and Vascular Sympathetic Baroreflex Control during Orthostatic Pre-Syncope. *JCM* 2019; **8**: 1434.
- 23 Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *Journal of the American College of Cardiology* 1983; **1**: 90–102.
- 24 Scherrer U, Vissing S, Morgan BJ, Hanson P, Victor RG. Vasovagal Syncope after Infusion of a Vasodilator in a Heart-Transplant Recipient. *N Engl J Med* 1990; **322**: 602–4.
- 25 Morita H, Vatner SF. Effects of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs. *Circ Res* 1985; **57**: 788–93.
- 26 Sheldon R, Connolly S, Rose S, *et al.* Prevention of Syncope Trial (POST): A Randomized, Placebo-Controlled Study of Metoprolol in the Prevention of Vasovagal Syncope. *Circulation* 2006; **113**: 1164–70.
- 27 Mosqueda-Garcia R, Fernandez-Violante R, Tank J, Snell M, Cunningham G, Furlan R. Yohimbine in neurally mediated syncope. Pathophysiological implications. *J Clin Invest* 1998; **102**: 1824–30.
- 28 Schroeder C, Birkenfeld AL, Mayer AF, *et al.* Norepinephrine Transporter Inhibition Prevents Tilt-Induced Pre-Syncope. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **48**: 516–22.
- 29 Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, *et al.* Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest* 1997; **99**: 2736–44.
- 30 Brignole M, Moya A, De Lange FJ, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* 2018; **39**: 1883–948.
- 31 El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996; **75**: 134–40.
- 32 Claydon VE, Schroeder C, Norcliffe LJ, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking improves orthostatic tolerance in patients with posturally related syncope. *Clin Sci (Lond)* 2006; **110**: 343–52.

- 33 Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, *et al.* Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *The American Journal of Medicine* 2002; **112**: 355–60.
- 34 Van Dijk N, Quartieri F, Blanc J-J, *et al.* Effectiveness of Physical Counterpressure Maneuvers in Preventing Vasovagal Syncope. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **48**: 1652–7.
- 35 Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, *et al.* Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; **37**: 554–9.
- 36 Brignole M, Menozzi C, Moya A, *et al.* Pacemaker Therapy in Patients With Neurally Mediated Syncope and Documented Asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): A Randomized Trial. *Circulation* 2012; **125**: 2566–71.
- 37 Sud S, Massel D, Klein GJ, *et al.* The Expectation Effect and Cardiac Pacing for Refractory Vasovagal Syncope. *The American Journal of Medicine* 2007; **120**: 54–62.
- 38 Jenkins ZM, Castle DJ, Eikelis N, Phillipou A, Lambert GW, Lambert EA. Autonomic nervous system function in women with anorexia nervosa. *Clin Auton Res* 2022; **32**: 29–42.
- 39 Sachs KV, Harnke B, Mehler PS, Krantz MJ. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *Intl J Eating Disorders* 2016; **49**: 238–48.
- 40 Takimoto Y, Yoshiuchi K, Ishizawa T, Yamamoto Y, Akabayashi A. Autonomic dysfunction responses to head-up tilt in anorexia nervosa. *Clin Auton Res* 2014; **24**: 175–81.
- 41 Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, *et al.* Neural mechanisms in human obesity-related hypertension: *Journal of Hypertension* 1999; **17**: 1125–33.
- 42 Luiz Luz Leiria T, Barcellos SR, Moraes MA, Lima GGD, Kus T, Barbisan JN. Low Body Mass Index Is Associated with a Positive Response during a Head-Up Tilt Test. *Pacing Clinical Electrophysis* 2013; **36**: 37–41.
- 43 Smoljo T, Stanić I, Sila S, *et al.* The Relationship between Autonomic Regulation of Cardiovascular Function and Body Composition. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* 2020; **29**: 188–97.
- 44 Billakanty SR, Kligman MD, Kanjwal YM, *et al.* New-Onset Orthostatic Intolerance Following Bariatric Surgery. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2008; **31**: 884–8.
- 45 Cumming B, Frampton C, Jardine D. Vasovagal syncope triggered by recent moderate weight loss? *N Z Med J* 2022; **135**: 10–8.
- 46 ÜLGER, Zülal, GÜRSES, Dolunay, ÖZYUREK, A. Ruhi, ARIKAN, Çiğdem, LEVENT, Ertürk, AYDOĞDU, Sema. Follow-up of cardiac abnormalities in female adolescents with anorexia nervosa after refeeding. *Acta Cardiologica* 2006; : 43–9.
- 47 Kocyigit SE, Ates Bulut E, Aydin AE, Isik AT. Improvement of nutritional status enhances cognitive and physical functions in older adults with orthostatic hypotension. *Nutrition* 2021; **90**: 111261.
- 48 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, *et al.* Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med* 1996; **334**: 292–5.

- 49 Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions Between Leptin and the Human Sympathetic Nervous System. *Hypertension* 2003; **41**: 1072–9.
- 50 Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res* 2015; **116**: 991–1006.
- 51 Nakamura T, Suzuki M, Okada A, *et al.* Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease: Leptin and Blood Pressure in PD. *Mov Disord* 2016; **31**: 1417–21.
- 52 Ward KR, Bardgett JF, Wolfgang L, Stocker SD. Sympathetic Response to Insulin Is Mediated by Melanocortin 3/4 Receptors in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Hypertension* 2011; **57**: 435–41.
- 53 McMillan NJ, Jacob DW, Shariffi B, *et al.* Effect of acute intranasal insulin administration on muscle sympathetic nerve activity in healthy young adults. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2024; **327**: H298–306.
- 54 Gudbjörnsdottir S, Anderson EA, Elam M, Sellgren J, Mark AL. Insulin causes vasoconstriction and increases arterial pressure in obese, insulin-resistant hypertensive humans: *Journal of Hypertension* 1993; **11**: S430.
- 55 Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating Ghrelin Levels Are Decreased in Human Obesity. *Diabetes* 2001; **50**: 707–9.
- 56 Lambert E, Lambert G, Ika-Sari C, *et al.* Ghrelin Modulates Sympathetic Nervous System Activity and Stress Response in Lean and Overweight Men. *Hypertension* 2011; **58**: 43–50.
- 57 Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, Nakagawa E, Oya H, Kangawa K. Vasodilatory Effect of Ghrelin, an Endogenous Peptide From the Stomach: *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2002; **39**: 779–83.
- 58 Zigman JM, Jones JE, Lee CE, Saper CB, Elmquist JK. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol* 2006; **494**: 528–48.
- 59 Kaufman LN, Peterson MM, Smith SM. Hypertension and sympathetic hyperactivity induced in rats by high-fat or glucose diets. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1991; **260**: E95–100.
- 60 Gentile CL, Orr JS, Davy BM, Davy KP. Modest weight gain is associated with sympathetic neural activation in nonobese humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2007; **292**: R1834–8.
- 61 Florian JP, Baisch FJ, Heer M, Pawelczyk JA. Caloric Restriction Decreases Orthostatic Tolerance Independently from 6° Head-Down Bedrest. *PLoS One* 2015; **10**. DOI:10.1371/journal.pone.0118812.
- 62 Kirkham AA, Beka V, Prado CM. The effect of caloric restriction on blood pressure and cardiovascular function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition* 2021; **40**: 728–39.
- 63 Barbic F, Heusser K, Minonzio M, *et al.* Effects of Prolonged Head-Down Bed Rest on Cardiac and Vascular Baroreceptor Modulation and Orthostatic Tolerance in Healthy Individuals. *Front Physiol* 2019; **10**: 1061.

- 64 Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, *et al.* Provocation of Hypotension During Head-Up Tilt Testing in Subjects With No History of Syncope or Presyncope. *Circulation* 1995; **92**: 54–8.
- 65 el-Bedawi KM, Hainsworth R. Combined head-up tilt and lower body suction: a test of orthostatic tolerance. *Clin Auton Res* 1994; **4**: 41–7.
- 66 Delépine S téphane, Prunier F, Lefthériotis G, *et al.* Comparison between isoproterenol and nitroglycerin sensitized head-upright tilt in patients with unexplained syncope and negative or positive passive head-up tilt response. *The American Journal of Cardiology* 2002; **90**: 488–91.
- 67 Kurbaan AS, Franzén A-C, Bowker TJ, *et al.* Usefulness of tilt test–induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. *The American Journal of Cardiology* 1999; **84**: 665–70.
- 68 Lelorier P, Klein GJ, Krahn A, Yee R, Skanes A, Shoemaker JK. Combined Head-Up Tilt and Lower Body Negative Pressure as an Experimental Model of Orthostatic Syncope. *Cardiovasc electrophysiol* 2003; **14**: 920–4.
- 69 Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, *et al.* Water Drinking Acutely Improves Orthostatic Tolerance in Healthy Subjects. *Circulation* 2002; **106**: 2806–11.
- 70 Hoenemann J-N, Moestl S, Van Herwaarden AE, *et al.* Effects of daily artificial gravity training on orthostatic tolerance following 60-day strict head-down tilt bedrest. *Clin Auton Res* 2023; **33**: 401–10.
- 71 Teixeira AL, Gangat A, Millar PJ. A single high-fat Western meal modulates vascular responsiveness to sympathetic activation at rest and during exercise in humans: a randomized controlled trial. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2023; **325**: H529–38.
- 72 Nakamura C, Ishii A, Matsuo T, *et al.* Neural effects of acute stress on appetite: A magnetoencephalography study. *PLoS ONE* 2020; **15**: e0228039.
- 73 Bray G. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observations and clinical implications. *Int J Obes* 2000; **24**: S8–17.
- 74 Chung TJ, Deajon-Jackson J, Bini J, *et al.* 1541-P: Sympathetic Nervous System Activity in Response to Food Ingestion Is Impacted by Obesity. *Diabetes* 2023; **72**: 1541-P.
- 75 Polito R, Valenzano A, Monda V, *et al.* Heart Rate Variability and Sympathetic Activity Is Modulated by Very Low-Calorie Ketogenic Diet. *IJERPH* 2022; **19**: 2253.
- 76 Melo BF, Sacramento JF, Ribeiro MJ, *et al.* Evaluating the Impact of Different Hypercaloric Diets on Weight Gain, Insulin Resistance, Glucose Intolerance, and its Comorbidities in Rats. *Nutrients* 2019; **11**: 1197.

6. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden ursprünglich in der folgenden Publikation veröffentlicht:

R. De Gioannis, A. C. Ewald, D. A. Gerlach, K. Heusser, F. Hoffmann, P. Frings-Meuthen, M. Heer, J. Tank und J. Jordan. *R. De Gioannis und A. C. Ewald haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen. Effects of short-term hypercaloric nutrition on orthostatic tolerance in healthy individuals: a randomized controlled crossover study [online vorab veröffentlicht, 2022, 5. Oktober]. Clin Auton Res. 2022; 32: 423–430. doi:10.1007/s10286-022-00900-2