

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin

III. Medizinische Klinik und Poliklinik

## **Auswirkungen eines endoskopischen Devices (Endosphere®) zur Gewichtsreduktion auf den GLP-1 Spiegel, Gewichtsverlauf und Laborparameter bei adipösen Probanden**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jennifer Pezold

aus Berlin

Hamburg, 2014

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.06.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. J. Aberle**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. S. Lüth**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Professor Dr. C. Bamberger**

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1 Definition, Einteilung und Epidemiologie der Adipositas .....	9
1.1.1 Body-mass Index .....	9
1.1.2 Fettverteilung, Taille-Hüft-Relation (WHR) und Taillenumfang .....	10
1.2 Prävalenz der Adipositas .....	11
1.3 Ätiologie der Adipositas .....	12
1.3.1 Genetische Ursachen .....	13
1.3.1.1 Monogenetische Syndrome .....	13
1.3.1.2 Familiäre Disposition .....	14
1.4 Überernährung und moderner Lebensstil .....	15
1.5 Essstörungen .....	16
1.5.1 Binge-Eating Störung .....	16
1.5.2 Night Eating Syndrom .....	17
1.6 Neurotransmitter zur Regulation von Hunger und Sättigung .....	18
1.6.1 Leptin .....	18
1.6.2 Melanocortin-4-Rezeptor .....	19
1.6.3 Cholezystokinin .....	22
1.6.4 GLP-1 .....	22
1.6.5 Ghrelin .....	23
1.7 Endokrine Ursachen der Adipositas .....	24
1.7.1 Hypothyreose .....	24
1.7.2 Cushing-Syndrom .....	24
1.7.3 Polyzystisches Ovarialsyndrom .....	25
1.8 Medikamente .....	26
1.8.1 Antipsychotika und Antidepressiva .....	26
1.8.2 Insulin und Sulfonylharnstoffe .....	27
1.8.3 Kortisol .....	27
1.8.4 $\beta$ -Blocker .....	27

<b>1.9</b>	<b>Assoziierte Krankheiten</b>	28
1.9.1	Diabetes mellitus	28
1.9.2	Arterielle Hypertonie	28
1.9.3	Metabolisches Syndrom	29
1.9.4	Gastrointestinale Erkrankungen	31
1.9.5	Respiratorische Erkrankungen	31
1.9.6	Erkrankungen des Bewegungsapparates	33
<b>1.10</b>	<b>Adipositas und Krebs</b>	33
<b>1.11</b>	<b>Therapie</b>	35
1.11.1	<b>Ernährungstherapie</b>	36
1.11.1.1	Fettarme und kohlenhydratreiche Kost	36
1.11.1.2	Kohlenhydratarme und fettreiche Kost	36
1.11.1.3	Proteinreiche, fett- und kohlenhydratarme Kost	36
1.11.1.4	Extrem niedrigkalorische Diäten	37
1.11.1.5	Totales Fasten/ Nulldiät	37
1.11.2	<b>Bewegungstherapie</b>	38
1.11.3	<b>Verhaltenstherapie und Lifestyle-Änderung</b>	39
1.11.4	<b>Medikamentöse Therapien</b>	40
1.11.4.1	Sibutramin (Reductil®)	40
1.11.4.2	Orlistat (Xenical®)	41
1.11.4.3	Exenatide (Byetta®)	41
1.11.4.4	Liraglutide (Victoza®)	41
1.11.5	<b>Operative Therapie</b>	42
1.11.5.1	Magenbypass (Roux-en-Y)	44
1.11.5.2	Biliopankreatische Diversion	45
1.11.5.3	Magenschlauch („sleeve-resection“)	45
1.11.5.4	Magenband („adjustable gastric banding“)	45
1.11.6	<b>Endoskopische Verfahren</b>	46
1.11.6.1	Magenballon	46
1.11.6.2	Endobarrier	47
1.11.6.3	SatiSphere™	49
1.11.6.4	Transorale Gastroplastik	50
<b>1.12</b>	<b>Zielstellung und Hypothese der vorgelegten wissenschaftlichen Arbeit</b>	51

<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>52</b>
2.1	SatiSphere™-Studie.....	52
2.1.1	Zielstellung der SatiSphere™ Studie .....	52
2.1.2	Hypothese und Zielkriterien der Studie.....	53
2.2	Probandenkollektiv .....	54
2.2.1	Einschlusskriterien .....	54
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	54
2.2.3	Rekrutierung der Probanden.....	55
2.2.4	Probandenübersicht .....	56
2.3	Methode .....	56
2.3.1	Ablauf der Untersuchung .....	56
2.3.1.1	Versuchstag ohne SatiSphere® Implantat .....	56
2.3.1.2	Mixed-Meal Toleranz Test.....	57
2.3.1.3	Testmahlzeit .....	57
2.3.2	GLP-1 Bestimmung.....	58
2.3.3	Statistische Methoden .....	59
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>60</b>
3.1	Anzahl, Alter und Geschlecht der Probanden .....	60
3.2	Beschreibung der unerwünschten Ereignisse .....	60
3.3	Veränderung des Gewichts .....	61
3.4	Veränderung des BMI.....	62
3.5	Veränderungen im GLP-1- Spiegel während des Mixed-Meal Toleranz Tests .....	64
3.5.1	GLP-1- Spiegel ohne Endosphere Implantat.....	64
3.5.2	GLP-1- Spiegel mit Endosphere Implantat .....	65
3.5.3	Vergleich der GLP-1- Spiegel an beiden Versuchstagen.....	67
3.6	Veränderungen im Glucose- Spiegel während des Mixed-Meal Toleranz Tests .....	68
3.6.1	Glucose- Spiegel ohne Endosphere Implantat.....	68
3.6.2	Glucose- Spiegel mit Endosphere Implantat .....	70
3.6.3	Vergleich der Glucose-Spiegel an beiden Versuchstagen.....	71
3.7	Veränderungen im Insulin- Spiegel während des Mixed-Meal Toleranz Tests .....	73
3.7.1	Insulin- Spiegel ohne Endosphere Implantat.....	73
3.7.2	Insulin- Spiegel mit Endosphere Implantat .....	74

3.7.3	Vergleich der Insulin- Spiegel an beiden Versuchstagen.....	75
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>78</b>
4.1	Methodendiskussion .....	79
4.2	Gewichtsreduktion und Auswirkungen auf den BMI .....	79
4.3	Auswirkungen des Endosphere Implantates auf den GLP-1 Spiegel .....	81
4.4	Auswirkungen des Endosphere Implantates auf den Insulin- und Glucosespiegel .....	83
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>99</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>100</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>101</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>102</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>103</b>

# Abkürzungsverzeichnis

---

$\alpha$ -MSH	alpha-Melanocyte-stimulating hormone
Abb.	Abbildung
AGRP	Agouti-related protein
ALMS 1 Gen	Gen, welches bei Mutation zum Alström-Syndrom führt
BMI	Body-mass Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CART	cocaine- and amphetamine-related transcript
CCK	Cholecystokinin
DAG	Deutsche Gesellschaft für Adipositas
DPP4	Dipeptidylpeptidase 4
Dtsch Ärztebl.	Deutsches Ärzteblatt
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Tetrajodthyronin
GEMCAS	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project
GH	Growth-Hormon
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1	Glukagon-like peptide 1
GTP	Guanosintriphosphat
HDL	High-density Lipoprotein
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASO	International Association for the Study of Obesity
IDF	International Diabetes Federation
IGF-1	Insulin-like growth factor 1

IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
JAK	Januskinase
KORA-S4	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MC4-R	Melanocortin-4-Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NPY	Neuropeptid Y
NSAID	non-steroidal anti inflammatory drugs
OHS	Obesitas Hypoventilations-Syndrom
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PET	Polyethylenterephthalat
POMC	Proopiomelanocortin
RIA	Radioimmunoassay
Sig.	Signifikanz
SOCS-3	Suppressor of cytokine signaling 3
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon/ Thyreotropin
UKDPS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
Vgl.	Vergleich
WHO	World Health Organization
WHR	waist-to-hip-ratio (Taille-Hüft-Verhältnis)

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Definition, Einteilung und Epidemiologie der Adipositas

Übergewicht, ab einem bestimmten Grad auch Fettsucht (lat. Adipositas) oder Fettleibigkeit genannt, ist eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts, die zur Erhöhung des Körpergewichts führt.

Adipositas ist eine häufige Erkrankung der westlichen Zivilisation mit stark steigender Prävalenz. Schätzungen der WHO zufolge werden im Jahr 2015 ca. 700 Millionen Menschen weltweit an krankhaftem Übergewicht leiden (WHO, 2006).

### 1.1.1 Body-mass Index

Der Grad der Adipositas wird gemäß WHO mithilfe des Body-Mass Index (BMI) bestimmt. Der BMI ist definiert als das Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße und kann anhand folgender Formel bestimmt werden.

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m}^2}$$

Die WHO gibt folgende Gradeinteilung vor (World Health Organization 2004):

Normalgewicht:  $BMI \geq 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$

Präadipositas:  $BMI \geq 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$

Adipositas Grad I:  $BMI \geq 30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$

Adipositas Grad II:  $BMI \geq 35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$

Adipositas Grad III:  $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$

Der BMI bietet jedoch keine Aussage über die Art der Fettverteilung, denn diese geht in die Berechnung nicht mit ein. Doch gerade die Fettverteilung spielt eine wesentliche Rolle als Prädiktor für Gesundheitsrisiken wie Hypertonus und

Glucoseintoleranz (Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report , 1998) Auch der Anteil des Körperfetts geht nicht in die Berechnung des BMI ein. Folglich besteht die Gefahr, dass sehr muskulöse Menschen fälschlicherweise als fettleibig klassifiziert werden, wenn der BMI als alleiniges Hilfsmittel zur Beurteilung herangezogen wird (National task force, 2000).

### **1.1.2 Fettverteilung, Taille-Hüft-Relation (WHR) und Taillenumfang**

Die Klassifizierung der Fettverteilung erfolgt in den abdominal/android/viszeralen sowie den femoro-gluteal/gynoiden Typen (Vague, 1947). Während beim abdominalen Typ das Körperfett im Abdomen lokalisiert ist, ist es beim peripheren Verteilungsmuster um Hüften und Oberschenkel lokalisiert.

Außerdem steht zur Bestimmung des Ausmaßes der Adipositas die Messung des Taillenumfangs im Verhältnis zum Hüftumfang (waist-to-hip-ratio=WHR) zur Verfügung. Dabei liegen die Grenzwerte für Frauen bei  $WHR < 0,85$  und bei Männern  $< 1$  (Wirth, Adipositas-Fibel, 2002). Werden diese Quotienten überschritten, spricht man von einer abdominalen/androiden Adipositas. Bei darunterliegenden Quotienten in der WHR spricht man von einer peripheren/gynoiden Adipositas. Im Bezug auf den systolischen Blutdruck, Diabetes mellitus, Gesamt- und HDL-Cholesterin ist der WHR aussagekräftiger als der BMI (Yusuf & Anand, 2011). Zusätzlich zeigten O'Donnell et al. (2010) eine höhere Assoziation zwischen nicht tödlichem Herzinfarkt und nicht tödlichem ischämischen Schlaganfall zur abdominalen Fettverteilung als zum BMI.

Da der Taillenumfang mit dem Körpergewicht erheblich und mit der Körperlänge nur schwach korreliert, sollte er zur Risikoeinschätzung für Folgeerkrankungen bei Adipositas zusätzlich zum BMI bestimmt werden (Lean, Han, & Morrison, 1995).

## 1.2 Prävalenz der Adipositas

Der Anstieg der Adipositas ist weltweit zu verzeichnen. Doch nicht nur in den Industrieländern ist ein Anstieg zu verzeichnen. Auch in den Entwicklungsländern wie beispielsweise in Afrika (Uganda) nimmt die Zahl der Übergewichtigen zu. In den Entwicklungsländern koexistieren dabei meist Unterernährung und Übergewicht sowie Adipositas innerhalb eines Landes (Calle & Thun, 2004).

Einer Studie zufolge, die vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz zwischen 2005 und 2007 in Deutschland durchgeführt wurde und die 13207 Menschen einschloss, sind 45,5% der Männer und 29,5% der Frauen übergewichtig (Max Rubner-Institut, 2008). Adipös sind demnach 20,5% der Männer und 21,1% der Frauen (IASO). Das German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS) führte im Herbst 2005 eine Umfrage in 1511 Hausarztpraxen durch, in der 35 869 Patienten beteiligt waren. Hierbei kam man zu dem Ergebnis, dass 36,4% der Patienten übergewichtig und 23,9% adipös waren (Hauner, et al., 2008). Die Abbildung 1 zeigt die Prävalenz der Adipositas unterteilt in Geschlecht und Altersgruppen.

**Prävalenz von Übergewicht/Adipositas, mäßig beziehungsweise deutlich erhöhtem Taillenumfang und Typ-2-Diabetes in der hausärztlichen Versorgung (Oktober 2005)**

	Übergewicht			Adipositas			mäßig erhöhter TU			deutlich erhöhter TU			Typ-2-Diabetes		
	n	%	95%-KI	n	%	95%-KI	n	%	95%-KI	n	%	95%-KI	n	%	95%-KI
<b>18–34 Jahre</b>															
Männer	589	31,2	29,1–33,3	248	13,1	11,6–14,7	263	14,0	12,5–15,6	241	12,8	11,3–14,4	9	0,5	0,2–1,0
Frauen	654	18,0	16,8–19,3	463	12,8	11,7–13,9	513	14,2	13,1–15,4	694	19,2	18,0–20,6	11	0,3	0,2–0,6
<b>35–44 Jahre</b>															
Männer	974	42,9	40,9–45,0	498	21,9	20,3–23,7	526	23,3	21,5–25,1	582	25,7	23,9–27,6	88	4,1	3,3–5,0
Frauen	1 068	24,5	23,2–25,8	727	16,7	15,6–17,8	875	20,1	18,9–21,3	1 215	27,9	26,6–29,3	82	2,0	1,6–2,4
<b>45–54 Jahre</b>															
Männer	1 342	45,2	43,4–47,0	822	27,7	26,1–29,3	846	28,6	27,0–30,3	1 081	36,6	34,8–38,3	351	12,5	11,3–13,8
Frauen	1 493	30,6	29,3–31,9	1 196	24,5	23,3–25,7	1 063	21,8	20,7–23,0	1 970	40,5	39,1–41,8	289	6,2	5,5–6,9
<b>55–64 Jahre</b>															
Männer	1 488	50,3	48,5–52,1	846	28,6	27,0–30,3	836	28,4	26,7–30,0	1 306	44,3	42,5–46,1	679	24,1	22,6–25,8
Frauen	1 422	36,0	34,5–37,5	1 199	30,3	28,9–31,8	906	23,0	21,6–24,3	2 076	52,6	51,0–54,2	522	13,8	12,8–15,0
<b>65–74 Jahre</b>															
Männer	1 363	51,6	49,6–53,5	762	30,0	28,2–31,8	798	30,2	28,4–32,0	1 314	49,7	47,8–51,6	741	29,3	27,5–31,1
Frauen	1 287	40,3	38,6–42,0	1 062	33,2	31,6–34,9	690	21,7	20,2–23,1	2 015	63,2	61,5–64,9	723	23,7	22,2–25,2
<b>75–84 Jahre</b>															
Männer	561	51,8	48,7–54,8	215	19,8	17,5–22,3	330	30,5	27,8–33,4	487	45,1	42,1–48,1	305	29,4	26,6–32,3
Frauen	688	41,7	39,3–44,1	425	25,8	23,7–27,9	384	23,4	21,4–25,5	982	59,8	57,4–62,2	434	27,4	25,2–29,6
<b>&gt; 84 Jahre</b>															
Männer	38	42,7	32,3–53,6	14	15,7	8,9–25,0	28	32,6	22,8–43,5	31	36,0	26,0–47,1	24	28,6	19,2–39,5
Frauen	70	37,2	30,3–44,6	25	13,3	8,8–19,0	57	30,2	23,7–37,2	86	45,5	38,3–52,9	59	31,7	25,1–38,9
<b>Gesamt</b>															
Männer	6 355	45,7	44,9–46,5	3 419	24,7	24,0–25,4	3 627	26,2	25,4–26,9	5 042	36,4	35,6–37,2	2 197	16,6	16,0–17,3
Frauen	6 682	30,6	30,0–31,2	5 097	23,3	22,8–23,9	4 488	20,6	20,1–21,1	9 038	41,5	40,8–42,1	2 120	10,1	9,7–10,5

Abbildung 1 - Prävalenz von Übergewicht/ Adipositas

Quelle: Dtsch Ärztebl 2008, Heft 48

### 1.3 Ätiologie der Adipositas

Um die Ätiologie der Adipositas einzuteilen, wurde eine Klassifikation in endogene und exogene Ursachen vorgenommen. Bekannt ist die Einteilung von Bray (1992).

1. Genetik
  - a. Monogenetische Syndrome
  - b. Polygenetische Syndrome
2. Neuroendokrine Adipositas
  - Hypothyreose
  - Morbus Cushing
  - Hypothalamischer Regelkomplex

- Polycystisches Ovarialsyndrom (Stein-Leventhal- Syndrom)
  - Wachstumshormonmangel
  - Insulinom und Hyperinsulinämie
3. Iatrogene Adipositas
    - Pharmaka
    - Hypothalamische Operationen
  4. Überernährung
  5. Inaktivität

### **1.3.1 Genetische Ursachen**

#### 1.3.1.1 Monogenetische Syndrome

Es gibt verschiedene, seltene genetische Syndrome, die mit Adipositas assoziiert sind (vgl. Tabelle 1). Dazu gehören

- Prader-Labhardt-Willi-Syndrom
- Bardet-Biedl-Syndrom (Fan et al. 2004)
- Ahlström-Hallgren-Syndrom
- Ahlström-Olson-Syndrom
- Cohen-Syndrom
- Leptin-Rezeptor-Defekt, Leptinmangel (<30 veröffentlichte Fälle)
- Melanocortin-4-Rezeptor-Defekt (50 : 100.000)

Tabelle 1- mit Adipositas assoziierte genetische Syndrome

	Prader-Labhardt-Willi-Syndrom	Bardet-Biedl-Syndrom	Ahlström-Hallgren-Syndrom	Ahlström-Olson-Syndrom	Cohen-Syndrom
Vererbung	Fehler im Imprinting-Mechanismus am Chromosom 15	Autosomal-rezessiv (z.T. triallelische Vererbung)	Autosomal-rezessiv, Mutationen im Gen ALMS1 im Chromosom 2p31	Autosomal-rezessiv	Autosomal-rezessiv
Prävalenz	1 : 10.000	1 : 160.000 bis 1 : 15.000	Weltweit ca. 500 diagnostiziert	Nicht bekannt	100 Fälle bekannt
Adipositas	Generalisiert, mäßig bis extrem Beginn als Kleinkind	Generalisiert, Beginn als Kleinkind	Abdominale Adipositas, Beginn als Kleinkind	Abdominale Adipositas, Beginn als Kleinkind	Abdominal oder femorale Adipositas

Alle genannten Syndrome haben als gemeinsames Merkmal die Hyperphagie. Beim Bardet-Biedl-Syndrom fanden Wissenschaftler an der Universität von Ohio heraus, dass eine Leptin-Resistenz für die, bei diesem Syndrom vorhandene, Adipositas verantwortlich ist (Guo & Rahmouni, 2011). Durch diese Resistenz wird das Hormon Proopiomelanocortin nicht ausreichend exprimiert und die appetitzügelnde Wirkung setzt nicht ein.

### 1.3.1.2 Familiäre Disposition

Dass die Höhe des Körpergewichts eine hohe genetische Komponente aufweist, wird von diversen formalgenetischen Studien belegt. Diese Studien, die an Zwillingen durchgeführt wurden, zeigen, dass 50-80% der Varianz des BMI durch genetische Faktoren zu erklären sind. Zusammen aufgewachsene Zwillinge sowie getrennt aufgewachsene Zwillinge zeigen eine hohe Intrapaar-Korrelation bezüglich ihres BMI (Wirth, Adipositas, 2008). So zeigten Hainer et al. (2000) in einer Studie in der sie 14 weibliche adipöse Zwillingspaare beobachteten, dass diese nach 40-tägiger Diät ebenfalls eine hohe Intrapaar-Korrelation bezüglich ihrer Gewichtsabnahme, des Verlusts an Körperfett und

der Veränderung der Harnsäurekonzentration aufwiesen, wobei Blutdruck, Triglycerid- und Cholesterinwerte keine Korrelation aufwiesen. Dass die gemeinsam erlebte Umwelt einen geringen Einfluss auf das Körpergewicht hat, weisen auch Adoptionsstudien nach. Bei diesen Studien konnte kein Zusammenhang von Adoptivkindern zu ihren Adoptiveltern bezüglich des BMI gefunden werden. Jedoch wiesen diese Adoptivkinder eine größere Ähnlichkeit bezüglich des BMI und anderen Merkmalen zu ihren biologischen Eltern auf (Stunkard, et al., 1986). Somit haben Kinder von adipösen Eltern ein höheres Risiko selbst adipös zu werden als Kinder normalgewichtiger Eltern.

Auch wenn die Genetik das Vorkommen von übergewichtigen Kindern adipöser Eltern teilweise erklärt, so spielen Umweltfaktoren dennoch eine Rolle. Bereits im Uterus wird das Ungeborene mit der Umwelt konfrontiert, denn der Fetus interagiert mit der Mutter und ihr Stoffwechsel hat bereits hier einen Einfluss auf das Ungeborene (Barker & Clark, 1997). Tritt während des ersten und zweiten Trimenon eine Unterversorgung mit Nährstoffen des Fetus auf, so besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit im Alter von 19 Jahren an Adipositas zu leiden, während das dritte Trimenon für das spätere Auftreten von Adipositas keine Rolle zu spielen scheint. Dies zeigte eine Studie, die niederländische schwangere Frauen während des 2. Weltkrieges und deren später geborene Kinder beobachtete (Ravelli, Stein, & Susser, 1976).

## **1.4 Überernährung und moderner Lebensstil**

In den letzten drei Jahrzehnten hat sich die körperliche Aktivität mehr und mehr verringert. Vor allem die elektrischen Fortbewegungsmittel wie Fahrstühle, Rolltreppen und Autos tragen zu einer Verringerung des täglichen Energiebedarfs bei. Auch in der Freizeit sinkt der Energiebedarf, bei meistens gleichbleibender Energiezufuhr. Körperliche Aktivitäten rücken zunehmend in den Hintergrund. So wird die freie Zeit nach der Arbeit von vielen Menschen oftmals sitzend vor dem Fernseher, dem Computer oder mit Videospiele genutzt (Corsica & Hood, 2011). Von allen sitzenden Tätigkeiten hat das verlängerte Sitzen vor dem Fernseher den höchsten Einfluss auf das Risiko an Übergewicht und Diabetes mellitus zu erkranken. So führen zwei Stunden

Fernsehen pro Tag zu einem Anstieg des Risikos an Adipositas zu erkranken um 23% (Hu, Li, Colditz, Willett, & Manson, 2003). Gemäß der Veröffentlichung von Hu et al. (2003) steigt das Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken um 14%. Auch das Essverhalten spielt eine Rolle. So werden immer größere Mengen an Nahrung verzehrt, die zum großen Teil sehr fett- und zuckerhaltig sind. Die Fertiggerichte, die meist aus veredeltem Getreide, Zucker und Konservierungsstoffen bestehen, sind im Allgemeinen günstiger, energiereicher und leichter sowie schneller zuzubereiten als hochwertigere, weniger zucker- und fetthaltige Nahrungsmittel. Außerdem wird der Konsum von Fertiggerichten durch deren hohe Verfügbarkeit begünstigt, da man sie recht preisgünstig in 24h-Restaurants, in Lebensmittelgeschäften, in Fastfood-Restaurants und auch in den in Deutschland immer mehr verbreiteten Food-Courts bekommt (Battle & Brownell, 1996). Hinzu kommt, dass der überwiegende Verzehr von Fertiggerichten zu vermehrtem Hungergefühl führt, welcher in der erneuten Nahrungsaufnahme resultiert (Fuhrman, Sarter, Glasner, & Acocella, 2010).

## **1.5 Essstörungen**

Essstörungen bezeichnen eine abnormes eventuell auch krankhaftes Essverhalten (Wirth, Adipositas, 2008).

### **1.5.1 Binge-Eating Störung**

Bei der Binge-Eating Störung handelt es sich um die am häufigsten vorkommende, mit Adipositas assoziierte Essstörung. Typisch für diese Essstörung ist der Kontrollverlust über das Essverhalten. Anders als beim Krankheitsbild der Bulimia nervosa, bei der als gegenregulatorische Maßnahme das Erbrechen existiert, ist bei der Binge-Eating Störung keine gegenregulatorische Maßnahme vorhanden. Personen, die vom Binge-Eating betroffen sind, zeichnen sich durch die Aufnahme sehr großer Nahrungsmengen, durch schnelles Essen, durch Essen bis zum Unwohlsein und mindestens zwei Essanfällen pro Woche über einen Zeitraum von 6 Monaten aus. Oftmals sind Frauen die betroffene Gruppe. Bei ihnen liegt der

Beginn der Erkrankung zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr. In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Prävalenz für eine Binge-Eating Störung ca. 2% während sie bei Adipösen mit WHO Grad 3 ungefähr 40% beträgt (Wirth, Adipositas, 2008). Traditionelle Programme zur Gewichtsreduktion sowie Psychotherapien, die zu diesem Zweck ausgelegt sind können zur Reduktion der Essanfälle beitragen (Stunkard & Allison, Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating, 2003).

### **1.5.2 Night Eating Syndrom**

Das Night Eating Syndrom ist durch den Konsum von mindestens 25% und gewöhnlich mehr als 50% der Nahrung zwischen der letzten abendlichen Mahlzeit und der ersten Mahlzeit am nächsten Morgen gekennzeichnet (Wirth, Adipositas, 2008). Hinzu kommen morgendliche Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, nächtliches Erwachen mindestens 1x pro Nacht, welches wiederum mindestens 3x pro Woche stattfindet, und Nahrungskonsum während des Wachseins. Diese Kriterien müssen über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten erfüllt sein. Beim Night Eating Syndrom handelt es sich um ein Syndrom, was mit Stress, Schlafstörungen und Störungen der Gemütslage verbunden ist. Im Vergleich zur Binge-Eating Störung sind die Nahrungsmengen beim Night Eating Syndrom kleiner und es existiert eine hohe Frequenz an nächtlichem Erwachen um in dieser Zeit Nahrung zu sich zu nehmen. Ein weiterer Unterschied besteht in der Stabilität beider Essstörungen. Während Personen mit einer Binge-Eating Störung nach der Operation eines biliopankreatischen Bypasses keine Ess-Sucht mehr aufwiesen, behielten die Personen mit einem Night-Eating Syndrom ihre Essstörung bei (Stunkard & Allison, 2003). Die Prävalenz unter Adipösen für dieses Syndrom ähnelt der Prävalenz der Binge-Eating Störung sehr. Auch hier beträgt sie 40% bei Adipösen mit WHO Grad 3 (Wirth, Adipositas, 2008).

## 1.6 Neurotransmitter zur Regulation von Hunger und Sättigung

### 1.6.1 Leptin

Leptin ist ein, von Adipozyten ausgeschüttetes Hormon, welches eine Schlüsselrolle in der Kontrolle der Energiebilanz einnimmt. Leptin-Mangel ist mit schwerer Adipositas, Diabetes mellitus und diversen endokrinen Anomalien assoziiert, während der Ersatz von Leptin zu verminderter Nahrungsaufnahme, normalisierter Insulin-Homöostase und ansteigendem Energieaufwand führt (Gautron & Elmquist, 2011). Außerdem kann Leptin die Gluconeogenese in der Leber erhöhen und die Glykogenolyse herabsetzen (Liu, et al., 1998). Die Sekretion von Leptin unterliegt tagesabhängigen Schwankungen mit einem Maximum um Mitternacht und dem Minimum am Nachmittag, wobei die Ausschüttung bei Frauen ausgeprägter ist als bei Männern (Wirth, Adipositas, 2008). Der Leptin-Rezeptor gehört zur Klasse der Zytokin-Rezeptoren, im Speziellen zu den Tyrosinkinase-Rezeptoren des Jak/STAT pathway (Coll, Farooqi, & O'Rahilly, 2007). Abhängig von der Masse des Fettgewebes wird Leptin von den Adipozyten ausgeschüttet. Wenn die Fettmasse abnimmt, beispielsweise beim Fasten, fällt auch der Leptin-Spiegel, der Appetit wird gesteigert und der Energieumsatz wird herabgesetzt. Dies geschieht so lang bis die Masse an Körperfett wiederhergestellt ist (Friedman, 2011). Durch den beim Fasten vorherrschenden Leptin-Mangel wird der synaptische Input zum Nucleus arcuatus verändert (Pinto, et al., 2004). Der Nucleus arcuatus beinhaltet zwei verschiedene Neuronen-Gruppen, die auf Leptinstimulation reagieren. Dabei enthält die eine Gruppe von Neuronen, appetitanregende und die andere Gruppe enthält appetitdämpfende Peptide. Bei den appetitanregenden (anabolischen) Peptiden handelt es sich um das Agouti-related Protein (AgRP) und das Neuropeptid Y (NPY). Die appetitdämpfenden (katabolischen) Peptide sind das Proopiomelanocortin (POMC) sowie das cocaine-and- amphetamine-related transcript (CART). Während der Nahrungsaufnahme und der Freisetzung von Leptin aus den Adipozyten werden AgRP und NPY gehemmt, POMC und CART vermehrt ausgeschüttet. Fasten wiederum erhöht die Freisetzung von AgRP und NPY und hemmt POMC und CART (Cone, 2005) (Pinto, et al., 2004).

Auch außerhalb des Nucleus arcuatus gibt es Leptin-sensible Neurone, ihr Stellenwert ist jedoch bisher unbekannt (Coll, Farooqi, & O'Rahilly, 2007).

Aufgrund der Tatsache, dass der Leptin-Spiegel stark mit der Körperfettmasse korreliert, lässt sich darauf schließen, dass adipöse Menschen erhöhte Leptin-Spiegel aufweisen. Diese führen bei ihnen jedoch nicht wie erwartet zu einem verminderten Appetit und zu einem ansteigenden Energieverbrauch (Maffei, et al., 1995). Obwohl intakte Leptin-Rezeptoren sowie hohe Leptin-Spiegel in der Mehrheit der Fälle von Adipositas vorliegen, scheitert Leptin an seiner Aufgabe der Gewichtsreduktion. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass Leptin seine Zielrezeptoren im Gehirn, aufgrund eines eingeschränkten Transportes durch die Blut-Hirn-Schranke, nicht erreicht (Coll, Farooqi, & O'Rahilly, 2007). Eine andere Möglichkeit für die Leptin-Resistenz bestünde in der Abschwächung der intrazellulären Signalkaskade von Leptin. Dafür wird vor Allem das Suppressor of cytokin signalling-3-Protein (SOCS-3) verantwortlich gemacht. Es handelt sich dabei um ein intrazelluläres Protein, welches die Wirkung von verschiedenen Zytokin-Rezeptoren reguliert (Mori, et al., 2004) (Kievit, et al., 2006). In diesem Fall wirkt es inhibierend auf die Leptin induzierte Tyrosin-Phosphorylierung von JAK2, wodurch die Leptinsensitivität des Rezeptors supprimiert wird (Bjørnbæk, et al., 2000). Mori et al. (2004) zeigten diesen Effekt an Mäusen mit SOCS3-Mangel. Diese Mäuse zeigten einen Anstieg in Leptin-induzierten Tyrosinphosphorylierungen und POMC Aktivierung. Somit erfolgte - trotz ausschließlich fettreicher Nahrung- keine Gewichtszunahme, keine Hyperleptinämie sowie ein Beibehalten der Insulinsensitivität. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Schlüsselrolle von SOCS3 bei der Leptin-Wirkung, der Gewichtszunahme, der Reduzierung des Appetits und sogar bei der Insulin-Resistenz.

### **1.6.2 Melanocortin-4-Rezeptor**

Die wohl am besten bekannte Mutation, die zu Adipositas führt, ist die Mutation im Melanocortin-4-Rezeptor (MC4-R). Bei diesem, im Hypothalamus vorkommenden Rezeptor handelt es sich um einen heptahelikalen, G-Protein gekoppelten Rezeptor, der teilweise im Nucleus paraventricularis des

Hypothalamus exprimiert wird (Mountjoy, Mortrud, Low, Simerly, & Cone, 1994). MC4-R ist an dem Einsetzen des Sättigungsgefühls und der Energiehomöostase beteiligt. Dies geschieht über Peptidhormone, die aus dem Prohormon Proopiomelanocortin (POMC) abgespalten werden. POMC Neurone befinden sich im Hypothalamus sowie im Nucleus tractus solitarii (Fan, et al., 2004). Aus POMC, welches zuvor durch Leptin aktiviert wurde, werden dann die Peptidhormone  $\alpha$ -MSH und  $\beta$ -MSH (die Melanozyten-stimulierenden Hormone) abgespalten, welche bei Bindung an MC4-R eine GTP-gekoppelte Aktivierung der Adenylatcyclase und somit einen Anstieg von cAMP bewirken (Gantz, et al., 1993). Im Kontrast dazu steht der inverse Agonist, das Agouti-related Protein (AgRP). Dieses Protein wird im Nucleus arcuatus des Hypothalamus exprimiert und führt nach Bindung an den MC4-R zu einer Verminderung von cAMP und resultiert letztendlich in einem Appetitsteigernden Effekt (Haskell-Luevano & Monck, 2001). Wiederum ist der Leptin-Spiegel, während der Nahrungskarenz niedrig und die Adipozyten des weißen Fettgewebes schütten wenig Leptin aus. Dadurch erfolgt die verminderte Expression von den ebenfalls im Nucleus arcuatus gebildeten  $\alpha$ -MSH und  $\beta$ -MSH, welches zum Anstieg des Appetits, zur Steigerung der Nahrungsaufnahme und zu geringerem Energieaufwand führt (Adan, et al., 2006). Dabei wird die Nahrungsmenge, nicht jedoch die Frequenz der Nahrungsaufnahme oder das Intervall zwischen den verschiedenen Mahlzeiten beeinflusst (Zeng, Patterson, Phifer, & Berthoud, 2005). Als eine mögliche Ursache für die Unterdrückung des Sättigungsgefühls und der daraus entstehenden Hyperphagie wird das verminderte Ansprechen auf Cholezystokinin vermutet (CCK). Studien zeigten, dass Mäuse mit einer genetischen Störung im MC4-R eine höhere Dosis CCK-8 benötigten, damit sich bei ihnen ein Sättigungsgefühl einstellte (Blevins, et al., 2009). Mutationen im MC4-R führen demnach zu Hyperphagie, Hyperinsulinämie, Zunahme von Fettmasse und fettfreier Körpermasse, zur Zunahme der Knochenmineraldichte und bei Kindern zur Zunahme der Körpergröße. Schilddrüsen-Hormone, Kortison-Spiegel und Produktion der Sexualhormone bleiben davon unbeeinflusst (Farooqi, et al., 2003).

So zeigten Martinelli et al. (2011), dass Kinder mit einem Defekt im MC4-R größer sind als andere adipöse Kindern gleichen Alters mit normalem MC4-R

Genotyp, wobei die Größenzunahme vor allem in den ersten beiden Lebensjahren erfolgt. Zusätzlich waren die Growth-Hormon(GH)-Spiegel bei den Kindern mit MC4-R-Defekt höher als bei der Kontrollgruppe. Der genaue Mechanismus, der zu diesem Wachstumsschub und der letztendlichen Größendifferenz führt, ist derzeit unbekannt. Als Bindeglied zwischen dem Ernährungszustand eines Individuums und dem Wachstum wird das Hormon Ghrelin vermutet das zur vermehrten Ausschüttung von GH beiträgt (Martinelli, et al., 2011).

Farooqi et al. (2003) fanden zusätzlich heraus, dass homozygote Träger dieser Mutation im MC4-R adipöser waren als heterozygote Träger und Frauen stärker davon betroffen sind als Männer.

Hinney et al. (2006) untersuchten die Prävalenz von Mutationen im MC4-R an 4068 Probanden aus der KORA-S4 Studiengruppe (Probanden im Alter von 25-74 Jahren aus der Region um Augsburg), von denen 950 adipös waren ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) und 2688 Übergewicht hatten ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Dazu kamen weitere 1003 Probanden aus der „Marburg obese adults“ Studiengruppe, bei denen ein  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  einziges Einschlusskriterium war. Keiner der 950 adipösen Probanden ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) der KORA-S4 Studiengruppe war Träger einer beeinträchtigenden (loss-of function und reduced function) Mutation des MC4R, jedoch waren 0,21% von ihnen heterozygote Träger einer nichtsynonymen Mutation des MC4-R mit ungewisser Beeinträchtigung, die entweder zu einem funktionellen Schaden führte oder vom Wildtyp-Rezeptor nicht zu unterscheiden war. Bei den 2688 übergewichtigen Probanden ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) lag die Prävalenz für das Auftreten einer beeinträchtigenden Mutation (loss-of function und reduced function) im MC4-R bei 0,15% und für das Auftreten einer nichtsynonymen Mutation des MC4-R bei 0,30% (Hinney, et al., 2006).

Zusammenfassend lässt sich demnach sagen, dass MC4-R-Mutationen in etwa 5% der Fälle bei Kindern und zwischen 0,5% und 2,5% bei Erwachsenen die Ursache für schwere Adipositas sind (Hinney, et al., 2006) (Larsen, et al., 2005).

Der Einfluss des MC4-R auf das Körpergewicht und speziell auf das Auftreten von Adipositas, macht den Rezeptor zu einem attraktiven Zielort von Medikamenten, die zur Behandlung der Adipositas eingesetzt werden könnten.

Auch andere Typen des Melanocortin Rezeptors spielen eine Rolle im Energiestoffwechsel. Beispielhaft ist hier der Melanocortin-3-Rezeptor (MC3-R) zu nennen. So fanden Coll et al. (2004) heraus, dass Mäuse mit einem Defekt im MC3-R einen einzigartigen Phänotyp besitzen. Trotz vermehrter Fettmasse unterscheiden sie sich im Körpergewicht nicht wesentlich vom Wildtyp. Daher wird vermutet, dass diese Ähnlichkeit zum Wildtyp durch eine Verringerung der fettfreien Masse bei Mäusen mit MC3-R Defekt zustande kommt. Möglicherweise beeinflusst der MC3-R die Nahrungsverwertung, also die Gewichtszunahme pro kcal-Aufnahme, und die Verteilung von Energiereserven in das Fettgewebe.

### **1.6.3 Cholezystokinin**

Ein weiterer wichtiger Faktor zur Regulation der Nahrungsaufnahme scheint der Neurotransmitter Cholezystokinin (CCK) zu sein. CCK wird im oberen Duodenum und Jejunum gebildet und in Abhängigkeit vom Fettgehalt der aufgenommenen Nahrung ausgeschüttet (Wirth, Adipositas, 2008).

### **1.6.4 GLP-1**

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ist ein Hormon, welches zur Gruppe der Inkretine gehört. Außerdem ist es ein Neurotransmitter. Der Inkretineffekt beschreibt das Phänomen, dass die intravenöse Injektion von Glukose eine geringere Insulinausschüttung bewirkt als die gleiche Menge an Glukose, welche oral zugeführt wird (Mcintyre, Holdsworth, Leeds, & Turner, 1964). Dabei liegt das Ausmaß des Inkretineffekts auf die Insulinausschüttung in Abhängigkeit von der Glucosemenge bei 25-60% (Nauck, et al., 1986). GLP-1 wird in den L-Zellen gebildet, welche vor allem in der Mukosa des Jejunum und des distalen Ileum vorkommen (Eissele, et al., 1992). Die Freisetzung des Hormons erfolgt ca. 15-30 Minuten nach Nahrungsaufnahme in den

Blutkreislauf. Spätere Anstiege lassen sich durch die wahrscheinliche direkte Stimulation der Nahrungsreize auf die L-Zellen erklären. Dabei steigen die GLP-1 Werte von 6pmol im nüchternen Zustand auf 10pmol 90 Minuten nach Nahrungsaufnahme. Aufgrund des sehr schnellen Abbaus durch das Enzym Dipeptidyltransferase (DPP4), wird GLP-1 ständig neu produziert. GLP-1 führt über die Stimulation der Beta-Zellen des Pankreas zur Freisetzung von Insulin. Auch auf die Alpha-Zellen des Pankreas übt GLP-1 seine Wirkung aus: es hemmt die Sekretion von Glukagon (Siegenthaler & Blum, 2006). Weiterhin verzögert die GLP-1 Sekretion die Magenentleerung und verlängert den Zeitraum zwischen den Mahlzeiten durch ein Verstärken des Sättigungsgefühls (Baggio & Drucker, 2007).

### **1.6.5 Ghrelin**

Bei Ghrelin handelt es sich um ein, aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon. Es ist der natürliche Ligand für den Growth-hormone-secretagogue Rezeptor, wodurch dieses Peptidhormon auch seinen Namen hat (Akronym für Growth-Hormone-Releasing Induction) (Kojima, et al., 1999).

In Fastenzuständen oder bei negativer Energiebilanz wird es von den Belegzellen im Magenfundus ausgeschüttet. Über 90% des gesamten Ghrelin-Vorrats befindet sich im Magen und im Duodenum. Kleine Mengen findet man auch im Pankreas, in der Hypophyse, in den Nieren und in der Plazenta (Ariyasu, et al., 2001). Die Plasma Ghrelin-Spiegel korrelieren negativ mit dem BMI, mit der Körperfett-Masse in Prozent, mit dem Insulin- und dem Leptin-Spiegel. Während bei schlanken Menschen der Nüchtern-Ghrelin-Spiegel 550-650 pg/ml beträgt, ist der Spiegel bei Adipösen und bei positiver Energiebilanz mit 200-350 pg/ml niedrig (Tschöp, et al., 2001).

Ghrelin ist für das Einsetzen des Hungergefühls verantwortlich. Darüber hinaus steigert es die Nahrungsaufnahme, indem es die Anzahl der Mahlzeiten, nicht jedoch die Größe der Mahlzeit steigert. Während die meisten appetitsteigernden Hormone, wie beispielsweise Neuropeptid Y, nur aktiv sind, wenn sie in Versuchen direkt ins zentrale Nervensystem appliziert werden, nimmt Ghrelin eine Sonderstellung ein. Ghrelin befindet sich auch in der aktiven

Form, wenn es peripher appliziert wird und bewirkt so einen Appetitanstieg (Wren, et al., 2001).

## **1.7 Endokrine Ursachen der Adipositas**

### **1.7.1 Hypothyreose**

Bei ca. 5% aller Adipösen kann eine Hypothyreose diagnostiziert werden. Die Symptome reichen von Kälteintoleranz, über trockene, teigige Haut und Myxödemem im Gesicht bis zu Obstipation, Verlangsamung und muskulärer Schwäche (Wirth, Adipositas, 2008).

Bei der Hypothyreose ist das Thyreotropin-stimulierende Hormon (TSH) im Serum erhöht. Dieses erhöhte TSH geht mit einer fortschreitenden Fettansammlung einher. Unbehandelt führt diese Hypothyreose zur Hypercholesterinämie, welche sich unter Statin-Einnahme vollkommen normalisiert (Weaver, 2008). Die Relation von fT3 zu fT4 ist mit dem BMI assoziiert. Je niedriger die fT3/fT4 Relation ist, desto größer ist der BMI. Ob die Adipositas zur Entstehung einer Hypothyreose beiträgt oder die Hypothyreose für die Gewichtszunahme verantwortlich ist, wird von Wissenschaftlern diskutiert (Rotondi, Magri, & Chiovato, 2011).

### **1.7.2 Cushing-Syndrom**

Zum Cushing-Syndrom kommt es aufgrund erhöhter Kortisol-Werte im Blut (Hyperkortisolismus). Man unterscheidet hierbei ein endogenes von einem exogenen Cushing-Syndrom. Bei einem zentralen Cushing-Syndrom (Morbus Cushing) wird vermehrt Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) vom Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet, was zur vermehrten Kortikoidausschüttung aus der Nebennierenrinde führt. Auch Neoplasien der Nebennierenrinde können zur gesteigerten Sekretion von Glukokortikoiden führen. Auch nach regelmäßiger oraler oder systemischer Gabe von Kortisol oder ACTH kann es zum Cushing-Syndrom kommen (iatrogenes Cushing-

Syndrom). Die tägliche Erhaltungsdosis, unterhalb der Cushing-Schwelle liegt bei 30-40mg Kortisol bei Männern und 15-30mg Kortisol bei Frauen. Das typische Erscheinungsbild des Cushing-Syndroms ist von Stammfettsucht, Mondgesicht, Muskelschwäche und Ausdünnung der Haut geprägt. Weitere Folgeerkrankungen des Cushing-Syndroms sind Diabetes mellitus, Hypertonus, Hirsutismus, Osteoporose und eine eingeschränkte Glucose Toleranz (Weaver, 2008).

Durch Stimulation der Lipogenese und Verminderung der Lipolyse kommt es bei diesem Krankheitsbild vor allem zur Ansammlung von viszeralem Fett. Zu dem Erscheinungsbild der Stammfettsucht kommt es möglicherweise aufgrund der vermehrten Expression von Kortisolrezeptoren im abdominalen Fettgewebe. Außerdem kommt es, aufgrund der vermehrten Glukoneogenese in der Leber, zu Hyperglykämien und darauffolgenden Hyperinsulinämien, was wiederum die Kortisolbildung begünstigt (Wirth, Adipositas, 2008).

Die erfolgreiche Behandlung des Cushing-Syndroms und die Reduktion der Glukokortikoidgabe führen zur Gewichtsabnahme, welche jedoch oftmals nicht zum Ausgangsgewicht führen (Weaver, 2008).

### **1.7.3 Polyzystisches Ovarialsyndrom**

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist ein weit verbreitetes endokrines Syndrom, welches bis zu 10% der prämenopausalen Frauen betrifft. Damit ist es das häufigste Syndrom, das mit Adipositas in Zusammenhang gebracht wird (Weaver, 2008). Patientinnen mit PCOS fallen durch die Konstellation von großen, sklerosierten, zystischen Ovarien (90%), Hirsutismus (70%), Infertilität (70%) und Amenorrhoe (50%) auf. Ungefähr die Hälfte aller Frauen, bei denen ein PCO diagnostiziert wird, sind adipös, mit abdominaler Fettverteilung (Wirth, Adipositas, 2008). Mögliche Ursachen für die abdominale Fettverteilung sind ausgeprägte Testosteron-Spiegel sowie eine Hyperinsulinämie, welches direkte Auswirkungen auf die Adipocyten hat (Weaver, 2008). Auch wirkt die Hyperandrogenämie auf die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren, indem die Androgene die Lipolyserate erhöhen. Bei 20-50% der Patientinnen mit PCOS ist die Glucosetoleranz gestört und viele von ihnen, bei denen zusätzlich

Diabetes mellitus in der Familie aufgetreten ist, erkranken selbst am Diabetes mellitus. Die Therapie des PCOS setzt sich aus Gewichtsreduktion, Metformin und gegebenenfalls Glitazone zusammen. Durch eine Gewichtsreduktion verbessern sich die menstruale Funktion und die Insulinresistenz. Auch die Fertilitätsrate verbessert sich bei den Patientinnen um 25%. Durch Metformingabe wird die Glucoseproduktion in der Leber gehemmt und die Glitazone verbessern die, bei den Patientinnen bestehende, Insulinresistenz (Wirth, Adipositas, 2008).

## **1.8 Medikamente**

Eine Reihe von Medikamenten können Übergewicht hervorrufen. Dazu gehören in erster Linie die Gruppe der Psychopharmaka. Da Patienten, die diese Gruppe von Medikamenten einnehmen müssen, oftmals chronisch krank sind und die Medikamente somit für längere Zeit einnehmen, ist häufig eine deutliche Gewichtszunahme zu verzeichnen (Leslie, Hankey, & Lean, 2007). Unter einer deutlichen Gewichtszunahme versteht man eine Zunahme des Ausgangsgewichtes von >7% bei >10% der Patienten (Wirth, Adipositas, 2008).

Die Gewichtszunahme ist durch eine Steigerung des Appetits und damit verbundener Zunahme der Nahrungsaufnahme zu erklären (Wirth, Adipositas, 2008).

### **1.8.1 Antipsychotika und Antidepressiva**

Die größten Gewichtszunahmen treten in der Gruppe der Antipsychotika und dort bei Olanzapin mit einer Gewichtszunahme von 12 kg und bei Clozapin mit 8kg Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres auf.

In der Gruppe der Antidepressiva führen vor allem Amitriptylin und andere Antidepressiva mit sedierendem Effekt zu einer deutlichen Gewichtszunahme. Die Gewichtszunahme ist durch eine Steigerung des Appetits und einer damit verbundenen Zunahme der Nahrungsaufnahme zu erklären (Wirth, Adipositas, 2008).

## **1.8.2 Insulin und Sulfonylharnstoffe**

Insulin und auch die Sulfonylharnstoffe, die zu einem Anstieg von Insulin führen, bewirken eine Gewichtszunahme. Metformin stellt dabei eine Ausnahme dar. Die 10-jährige Beobachtungsstudie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), untersuchte unter anderem den Einfluss von Insulin auf das Körpergewicht. In dieser Studie nahmen die Probanden über einen Zeitraum von 10 Jahren, unter Insulintherapie im Mittel um 5,2kg zu; unter intensivierter Insulintherapie sogar um 8,0kg (Fritsche & Häring, 2004). Insulin bewirkt bei der Auswahl der Nahrung eine Präferenz der Kohlenhydrate und somit eine Gewichtserhöhung (Wirth, Adipositas, 2008).

## **1.8.3 Kortisol**

Durch erhöhte Plasma-Konzentrationen von Kortisol kommt es zur Adipositas. Dabei ist es von untergeordneter Bedeutung ob dieses Kortisol exogen zugeführt wird, oder ob eine vermehrte Produktion durch endogene Prozesse, beispielsweise ein Morbus Cushing, verursacht wird. Kortisol führt dabei über eine Stimulation der Lipogenese, indem es die Glukoneogenese in der Leber erhöht, die Lipolyse in den Fettzellen hemmt und die vermehrte Bildung von Lipoproteinen steigert, zur Adipositas. Bei dieser Form der Adipositas handelt es sich um die abdominale Form, die typischerweise mit Muskelschwäche, Striae rubrae und Mondgesicht einhergeht (Wirth, Adipositas, 2008).

## **1.8.4 $\beta$ -Blocker**

Durch Reduktion des Grundumsatzes tragen  $\beta$ -Blocker zur Gewichtszunahme bei. Studien zeigen, dass Patienten, die aufgrund ihres Hypertonus  $\beta$ -Blocker einnahmen, im Mittel 1,2kg mehr zunahmten als deren Kontrollgruppe. Die Gewichtszunahme findet bei Einnahme von  $\beta$ -Blockern in den ersten Monaten statt. Danach lässt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine relevante Gewichtszunahme feststellen (Sharma, Pischon, Hardt, Kunz, & Luft, 2001).

## **1.9 Assoziierte Krankheiten**

Es existieren viele Krankheiten, die mit Adipositas vergesellschaftet sind und auch die Krankheiten, die wegen einer bestehenden Adipositas auftreten, nehmen immer mehr zu. Dabei handelt es sich zumeist um Folgeerkrankungen aus internistischen, orthopädischen und onkologischen Fachbereichen, welche im Folgenden hinsichtlich ihrer Genese und Auswirkungen erörtert werden.

### **1.9.1 Diabetes mellitus**

Besonders die abdominale Adipositas geht gehäuft mit einer Insulinresistenz einher (Wirth, Adipositas, 2008). Daten der Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) zeigen, dass von den Patienten mit einem diagnostizierten Typ2 Diabetes 67% einen BMI  $\geq 27$  haben und 46% einen BMI  $\geq 30$ . Bei Adipösen ist die Insulinextraktion in der Leber vermindert wobei die hepatische Glucoseproduktion gesteigert und die Glucoseaufnahme durch den Skelettmuskel reduziert ist. Die Insulin- und C-Peptidkonzentrationen sind bei Adipösen die überwiegend eine zentrale Fettverteilung aufweisen, nüchtern und nach oraler Glucoseaufnahme deutlich höher als bei Adipösen mit peripherer Fettverteilung (Wirth, Adipositas, 2008).

### **1.9.2 Arterielle Hypertonie**

Etwa zwei Drittel aller Adipösen leiden an einem arteriellen Hypertonus. Obwohl Adipöse mehr Antihypertensiva als Normalgewichtige erhalten, weisen sie schlechtere Blutdruckwerte auf. Dadurch das Adipöse nicht nur eine größere Fettmasse, sondern auch eine erhöhte Muskelmasse haben (Wirth, Adipositas, 2008), welche auch mit Sauerstoff versorgt werden muss, kommt es zu einer Erhöhung des Gesamtkörperhämoglobinmasse und somit zur Zunahme des Blutvolumens. Durch diese Erhöhung des Blutvolumens kommt es zu vermehrter Füllung des linken Ventrikels. Durch den Starling-Mechanismus nimmt daraufhin das Schlagvolumen zu. Außerdem ist bei Adipösen auch der Sympathikotonus erhöht und sie haben dadurch eine erhöhte Herzfrequenz.

Durch die Kombination von erhöhtem Schlagvolumen und erhöhter Herzfrequenz kommt es somit zu einem erhöhten Herzminutenvolumen. Dieses erhöhte Herzminutenvolumen führt jedoch nicht zur Hypertonie, weil anfangs der Gefäßwiderstand noch normal ist. Besteht das erhöhte Herzminutenvolumen bei Adipösen jedoch über mehrere Jahre fort, so ist bei vielen Patienten mit einem erhöhten Gefäßwiderstand zu rechnen, der wiederum zur Hypertonie führt. Dabei werden die erhöhte sympathische Aktivität, die gesteigerte Ansprechbarkeit auf Insulin, die Hypoventilation und die Hypoxie als widerstandserhöhende Mechanismen diskutiert. Durch Erhöhung des Schlagvolumens besteht bei zwei Dritteln der adipösen Hypertoniker, eine linksventrikuläre Hypertrophie. Durch Gewichtsreduktion mittels Ausdauertraining und Reduktionskost, ist es möglich die Hypertonie zu vermindern. Bei jedem zweiten Patienten verschwindet die Hypertonie vollkommen und die linksventrikuläre Hypertrophie nimmt ab (Wirth, Adipositas, 2008).

### **1.9.3 Metabolisches Syndrom**

Zum Begriff „Metabolisches Syndrom“ werden verschiedene Risikofaktoren mit arteriosklerotischer Potenz zusammengefasst. Folgende Faktoren sind von der WHO (1999) und der IDF (2005) zusammengestellt worden:

Kriterien der WHO:

- Diabetes mellitus
- gestörte Glukosetoleranz
- pathologischer Nüchternblutzucker bzw. Insulinresistenz

Sowie zusätzlich zwei der nachfolgenden vier Faktoren:

- Arterieller Hypertonus ( $\geq 140/90$  mmHg)
- Dyslipidämie: Triglyceride  $> 1,695$  mmol/l und HDL  $\leq 0,9$  mmol/l (bei Männern) bzw.  $\leq 1,0$  mmol/l (bei Frauen)
- WHR  $> 0,9$  (bei Männern) bzw.  $> 0,85$  (bei Frauen) und/oder ein BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>

- Mikroalbuminurie

Kriterien der IDF:

- Taillenumfang  $\geq 94$  cm (Männer),  $\geq 80$  cm (Frauen) für Menschen europäischer Herkunft

Sowie zusätzlich zwei weitere Faktoren:

- Nüchternblutzuckerwerte von  $> 100$  mg/dl oder diagnostizierter Diabetes mellitus
- Triglyceride  $> 150$  mg/dl oder in Behandlung wegen Hypertriglyceridämie
- HDL-Cholesterin  $<40$  mg/dl (Männer) und  $<50$  mg/dl (Frauen) oder in Behandlung
- arterieller Hypertonus ( $> 130$  mmHg systolisch und  $> 85$  mmHg diastolisch) oder bereits in Behandlung wegen arteriellem Hypertonus

Vor allem das Risiko an einem akuten Koronarsyndrom, einem Herzinfarkt, plötzlichem Herztod, einem Apoplex oder einer Niereninsuffizienz zu erkranken, ist beim metabolischen Syndrom erhöht. Dabei ist das kardiale Risiko, also das Risiko der Entstehung einer koronaren Herzkrankheit, eines Herzinfarktes und der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit metabolischem Syndrom um das Doppelte bis Dreifache erhöht. Das Risiko für das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb von 10 Jahren liegt bei 10-20%. Auch wenn das Risiko bei Patienten mit metabolischen Syndrom höher ist als bei Vorhandensein eines einzelnen kardiovaskulären Risikofaktors, so haben auch die einzelnen Risikofaktoren des metabolischen Syndroms klinische Auswirkungen. So stellen bereits Störungen der Nüchtern glukose mit Plasma-Glukose-Konzentrationen von  $>100 < 126$  mg% ein Risiko für das Auftreten einer Retinopathie dar (Wirth & Hauner, Das Metabolische Syndrom, 2007).

Ursächlich für das metabolische Syndrom ist im Regelfall die Insulinresistenz, wobei die intrazelluläre Wirkung von Insulin gestört ist. Diese Resistenz entsteht durch Ausschüttung von resistenzfördernden Substanzen aus dem Fettgewebe. Dazu gehören Leptin,  $TNF\alpha$ , Interleukin-6, Resistin und andere Substanzen.

Auch die bei Adipösen auftretende Fettakkumulation in der Leber und der Skelettmuskulatur führen zur Insulinresistenz (Wirth, Adipositas, 2008).

#### **1.9.4 Gastrointestinale Erkrankungen**

Adipöse leiden oftmals unter Gallensteinen und unter einer Fettleber. Zur Entstehung von Gallensteinen tragen der lithogene Index (erhöhte Sättigung der Galle mit Cholesterin) und die verminderte Gallenblasenkontraktibilität bei. Adipöse haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Fettleber (Steatosis hepatis). Dies kommt vor allem bei Adipositas mit zentraler Fettverteilung durch eine vermehrte Akkumulation von Triglyceriden in den Hepatozyten zustande. Außerdem begünstigt eine Steatosis hepatis das Auftreten einer Insulinresistenz und die Inzidenz von atherosklerotischen Krankheiten. Adipöse leiden vermehrt unter gastroösophagealem Reflux. Dies wird durch den, bei Adipösen erhöhten intraabdominellen Druck, den verminderten ösophagealem Sphinkterdruck und durch häufige Sphinkterkontraktionen begünstigt. (Wirth, Adipositas, 2008).

#### **1.9.5 Respiratorische Erkrankungen**

Adipöse leiden häufig unter Luftnot, die vor allem bei Belastung auftritt. Oftmals ist die vermehrte notwendige körperliche Arbeit durch die bei Adipösen vermehrte Körpermasse die Ursache für die Probleme bei der Atmung. Oftmals werden diese Atmungsprobleme von einer rechts- oder linksventrikulären Dysfunktion begleitet. Von besonderem Interesse sind mittlerweile das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und das Hypoventilations-Syndrom (OHS), da es sich bei diesen Krankheiten nicht nur um Krankheiten mit verminderter Lebensqualität handelt, sondern diese beiden Krankheiten mit einer erhöhten Rate an Todesfällen bei Hypertonikern, Herztod und Myokard- und Rechtsherzinsuffizienz vergesellschaftet sind.

Adipositas und OSAS treten sehr häufig zusammen auf. So haben 60-90% der OSAS Patienten einen BMI von  $>28\text{kg/m}^2$  (Bassiri & Guilleminault, 2000). Durchschlafstörungen, Schnarchen und Atempausen, trockener Mund am

Morgen, morgendliche- und Tagesmüdigkeit, Gedächtnisstörungen und Atempausen sind Symptome die mit dem OSAS einhergehen und die von adipösen Patienten oftmals berichtet werden. Gehäuft kommt es in der Nacht bei diesen Patienten zu einem unphysiologischen Blutdruckanstieg, was ein zusätzliches Zeichen für ein OSAS darstellt. Zu den prädisponierenden Faktoren des OSAS gehören neben der Adipositas auch andere anatomische Besonderheiten wie große Tonsillen, Makroglossie und andere. Auch scheint die Einnahme von Relaxantien und Sedativa eine Rolle zu spielen ebenso wie abendlicher Alkoholkonsum. MRT Aufnahmen von OSAS Patienten zeigten, dass diese vermehrt Weichteilgewebe um die Luftwege aufweisen, was zu einem Kollaps der oberen Atemwege führen kann (Wirth, Adipositas, 2008). Jedoch scheint das viszerale Fett eine größere Rolle beim OSAS zu spielen. Yee und Grunstein (2005) zeigten, dass die vermehrte Akkumulation von Fett im Bauchraum zur Einengung der oberen Luftwege und zur Verminderung des Lungenvolumens beim Liegenden führt. Durch Gewichtsreduktion bessern sich die Beschwerden bei ca. einem Drittel, bei einem Drittel bleiben sie unverändert und ein Drittel ist nach Gewichtsreduktion vollkommen beschwerdefrei. Dies spricht für eine Gewichtsreduktion bei Patienten die unter OSAS leiden, auch wenn diese Gewichtsreduktion nur mit Hilfe chirurgischer Eingriffe, wie einem Magenbypass erreicht werden kann (Wirth, Adipositas, 2008).

Die American Society of Sleep Medicine definiert das OHS mithilfe zweier Kriterien. Zum einen besteht bei dem OHS eine Adipositas mit einem BMI  $>30\text{kg/m}^2$  und zum anderen tagsüber eine Hyperkapnie mit einem Kohlenstoffdioxid-Partialdruck von  $>45\text{mmHg}$ . Zu diesen Kriterien können auch noch eine nächtliche Hyperkapnie oder ein OSAS hinzukommen. Auch bei dem OHS berichten die Patienten über Müdigkeit, Tagesschläfrigkeit, Stimmungsschwankungen und morgendliche Kopfschmerzen. Stellt man zu diesen Symptomen außerhalb von Apnoe- oder Hypopnoephasen in der Blutgasanalyse zusätzlich einen Abfall der Sauerstoffsättigung fest, so liegt ein Hinweis für ein OHS vor. Durch die alveoläre Hypoventilation kommt es zur Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf, was wiederum zu einer fixen pulmonalen Hypertonie führen kann. Im schlimmsten Fall entwickelt sich aus dieser pulmonalen Hypertonie eine Rechtsherzinsuffizienz. Die Diagnose dieser

Rechtsherzinsuffizienz zum Beispiel mittels Rechtsherzkatheter hat enorme klinische Bedeutung, denn die Mortalität ist bei diesen Patienten um das 3Fache höher als bei Adipositas ohne Rechtsherzinsuffizienz. Auch beim OHS sollte deshalb eine Gewichtsreduktion angestrebt werden. 10kg Gewichtsverlust führen hier zu einer deutlichen Besserung der Hyperkapniesymptomatik durch Verbesserung der Vitalkapazität (Wirth, Adipositas, 2008).

### **1.9.6 Erkrankungen des Bewegungsapparates**

Durch die vermehrte statische Belastung des Bewegungsapparates, wie sie bei Übergewichtigen auftritt, kommt es häufig zu gesundheitlichen Problemen in diesem Bereich. Außer der Gonarthrose treten bei vielen Adipösen eine Koxarthrose und Dorsopathien auf (Wirth, Adipositas, 2008). Felson und Edmond (2003) untersuchten extrem Adipöse (mindestens 40kg über Idealgewicht) im Hinblick auf deren Gelenksbeschwerden vor und nach einer Magenoperation. Die untersuchten Patienten nahmen im Durchschnitt nach der Operation 44kg ab. Von den 57% der Patienten, die vor der Operation über Kniegelenksbeschwerden klagten, waren es postoperativ nur noch 14%.

### **1.10 Adipositas und Krebs**

Der Zusammenhang zwischen Adipositas und Krebs ist weniger bekannt als die Beziehung von Adipositas zu kardiovaskulären Erkrankungen. Mit steigender Häufigkeit von Adipositas steigt jedoch auch die Inzidenz von Krebserkrankungen. Im Speziellen sind das: das Ösophagus-Karzinom (Adenokarzinom), das Nierenzell-Karzinom, das Pankreas-Karzinom, das Kolon-Karzinom, das Rektum-Karzinom, das Gallenblasen-Karzinom, das Ovarial-Karzinom, das Zervix-Karzinom, das Mamma-Karzinom (postmenopausal), das Endometrium-Karzinom, das Leber-Karzinom, das Prostata-Karzinom und verschiedene hämatopoetische Krebserkrankungen. Das Körpergewicht hat starke Effekte auf die Spiegel von Peptid- und Steroidhormonen und ihre Bindungsproteine. So kommt es mit steigendem BMI zu ansteigenden Insulin-Spiegeln weil der Körper versucht die entstandene

Insulin-Resistenz zu kompensieren, die durch übermäßige Kalorienzufuhr und Gewichtszunahme entstanden ist. Dies führt zur chronischen Hyperinsulinämie (Calle & Thun, 2004). Die hohen Insulin-Spiegel führen zu einer vermehrten Expression von Growth-Hormon-Rezeptoren und steigern die IGF-1 (insulin-like growth factor) Ausschüttung in der Leber. Das Bindungsprotein IGFBP-3 wird jedoch weniger exprimiert, sodass vermehrt freies IGF-1 vorhanden ist (Baxter, Bryson, & Turtle, 1980). Die übermäßige IGF-1 Produktion und die verminderte Produktion stimuliert die Zellproliferation und inhibiert die Apoptose (Calle & Thun, 2004). So beschreibt die International Agency for Research on Cancer (IARC), dass das relative Risiko für übergewichtige Männer an Kolon-Karzinomen zu erkranken ca. 1,5-2,0 beträgt (IARC, 2002). Das relative Risiko für übergewichtige Frauen liegt bei 1,2-1,5. Das Risiko an einem Mamma-Karzinom zu erkranken hängt vom klimakterischen Zustand ab. So haben übergewichtige Frauen ein höheres Risiko postmenopausal am Mamma-Karzinom zu erkranken, nicht jedoch prämenopausal. Bei prämenopausalen Frauen hat ein höherer BMI ( $\geq 28$ ) sogar eine geringe Risikoreduktion zur Folge (Potischman, Swanson, Siiteri, & Hoover, 1996). Postmenopausale, übergewichtige Frauen haben eine um 30-50% höhere Rate an einem Mamma-Karzinom zu erkranken als normalgewichtige Frauen (Galanis, Kolonel, Lee, & Marchand, 1998) und Frauen mit einem BMI  $\geq 40$  haben eine 3-mal höhere Sterblichkeit als schlanke Frauen mit einem BMI  $\leq 20,5$  (Petrelli, Calle, Rodriguez, & Thun, 2002). Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei postmenopausalen Frauen, die an einem Mamma-Karzinom erkranken, das Gewebe, häufiger als bei prämenopausalen Frauen, Östrogenrezeptor-positiv ist. Da bei postmenopausalen, adipösen Frauen das Fettgewebe entscheidend zur Östrogenproduktion beiträgt, ist es in diesem Fall auch für die Entstehung und das Wachstums des Mamma-Karzinoms von Bedeutung (Calle & Thun, 2004). Auch das Risiko an einem Endometrium-Karzinom zu erkranken steigt mit zunehmenden Östrogen-Spiegeln an. So haben übergewichtige Frauen ein zwei- bis 4-fach erhöhtes Risiko am Endometrium-Karzinom zu erkranken (IARC, 2002).

Das Risiko an einem Adenokarzinom des Ösophagus zu erkranken ist bei Adipösen 2 bis 3-fach höher als bei Normalgewichtigen (IARC, 2002). Da ein hoher BMI mit gastroösophagealem Reflux verbunden ist und dieser Reflux

stark mit Adenokarzinomen assoziiert ist, erklärt dies das erhöhte Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus bei Adipösen (Lagergren, Bergström, Lindgren, & Nyrén, 1999).

## 1.11 Therapie

Die Therapie der Adipositas besteht aus einer Kombination von diätetischen Maßnahmen, körperlicher Betätigung und Verhaltensänderung. Personen, die trotz konservativer Maßnahmen ihr Gewicht nicht reduzieren und die für eine operative Therapie aufgrund ihres geringeren BMI  $<35\text{kg/m}^2$  nicht infrage kommen, existieren pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten. Außerdem besteht bei Personen mit einem BMI  $>35\text{kg/m}^2$  mit assoziierten Erkrankungen und Personen mit einem BMI  $>40\text{kg/m}^2$  die Möglichkeit der bariatrischen Chirurgie. Aufgrund der steigenden Inzidenz der Adipositas wird an der Entwicklung von weniger invasiven Therapieoptionen zur Gewichtsreduktion gearbeitet. Aktuell wären hier die endoskopischen Devices, Endosphere und EndoBarrier® zu nennen. Hierzu gehört auch der Magenballon. Wichtig für die Auswahl der optimalen Therapie ist neben der Aufstellung eines Risiko-Nutzen Verhältnisses das Gewicht des Patienten sowie die Präferenz des Patienten für eine beliebige Therapie (Wirth, Adipositas, 2008). Vor Beginn der Therapie sollten die Therapieziele dringend mit dem Patienten erörtert werden, denn bei keiner anderen Erkrankung liegen Erwartung des Patienten und Vorstellung des Therapeuten so weit auseinander wie bei der Adipositas. Enttäuschung und ein Therapieabbruch wären eventuell die Folge (Foster, Wadden, Vogt, & Brewer, 1997). Die Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG) hat in ihren Leitlinien neben der Gewichtsabnahme weitere wichtige Therapieziele aufgelistet. Dazu gehören: die Abnahme von Beschwerden, die Steigerung der Leistungsfähigkeit, der Befindlichkeit und der Lebensqualität, weniger Zeiten der Arbeitsunfähigkeit, ein geringeres Risiko für vorzeitige Berentung und die Reduktion von Medikamentenkosten und Mortalität.

### **1.11.1 Ernährungstherapie**

Das Ziel einer Ernährungstherapie ist, die Energiezufuhr, die in Form von Nahrung zugeführt wird, zu reduzieren. Dies geschieht in der allgemeinen Annahme, dass ein Überschuss an Nahrungsaufnahme und somit Energiezufuhr in Kombination mit einem inaktiven Lebensstil in Übergewicht und Adipositas resultiert.

#### **1.11.1.1 Fettarme und kohlenhydratreiche Kost**

Bei dieser Diät wird die Aufnahme von Fett auf 60 Gramm pro Tag beziehungsweise auf unter 30% reduziert während Kohlenhydrate nach Belieben verzehrt werden dürfen.

Die Women's Health Initiative Dietary Modification Trial, die 48.835 postmenopausale Frauen mit einem Alter von jeweils mindestens 50 Jahren einschloss, kamen zu folgendem Ergebnis: Die Frauen, in der Interventionsgruppe, die Einzel- und Gruppensitzungen bekamen um ihre Fettaufnahme unter Anleitung zu reduzieren nahmen mehr Gewicht ab und hielten ein geringeres Gewicht als die Frauen der Kontrollgruppe, welche diätetisches Schulungsmaterial erhielten (Howard, et al., 2006).

#### **1.11.1.2 Kohlenhydratarme und fettreiche Kost**

Bei dieser Diät sind maximal 100 Gramm an Kohlenhydraten pro Tag beziehungsweise unter 20% der Gesamtzufuhr erlaubt. Es dürfen jedoch 55-60% Fett und viel Eiweiß konsumiert werden (Wirth, Adipositas, 2008). Während der langfristige Erfolg dieser Diät meist wegen mangelnder Compliance der Patienten ausbleibt, ist eine kurzfristige Gewichtsabnahme mithilfe dieser Diät gut möglich. (Samaha, et al., 2003)

#### **1.11.1.3 Proteinreiche, fett- und kohlenhydratarme Kost**

Diese Diät setzt sich zu 25% bis 30% aus Proteinen zusammen und ist fett- und kohlenhydratarm. Durch den hohen Proteingehalt erreicht man eine gute Sättigung wodurch wiederum eine deutliche Gewichtsreduktion erzielt wird. Durch diese Art der Diät wird der Insulinspiegel deutlich gesenkt und die

Lipogenese gehemmt, während die Lipolyse gesteigert wird (Wirth, Adipositas, 2008).

#### 1.11.1.4 Extrem niedrigkalorische Diäten

Als extrem niedrigkalorische Diäten werden Diäten mit einer Kalorienaufnahme zwischen 200 und 800kcal pro Tag bezeichnet. Unter dieser Kalorien-Angabe gibt es nur noch die Nulldiät beziehungsweise das totale Fasten. 25% bis 50% des Brennwertes entfallen dabei auf Proteine und ungefähr 30% entfallen auf Fett. Diesen hohen Proteingehalt erhält man durch Milch-, Soja- oder Eiweißpulver, welches in Wasser gelöst und dann als Flüssigkeit konsumiert wird (Tsai & Wadden, 2006). Auch bei dieser Diät entleeren sich die Glykogenspeicher und es kommt zum Wasserverlust, was einen schnellen Gewichtsverlust bewirkt (Wirth, Adipositas, 2008). Das unbeaufsichtigte Durchführen dieser Diät kann ernsthafte Komplikationen hervorrufen und sogar tödlich verlaufen. Die meisten Komplikationen geschahen in den 70er Jahren (Tsai & Wadden, 2006). Die DAG empfiehlt extrem niedrigkalorische Diäten als Mahlzeitenersatz und als Formuladiät daher für längstens 12 Wochen. Nach Absetzen der Formuladiät und Umstellen auf Mischkost gilt es das Gewicht zu halten, was jedoch nur wenigen Adipösen gelingt. Ersetzt man allerdings ein oder zwei Hauptmahlzeiten durch ein Formulaprodukt, so sind die Ergebnisse recht zufriedenstellend (Wirth, Adipositas, 2008).

#### 1.11.1.5 Totales Fasten/ Nulldiät

Diese Diät beschreibt eine totale Nahrungskarenz, bei der nur der Verzehr von energiefreien Getränken erlaubt ist. Eine Überschreitung von einem 4-wöchigen Zeitraum sollte hierbei vermieden werden. Wichtig ist eine ausreichende Trinkmenge von mindestens zwei Litern. Diese Art der Diät erfordert aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen, besonders bei bestehenden Begleiterkrankungen, eine ärztliche Überwachung. Vor allem Schwäche, Schwindel, Müdigkeit, epigastrische Schmerzen, Haarausfall und Hunger werden beschrieben. Außerdem kam es zu metabolischen Nebenwirkungen wie Ketonämie mit metabolischer Azidose, Hyperurikämie, Proteinkatabolismus und negativer Bilanz von Elektrolyten, Spurenelementen und Vitaminen. Die entstehende Eiweißhydrolyse, die neben der Skelettmuskulatur auch das

Myokard betreffen kann, ruft manchmal Herzrhythmusstörungen und Kammerflimmern hervor. Totales Fasten wird daher von keiner Fachgesellschaft zur Gewichtsreduktion empfohlen. Weil nach Ablauf des Fastens das Gewicht rasch wieder ansteigt und man zudem allein durch das Fasten nicht lernt seine Ernährungsgewohnheiten und sein Essverhalten umzustellen, ist die Nulldiät für Adipöse zur dauerhaften Gewichtsreduktion nicht geeignet (Wirth, Adipositas, 2008).

### **1.11.2 Bewegungstherapie**

Diese Form der Therapie ist definiert als jede Aktivität in der große Muskelgruppen involviert sind und die zu einer Steigerung der Herzfrequenz führen. Körperliche Aktivität ist besonders wichtig um langfristig den erzielten Gewichtsverlust beizubehalten. Bei übergewichtigen Frauen wurde ein Dosis abhängiger Effekt beobachtet, der die Anzahl an körperlichen Aktivitäten auf die Gewichtserhaltung beschreibt. So zeigten Jakicic et al. (2008), dass 275 Minuten körperliche Aktivität pro Woche in Kombination mit Reduktion der Energieaufnahme zu einer Gewichtsabnahme von über 10% führen. Ältere oder adipöse Patienten benötigen ein höheres Level an körperlicher Aktivität um Gewicht zu verlieren und auch um ihr Gewicht zu halten. Lee et al. (2010) zeigten mithilfe einer Kohortenstudie, in die 34.000 Frauen mit einem mittleren Alter von 54,2 Jahren über 13 Jahre beobachtet wurden, dass diese im Mittel ungefähr 2,6kg zunahmen. Dabei nahm die Gruppe Frauen mit über 450 Minuten körperlicher Betätigung pro Woche 0,12kg weniger zu als die Gruppe, die unter 150 Minuten pro Woche aktiv war und 0,11kg gegenüber der Gruppe, die zwischen 150 und 450 Minuten körperlich aktiv war. Dabei zeigte sich jedoch nur ein Effekt der körperlichen Aktivität auf den Gewichtsverlust bei denjenigen Frauen, die einen BMI unter 25kg/m<sup>2</sup> hatten. Um das Körpergewicht allein mit körperlicher Aktivität auf einem bestimmten Level zu halten, muss ein Mensch mittleren Alters ungefähr 60 Minuten körperliche Aktivität am Tag ausüben. Als Übergewichtiger reicht also körperliche Aktivität ohne Reduzierung der Energieaufnahme nicht aus um eine Gewichtszunahme zu verhindern oder sogar Gewicht zu reduzieren (Lee, Djoussé, Sesso, Wang, & Buring, 2010). Dennoch ist sportliche Aktivität für Übergewichtige sehr

empfehlenswert, denn man kann auf andere Weise davon profitieren. Zum einen wird die Insulin-Sensitivität gesteigert und einer Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 somit vorgebeugt (Hu, Rico-Sanz, Lakka, & Tuomilehto, 2006). Zum anderen führt langfristiges Training zu einer Verminderung von viszeralem Fett, was zu einer Verringerung des kardiovaskulären Risikos beiträgt (Hunter, et al., 2010).

### **1.11.3 Verhaltenstherapie und Lifestyle-Änderung**

Das Ziel einer Verhaltenstherapie ist es die Patienten bei einer langfristigen Änderung ihrer Essgewohnheiten zu unterstützen und ihnen Fehler in der Wahl der Lebensmittel aufzuzeigen. Dabei ist selbstbeobachtendes Verhalten, welches oftmals das Aufstellen von Ernährungstagebüchern einschließt, ein Schlüsselement in einem erfolgreichen Programm zur Gewichtsreduktion. Die Teilnehmer dieses Programms werden darüber unterrichtet wie sie die Kalorien ihrer Nahrungsmittel berechnen. Ein weiteres Werkzeug der Verhaltensmodifikation ist die Stimulus-Kontrolle. Hierbei werden die Teilnehmer unterrichtet, darauf zu achten, welche Umwelteinflüsse ihr Essverhalten beeinflussen und lernen, diese Umwelteinflüsse, welche sie in ihrem Essverhalten negativ beeinflussen und zu vermehrtem Essen führen, auszuschalten. Dazu gehört beispielsweise den Fernseher während des Essens auszuschalten um sich vollkommen auf die Nahrungsaufnahme und das Einstellen des Sättigungsgefühls konzentrieren zu können (Wirth, Adipositas, 2008). Auch die Größe des Tellers spielt bei der Nahrungsaufnahme eine Rolle. Je größer der Teller desto größer auch die aufgenommene Nahrungsmenge (Wansink & Cheney, 2005). Der Gewichtsverlust liegt bei einer Verhaltenstherapie zwischen 7% und 10% des Körpergewichts und erreicht sein Maximum innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der Therapie. Programme zur Verhaltenstherapie, welche sich über einen längeren Zeitraum erstrecken, haben eine größere Effektivität als kurze Programme (Jeffery, et al., 2000).

### 1.11.4 Medikamentöse Therapien

Neben einer Ernährungstherapie, Verhaltensmodifikation und Steigerung der körperlichen Aktivität kann auch die medikamentöse Therapie mit Antiadiposita unterstützend bei der Gewichtsreduktion wirken. Die Leitlinien zur evidenzbasierten Therapie der Adipositas in Deutschland (2007) von der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG) nennen dabei folgende Indikationen für eine medikamentöse Therapie:

- Patienten mit einem BMI  $\geq 27$  mit schweren Risikofaktoren oder Komorbiditäten mit erfolgloser Basistherapie, das die Komponenten Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie umfasst
- Patienten mit BMI  $\geq 30$  die im Basisprogramm (Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie) innerhalb von 3-6 Monaten keine Gewichtsabnahme  $>5\%$  hatten

Nur nach erfolgreicher Gewichtsabnahme von 2kg innerhalb der ersten 4 Wochen sollte die medikamentöse Therapie fortgesetzt werden.

#### 1.11.4.1 Sibutramin (Reductil®)

Sibutramin ist ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Die Gewichtsreduktion erfolgt hierbei über einen dualen Mechanismus. Zum einen wird der Sättigungseffekt verstärkt und zum anderen der Energieverbrauch gesteigert (Wirth, Adipositas, 2008). Li et al. (2005) zeigten, dass Patienten nach 12-monatiger Gabe im Durchschnitt 4,45kg verloren. Neben der Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um im Durchschnitt 1 bis 3mmHg (McMahon, et al., 2000) ist die Einnahme von Sibutramin mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert. Aufgrund einer Studie, die 10.744 übergewichtige Probanden mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und/oder Diabetes mellitus Typ 2 einschloss und bei der 4,1% einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt und 2,6% einen Schlaganfall erlitten, wurden Medikamente mit dem Wirkstoff Sibutramin durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 21. Januar 2010 vom Markt genommen (James, et al., 2010).

#### 1.11.4.2 Orlistat (Xenical®)

Orlistat ist ein Inhibitor der Lipasen des Gastrointestinaltraktes. Durch die Hemmung der Lipasen wird die Aufspaltung der Triglyceride und somit die Resorption von Monoglyceriden reduziert. Nebenwirkungen treten dabei vermehrt im Verdauungstrakt in Form von Flatulenzen, Diarrhoen und Übelkeit auf. Diese Nebenwirkungen verbessern sich, wenn die Fettaufnahme auf 30% reduziert wird (Wirth, Adipositas, 2008). Durch die Malabsorption von Fett kann es zu vermehrter Bildung von Calciumoxalatsteinen und somit zu akutem Nierenleiden kommen, weshalb Orlistat nicht bei Patienten angewendet werden sollte, wenn Oxalatsteine in der Vorgeschichte schon einmal aufgetreten sind (Weir, et al., 2011).

#### 1.11.4.3 Exenatide (Byetta®)

Exenatide ist ein GLP-1 Rezeptor Agonist, welcher ebenso wie Liraglutide nicht primär zur Behandlung der Adipositas zugelassen ist, sondern nur als „Off-Label-Use“ zur Therapie der Adipositas in Deutschland Verwendung finden. Durch die Bindung an den Rezeptor führt es zur Verzögerung der Magenentleerung, Hemmung des Appetits, Stimulation der Insulinausschüttung und Hemmung der Glukagon-Sekretion (Wirth, Adipositas, 2008). Bislang ist es nur für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Unterstützung der medikamentösen Einstellung des HbA1C zugelassen, bei denen eine alleinige Einstellung mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen nicht die gewünschte Einstellung des Blutzuckers bringt. Es wird 2x täglich vor den Mahlzeiten subkutan appliziert. DeFronzo et al. (2005) zeigten, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die 30 Wochen mit Exenatide 10µg behandelt wurde, in dieser Zeit  $2,8 \pm 0,5$ kg abnahmen.

#### 1.11.4.4 Liraglutide (Victoza®)

Liraglutide ist ein lang wirksames GLP-1 Analogon. Dieses Medikament ist in Europa bislang nur zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Aufgrund seiner langen Wirkdauer muss Liraglutide nur 1x täglich subkutan appliziert werden. Astrup et al. (2009) zeigten in einer Studie, welche die Auswirkungen von Liraglutide, Orlistat und einem Placebo auf das

Körpergewicht untersuchten, dass nach 20 Wochen die Probanden, welche Liraglutide bekamen den größten Effekt im Hinblick auf die Gewichtsreduktion erzielten. So nahmen die Patienten abhängig von der applizierten Dosis (1,2mg, 1,8mg, 2,4mg, und 3mg) 4,8kg, 5,5kg, 6,3kg und 7,2kg ab. Die Placebo-Gruppe erreichte 2,8kg Gewichtsabnahme und die Orlistat-Gruppe 4,1kg (Astrup, et al., 2009).

### **1.11.5 Operative Therapie**

Die Behandlungskosten zur Therapie der Adipositas sind immens. In den USA werden jährlich ungefähr 100 Milliarden Dollar für die Behandlung von Adipositas und deren Komplikationen ausgegeben (Ludwig & Pollack, 2009). Hinzu kommen andere Kosten, wie krankheitsbedingte Arbeitsausfälle, frühere Berentung und sinkende Lebenserwartung (Peeters, et al., 2003). Auch die Anzahl an bariatrischen Operationen (baros griech. =Gewicht, iatrikos griech. = Medizin) steigt.

Neben ausreichender Motivation und Akzeptanz der damit verbundenen Kontrolluntersuchungen seitens der Patienten, sollten vor Indikationsstellung mindesten 6-12 Monate konservative Maßnahmen zur Gewichtsreduktion durchlaufen worden sein. Für die Durchführung der Operation kommen nur chirurgische Kliniken infrage, die auch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen gewährleisten können oder, die in Kooperation mit einer Adipositasereinrichtung stehen.

Bariatrische Operationen kommen bei Patienten mit einem BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  oder bei Patienten mit einem BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  mit schwerwiegenden Begleit- oder Folgekrankheiten wie Gonarthrose, Coxarthrose, Dorsopathien, schwer einstellbarem Diabetes mellitus oder Hypertonus sowie Arteriosklerose oder obstruktivem Schlaf-Apnoe Syndrom in Frage. Zwei grundlegende Mechanismen bedingen die Gewichtsreduktion der bariatrischen Operation: Zum einen die Restriktion, welche die Kalorienaufnahme durch verminderte Kapazität des Magens einschränkt und zum anderen bedingt die Malabsorption eine verminderte Absorption von Nahrungsbestandteilen und führt auf diese Weise zum Gewichtsverlust (Wirth, Adipositas, 2008).

Je nach Operationsart sind die Komplikationen unterschiedlich stark verteilt und von unterschiedlichem Schweregrad. Finks et al. (2011) zeigten anhand von 25.469 Patienten, die sich im Zeitraum Juni 2006-Dezember 2010 einer bariatrischen Operation unterzogen, dass die postoperativen Komplikationen von der Art der Operation sowie von den vorliegenden Komorbiditäten abhängig ist. So zeigte sich die höchste Rate an Komplikationen nach biliopankreatischer Diversion mit Duodenal Switch (9,68%), gefolgt vom laparoskopischen Magenbypass (3,58%) und offenen Magenbypass (3,51%) sowie nach Sleeve-Gastrektomie (2,46%). Von diesen 25.469 Patienten erlitten 1245 (4,9%) mindestens eine geringgradige Komplikation wie beispielsweise Wundheilungsstörungen (2,2%), Anastomosenstrikturen (1,1%) oder geringgradige Blutungen (1,3%). 644 Patienten (2,5%) erlitten schwere Komplikationen wie abdominale Abszesse (0,5%) oder ein Leck der Anastomose (0,6%). 23 Patienten (0,1%) starben nach der bariatrischen Operation. Die meisten Komplikationen traten bei Patienten mit folgenden Komorbiditäten auf: vorausgegangener venöser Thrombembolie (1,9%), Patienten mit Mobilitätseinschränkungen (1,61%), koronare Herzerkrankung (1,53%) Lungenerkrankungen (1,26%) und Zigarettenrauchen (1,2%) (Finks, et al., 2011).

Ziel der bariatrischen Chirurgie ist es, die Morbidität und Mortalität die im Zusammenhang mit der Adipositas stehen, zu reduzieren. Studien belegen, dass operative Verfahren zur Gewichtsreduktion, das Auftreten von Komorbiditäten die mit Adipositas assoziiert sind, reduzieren, während sie die Lebensqualität erhöhen und die Ausgaben für Medikamente und die Anzahl der krankheitsbedingten Arbeitsausfälle senken (Christou, et al., 2004). Den größten Nutzen aus einer bariatrischen Operation ziehen Adipöse mit einem BMI  $>40\text{kg/m}^2$ , wobei der Gewichtsverlust nach Magenbypass-Operation im Vergleich zur Sleeve-Gastrektomie größer ist (Maggard, et al., 2005). Die chirurgische Therapie ist der konventionellen Therapie in Hinsicht auf Verbesserung der Risikofaktoren mit Ausnahme der Hypercholesterinämie überlegen (Wirth, Adipositas, 2008). Diabetes mellitus Typ 2 verschwand in 77% der Fälle und verbesserte sich oder verschwand vollständig in 86% der Fälle, während der Hypertonus in 62% der Fälle verschwand. Auch das obstruktive Schlaf-Apnoe Syndrom verbesserte sich oder verschwand in 84%

(Buchwald, et al., 2005). Beim Diabetes mellitus Typ 2 ist die Verbesserung von dem durchgeführten Verfahren abhängig. Den größten Effekt erreicht dabei die biliopankreatische Diversion/ Duodenal Switch (in 95% der Fälle verschwand der Diabetes) und den geringsten Effekt erzielt das Magenband mit Verschwinden des Diabetes in 57% der Fälle (Buchwald, et al., 2009).

#### 1.11.5.1 Magenbypass (Roux-en-Y)

Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Kombination von Magenrestriktions- und Malabsorptionsverfahren. Dieses Verfahren ist der Goldstandard unter den bariatrischen Operationen. Hierbei wird mithilfe einer Klammernaht der proximale Magenfundus vom restlichen Magen getrennt. Der proximale Anteil, Pouch genannt, hat somit ein Füllungsvolumen von 15-30 ml. Nachdem das Jejunum 30-50 cm distal vom Treitz-Band durchtrennt wurde, wird die distale Schlinge des Dünndarms mit dem Magenpouch anastomosiert (alimentärer Schenkel). Der größere Restmagen wird mit dem Dünndarm, in den die Verdauungssäfte münden ca. 50 cm hinter dem Duodenum abgetrennt (biliopankreatischer Schenkel) und ungefähr 100 cm hinter dem alimentären Schenkel seitlich anastomosiert. Der größte Vorteil des Roux-en-Y-Magenbypasses, gegenüber dem Schlauchmagen, liegt in der Verbesserung eines bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 (Pournaras, et al., 2011)

Der Magenbypass bewirkt durch Schaffung eines Pouches eine Restriktion und durch Verkürzung der, für die Resorption zuständigen Fläche, eine Malabsorption (Wirth, Adipositas, 2008). Durch Abtrennung von großen Teilen des Magens wird auch die Ghrelinproduktion stark reduziert, weshalb vermutet wird, dass die Gewichtsabnahme nach Magenbypass auch durch Wegfall des appetitfördernden Ghrelins erfolgt (Tritos, et al., 2003). Durch Ausweitung des Pouches, Entstehung von peptischen Ulzera oder Nahtinsuffizienz kann es zu Komplikationen kommen. Zudem besteht das Risiko der Entstehung eines Dumping-Syndroms mit Symptomen wie Schwindel, Übelkeit, Diaphoresis, Diarrhoe und abdominalen Schmerzen. Die entstehende Malabsorption kann zudem zu Vitamin- und Mineralstoffmangel führen (Wirth, Adipositas, 2008).

#### 1.11.5.2 Biliopankreatische Diversion

Auch diese Verfahren bietet die Kombination des Magenrestriktions- mit einem Malabsorptionsverfahren, wobei hier die Malabsorption überwiegt. Hierbei wird der distale Magen reseziert und eine Anastomose zwischen Ileum und proximalem Magen geschaffen. Dieser Restmagen hat daraufhin eine Kapazität von 250-500 ml. Es existieren bei dieser Operation 2 verschiedene Techniken: die biliopankreatische Diversion mit „Duodenal-Switch“ und ohne „Duodenal-Switch“. Bei der Variante mit Duodenal-Switch bleibt das Antrum erhalten, weil der Magen in Längsrichtung reseziert wird. Somit bleibt auch der Pylorus erhalten, während das Duodenum durchtrennt und blind verschlossen wird. Der Magen wird mit dem Ileum anastomosiert und der Dünndarm mit dem anderen Ende des Ileums end-zu-Seit anastomosiert. Weil die Nebenwirkungen durch Elektrolytverluste, Vitamin- und Eisenmangel erheblich sein können, ist die biliopankreatische Diversion meist ein Sekundäreingriff bei Versagen von vorherigen Eingriffen (Wirth, Adipositas, 2008).

#### 1.11.5.3 Magenschlauch („sleeve-resection“)

Der Schlauchmagen gehört zu den rein restriktiven Operationen, bei welcher der größte Teil der großen Kurvatur entfernt und ein Magenschlauch geformt wird. Durch Entfernung von großen Teilen des Magens wird auch ein Großteil der Ghrelin-produzierenden Zellen entfernt, was postoperativ weniger Hunger nach sich zieht. Dieser Effekt ist beim Schlauchmagen ausgeprägter als beim Magenbypass (Karamanakos, Vagenas, Kalfarentzos, & Alexandrides, 2008). Dieses Verfahren hat gegenüber den anderen Verfahren einige Vorteile. Es ist relativ einfach durchzuführen und bei fehlender Gewichtsabnahme ist eine Operation zum Magenbypass möglich (Wirth, Adipositas, 2008).

#### 1.11.5.4 Magenband („adjustable gastric banding“)

Das Magenband ist ein rein restriktives Verfahren. Hierbei wird der Magen, durch einen silikonbeschichteten Ring, der über ein Silikonband mit einem subkutan platzierten Port verbunden ist, in zwei Kompartimente geteilt. Dieser Port regelt mittels Punktion und Applikation von Kochsalzlösung die Weite des Bandes und somit die Enge zwischen Vormagen und Restmagen. Auf diese

Weise wird das Magenreservoir auf etwa 1/50 verringert und es stellt sich bereits nach etwa einer halben Tasse Nahrungsaufnahme ein Sättigungsgefühl ein (Wirth, Adipositas, 2008). Bezüglich der Effektivität im Hinblick auf die Gewichtsreduktion kommen australische, amerikanische und europäische Studien zu ähnlichen Ergebnissen. So liegt die Gewichtsreduktion bei 45-75% nach zwei Jahren (Fox, Fox, Srikanth, & Rumbaut, 2003). Obwohl man mit dem Magenband eine gute Gewichtsreduktion erreichen kann, birgt es hohe Risiken und Komplikationen kommen häufig vor, sodass nahezu 50% der Patienten mit Magenband eine erneute Operation benötigen (Himpens, et al., 2011). Bei diesen Komplikationen handelt es sich um Ösophagitis, Ösophagusdilatation, Hiatushernien, Infektionen des Ports, Geschwüre und Nekrosen, sowie Verrutschen des Bandes und Obstruktionen.

### **1.11.6 Endoskopische Verfahren**

Bei den operativen Verfahren handelt es sich um die effektivste Behandlung der morbid Adipositas. Es ist jedoch auch das Verfahren mit der höchsten Komplikationsrate. Dabei sind vor allem Anastomoseninsuffizienzen und kardiopulmonale Ereignisse die Komplikationen mit dem höchsten letalen Potential. Dadurch wird die Notwendigkeit von weniger invasiven Verfahren zur Behandlung der Adipositas deutlich. Dies führte zu einer Ausweitung der endoskopischen Verfahren, die weniger invasiv sind und weniger Komplikationen nach dem Eingriff bewirken sollen (Ibrahim, Blero, & Deviere, 2010).

#### **1.11.6.1 Magenballon**

Beim Magenballon handelt es sich um ein endoskopisch eingesetztes Implantat, das durch Dehnung der kleinen Magenkurvatur ein Sättigungsgefühl induzieren kann. Zur Anwendung kommen Ballons aus Silikon, welche mit Flüssigkeit gefüllt werden oder Ballons aus Polyurethan, die mit Luft gefüllt werden (Wirth, Adipositas, 2008).

Der durchschnittliche Excess Weight loss beträgt bei 500ml Ballons 38% und bei 600ml Ballons 48% nach 4 bis 6 Monaten. Vor allem in der ersten Woche

kommt es bei fast allen Patienten zu Übelkeit mit Erbrechen und epigastrischen Schmerzen. Auch Hypokaliämien, Refluxösophagitiden, Druckulzera und Erosionen kommen vor (Roman, et al., 2004).

Der größte Nachteil dieses Verfahrens ist die erneute Gewichtszunahme nach Explantation des Magenballons. So zeigten Dastis et al. (2009) dass 63% der Patienten, 6 Monate nach Entfernung des Magenballons einen Gewichtsverlust von >10% zu verzeichnen hatten, es jedoch zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung (4,8 Jahre) nur bei 28% der Patienten der Fall war.

Deshalb scheint der Magenballon besonders für Patienten in Frage zu kommen, die durch bisherige konservative Therapien keinen Gewichtsverlust erreicht haben oder die sich gegen eine Operation entscheiden. Außerdem kommt es für Patienten infrage, die vor chirurgischen Eingriffen schnellstmöglich ihr Gewicht reduzieren müssen um Komplikationen zu vermindern.

#### 1.11.6.2 Endobarrier

Hierbei handelt es sich um einen 60 cm langen, undurchlässigen Fluoropolymer-Schlauch (vgl. Abbildung 2), der endoskopisch im Dünndarm, platziert wird. Dieser wird mithilfe eines Nitinol-Ankers, welcher mit Widerhaken bestückt ist, hinter dem Pylorus im Bulbus duodeni verankert. Der Nahrungsbrei gelangt somit, aus dem Magen kommend, in den Fluoropolymer-Schlauch und kommt somit nicht mit der Wand des Duodenums in Kontakt (vgl. Abbildung 3). Auch mit den Pankreasenzymen und den Gallensäuren kommt der Nahrungsbrei erst nach der Passage durch den Schlauch in Kontakt. Dies führt zu einer Malabsorption ähnlich wie beim operativen Magenbypass (Schouten, et al., 2010). Erste Studien belegen die Effektivität des Endobarrier. So zeigte sich ein Gewichtsverlust von 24% innerhalb von 12 Wochen (Rodriguez-Grunert, et al., 2008). Eine andere Studie zeigte einen Gewichtsverlust von 22% (10,3kg) innerhalb von 12 Wochen, verglichen mit der Kontrollgruppe, die 5% (2,6kg) Gewicht abnahm (Tarnoff, et al., 2009). Der Endobarrier hat zudem einen positiven Einfluss auf den Glucosestoffwechsel. So verbesserte sich der bestehende Typ 2 Diabetes bei 7 von 8 Probanden. Dies zeigte sich im niedrigeren Glucosespiegel, geringerem HbA1C und Verringerung der antidiabetischen Medikation nach 12 Wochen (Schouten, et al., 2010). Wie sich

der Glucosestoffwechsel langfristig verhält, müssen zukünftige Studien zeigen. Doch trotz aller positiven Ergebnisse im Hinblick auf Gewichtsreduktion und Verringerung des HbA1C, birgt auch der Endobarrier Komplikationen. So mussten bei 4/26 und 5/25 Probanden der Endobarrier vorzeitig entfernt werden. Die Gründe hierfür waren Blutungen (3), Dislokationen (3), Obstruktionen im Schlauch (2) und anhaltende abdominale Schmerzen (1).



Abbildung 2 – Endobarrier

Quelle: Surg Endosc, Vol. 23, No. 3



Abbildung 3 - Lokalisation des Endobarrier

Quelle: G.I. Dynamics

### 1.11.6.3 SatiSphere™

Beim SatiSphere™ handelt es sich um einen Nitinol-Draht, der mit kleinen Netzen aus Polyethylenterephthalat (PET) bestückt ist. An seinem Ende befinden sich pig-tails. Aufgrund seiner Anpassungsfähigkeit nimmt er die physiologische C-Form des Duodenum an und verbleibt an diesem Ort ohne eine zusätzliche Verankerung (vgl. Abb. 4). Auf diese Weise nimmt er ungefähr 40-70% des Durchmessers des Duodenum ein. Dieses Implantat kann mittels Endoskopie innerhalb kurzer Zeit (ca. 15 Minuten) positioniert werden. Ziel dieses Implantats ist es, die Nahrungspassage durch das Duodenum zu verlangsamen. Dadurch ähnelt der Effekt von Endosphere einer exogenen GLP-1-Analoga Applikation und kann möglicherweise darüber zu einer Gewichtsreduktion beitragen.

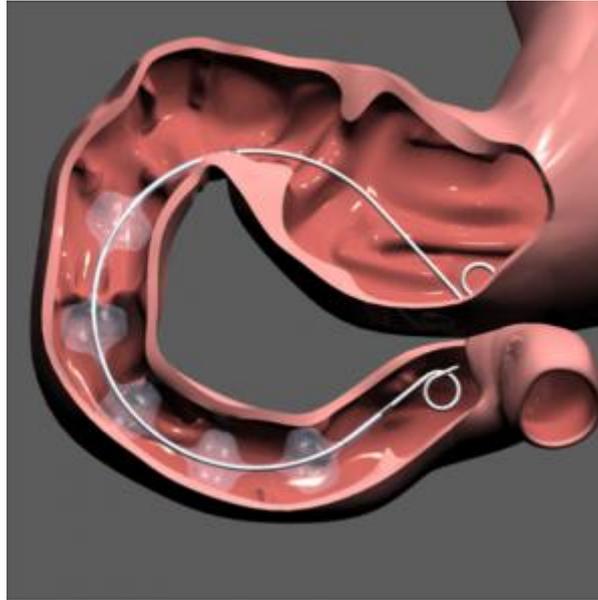


Abbildung 4 - ordnungsgemäße Lokalisation des Devices

Quelle: <http://www.medlatest.com/2012/05/01/incisionless-antiobesity-device-gets-ce-mark/>

#### 1.11.6.4 Transorale Gastroplastik

Hierbei handelt es sich um ein restriktives Verfahren. Mithilfe einer Heftklammer-Apparatur wird eine Plikatur zwischen der vorderen und hinteren Magenwand geschaffen. Somit wird ein Schlauch geformt, der sich vom distalen Ösophagus über die kleine Magenkurvatur erstreckt. Dies bewirkt bereits nach geringer Nahrungsaufnahme ein Sättigungsgefühl. Dieses Verfahren kann unter allgemeiner Anästhesie innerhalb von 30-45 Minuten und ambulant durchgeführt werden (Ibrahim, Blero, & Deviere, 2010). Außerdem kann bei Gewichtsstagnation eine Umwandlung in einen Roux-Y-Magenbypass einfach erfolgen.

Familiari et al. (2011) zeigten bei Patienten mit transoraler Gastroplastik eine Verringerung des BMI um 33,9%, 42,6% und 44,8% nach 3, 6 und 12 Monaten. So verringerten Patienten mit einem BMI  $<40\text{kg/m}^2$  ihren Ausgangs-BMI um 52,2% und Patienten mit einem BMI  $>40\text{kg/m}^2$  verringerten ihren BMI um 41,3% innerhalb von 12 Monaten. Dieses Verfahren wirkte sich außerdem auf den HbA1C und den Triglyceridspiegel aus. So war nach 12 Monaten eine

Verringerung des HbA1C von anfangs durchschnittlich 7,0% auf 5,7% und eine Verringerung des Triglyceridspiegels von 142,9mg/dL auf 98mg/dL zu verzeichnen. Auch der HDL-Spiegel wurde positiv beeinflusst. Er stieg von 47,0mg/dL auf 57,5mg/dL.

Die beschriebenen Nebenwirkungen sind abdominale Schmerzen, Dysphagie, Übelkeit und Erbrechen (Devière, et al., 2008). In einer anderen Studie kam es bei 2 Patienten zu einem Pneumoperitoneum, welches einmal perkutan mit einer Hohlnadel und einmal konservativ behandelt wurde. Bei einem weiteren Patienten kam es zu einer Magenperforation, die auf eine Fehlfunktion der Klammer-Apparatur zurückgeführt wurde. Nach erneuter technischer Anpassung des Gerätes kam es zu keinen weiteren Komplikationen (de Jong, Mathus-Vliegen, Veldhuyzen, Eshuis, & Fockens, 2010).

## **1.12 Zielstellung und Hypothese der vorgelegten wissenschaftlichen Arbeit**

Der aufgezeigte Stand der Forschung hinsichtlich einer Assoziation von Übergewicht und erhöhtem Auftreten von Komorbiditäten wie beispielsweise Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonus macht deutlich, wie wichtig weitere Forschungsanstrengungen sind, um Therapieoptionen zu finden, die mit einer möglichst geringen Komplikationsrate bestmögliche Resultate erzielen. Bislang gibt es zu den endoskopischen Therapieoptionen zur Gewichtsreduktion wenig Erfahrung. Mit der SatiSphere™ Studie, welche an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurde, liegen nun erstmals Daten zum Gewichtsverlauf bei Behandlung mit diesem neuen Device vor. Im Rahmen der hier vorgelegten wissenschaftlichen Arbeit wurden 7 Patienten aus der SatiSphere™ Studie im Hinblick auf die Gewichtsreduktion und die Auswirkungen auf den GLP-1-Spiegel untersucht. Um Einflüsse des SatiSphere auf die GLP-1-Sekretion festzustellen, wurde bei 7 Teilnehmern der SatiSphere™ Studie ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) zusätzlich ein Mixed-Meal-Toleranz Test durchgeführt, der Aufschluss über die Auswirkungen des Devices auf den GLP-1, den Glucose- und Insulinspiegel geben sollte.

# 2 Material und Methoden

---

## 2.1 SatiSphere™-Studie

In der hier vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurden 7 Patienten aus der SatiSphere™ Studie untersucht. Hier soll nun zum besseren Verständnis kurz auf die SatiSphere™ Studie eingegangen werden. Die Probanden der SatiSphere™ Studie wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Außerdem erhielten die Probanden zu den monatlichen Visiten eine Ernährungsberatung, die eine Reduktion der Gesamtenergiezufuhr um 500 kcal/Tag umfasste sowie Beratung zur Lebensstil-Veränderung. Zu Beginn der Studie wurden folgende Parameter erhoben und Untersuchungen durchgeführt:

- Demographische Daten
- Größe, Gewicht, BMI, Gesamtfettmasse
- Brust-, Taillen-, Hüft-, Arm- und Oberschenkelumfang
- Grundumsatz in kcal
- Anamnese zu Vorerkrankungen
- Vitalzeichen
- körperliche Untersuchung
- Kleines Blutbild
- Serumbiochemie
- Urinuntersuchung
- EKG
- Virologie (Hepatitis B, Hepatitis C und HIV)

### 2.1.1 Zielstellung der SatiSphere™ Studie

Ziel der prospektiv randomisierten SatiSphere™ Studie war, zu überprüfen, ob dieses neue endoskopisch platzierte Device Einflüsse hat im Hinblick auf:

- die Gewichtsreduktion innerhalb von 3 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe
- die Anzahl von Adverse Events im Vergleich zur Kontrollgruppe

bei adipösen Patienten (BMI>30kg/m<sup>2</sup>).

Die endoskopische Therapie enthielt die Implantation des Devices (SatiSphere) sowie Ernährungsberatung und Beratung zu Veränderungen des Lebensstils. Dies erfolgte jeweils zu den monatlich stattfindenden Visiten. Die Ernährungsberatung umfasste dabei eine Reduktion der Gesamtenergiezufuhr um 500 kcal/Tag.

### **2.1.2 Hypothese und Zielkriterien der Studie**

Die Hypothese der Studie lautete, dass die Implantation des endoskopisch platzierten Devices innerhalb von 3 Monaten zu einem Gewichtsverlust führt. Weiterhin wurde untersucht ob eine Reduktion der Co-Morbiditäten erfolgt, ob das Device einen Einfluss auf das Essverhalten hat und ob Komplikationen und Nebenwirkungen erfolgen.

- Hauptzielkriterium
  - Gewichtsreduktion: Körpergewicht; BMI
- Nebenzielkriterium
  - Reduktion der Co-Morbiditäten:
    - Anthropometrische Parameter
    - Systolischer/diastolischer Blutdruck und Puls
    - Glucosestoffwechsel
    - Lipidstoffwechsel
  - Änderung des Essverhaltens
  - Komplikationen und Nebenwirkungen

## **2.2 Probandenkollektiv**

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Folgenden Kriterien mussten die Teilnehmer der SatiSphere™- Studie erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:

- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Alter: 18-60 Jahre
- BMI: zwischen 30 und 50 kg/m<sup>2</sup>
- Männer oder nicht schwangere Frauen (entweder postmenopausale Frauen oder nachgewiesene Kontrazeption erforderlich)
- Gesund (festgestellt durch die Anamnese, körperliche Untersuchung, Urinuntersuchung, Blutentnahme inklusive Hepatitis B, Hepatitis C und HIV Serologie und 12-Kanal EKG)
- Der Proband ist in der Lage das Studienprotokoll zu verstehen

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Folgende Kriterien mussten ausgeschlossen werden um den Probanden die Teilnahme an der SatiSphere Studie zu ermöglichen:

- Zuteilung des Probanden in die Risikoklassifikation der ASA (American Society of Anaesthesiologists): ASA IV-V
- Vorhandener Morbus Chron oder Colitis ulcerosa
- Endokrine Ursachen, die zur Adipositas führen
- Diabetes mellitus Typ 2 (Nüchtern-Glucose >126 mg/dL und HbA1C >6,5 %)
- Alkohol- oder Drogen-Abusus oder Raucher
- Vorherige Operation des Gastrointestinaltraktes oder andere bariatrische Operation; eingeschlossen Einsetzen eines Magen-Bandes
- Blutungsneigung, Koagulopathie oder das Ablehnen von Blut-Transfusionen
- Schwangerschaft
- Benötigte Antikoagulation (Aspirin, NSAIDs) oder Steroide

- Eine gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 6 Monate, die eine Bluttransfusion abverlangte
- Andere Erkrankungen, die dazu führen könnten, dass der Proband non-compliant ist oder eine Erkrankung, die mit einer verminderten Lebenserwartung verknüpft ist
- Teilnahme an einer anderen Studie
- Unverständnis der Risiken, Nutzen, erwartete Ergebnisse, Alternativen und Veränderungen des Lebensstils, die im Zusammenhang mit bariatrischen Prozeduren gefordert sind
- Bekannte Binge-Eating -Störung oder eine andere Essstörung
- Aktive Psychose oder Hospitalisierung wegen einer Psychose innerhalb des letzten Jahres
- Suizidale Gedanken oder multiple Suizid-Versuche innerhalb der letzten 5 Jahre
- Signifikante Depression oder Borderline-Persönlichkeitsstörung

### **2.2.3 Rekrutierung der Probanden**

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in schriftlicher Form. Dabei wurden die Patienten nach ihrem Wunsch nach Teilnahme an der Studie befragt, die bereits in der interdisziplinären Adipositas-Sprechstunde des Ambulanzentrums des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf vorstellig wurden. Gründe für die Vorstellung in der Adipositas-Ambulanz waren vor allem der Wunsch nach Gewichtsreduktion und der Wunsch nach Aufklärung über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten. Die Motivation des Vorstellens in der Adipositas-Ambulanz erfolgte auf eigene Initiative, durch Rat des Hausarztes oder durch andere Gründe wie Internetrecherche und Empfehlung von Freunden/Bekanntem. Somit konnten 38 Patienten in die SatiSphere™ Studie eingeschlossen werden.

7 Teilnehmer der SatiSphere™ Studie nahmen zudem am Mixed-Meal Toleranz Test teil, der Aufschluss über die Auswirkungen des Devices auf den GLP-1-Spiegel geben sollte.

Es handelte sich dabei um 4 männliche und 3 weibliche Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 43,6 Jahren und einem Durchschnittsgewicht von 127,3kg (vgl. Tabelle 2).

## 2.2.4 Probandenübersicht

Tabelle 2- Probanden mit Teilnahme am Mixed-Meal Toleranz Test

Probanden-Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
1	Männlich	49	1,77	126,1	40,3
2	Männlich	42	1,75	129,3	42,2
3	Weiblich	52	1,68	93,4	33,1
4	Weiblich	40	1,74	133,7	44,2
5	Weiblich	47	1,69	94,6	35,2
6	Männlich	47	1,87	170,5	48,8
7	Männlich	28	1,78	143,4	45,3

## 2.3 Methode

### 2.3.1 Ablauf der Untersuchung

#### 2.3.1.1 Versuchstag ohne SatiSphere® Implantat

Bei jedem Patienten wurden die GLP-1-, Glukose- und Insulinspiegel nach standardisiertem Mixed-Meal-Test sowohl mit als auch ohne Device durchgeführt. Der Tag, an dem die Probanden ohne Device untersucht wurden, diente daher der Erfassung der physiologischen Parameter, die an einem zweiten Versuchstag mit denen, nach Implantation des Devices verglichen werden konnten.

### 2.3.1.2 Mixed-Meal Toleranz Test

Um das endoskopische Device zur Gewichtsreduktion und seine Auswirkung auf die GLP-1 -Ausschüttung vergleichen zu können, wurde ein Mixed-Meal Toleranz Test durchgeführt. Dieser Test wurde an jeweils zwei Tagen einmal ohne Implantat und einmal mit Implantat (SatiSphere®) durchgeführt. Da für die Messung der GLP-1 Werte ein Nullwert benötigt wurde, wurden die Probanden an den beiden Versuchstagen nüchtern erwartet. Die Probanden wurden über den Versuchsablauf aufgeklärt und jeder Versuchsteilnehmer konnte die Untersuchungen jederzeit und ohne Angabe eines Grundes abbrechen. Zur Bestimmung der Nüchtern-Werte von GLP-1, Glucose und Insulin wurde den Probanden venöses Blut entnommen. Anschließend wurden die Probanden aufgefordert die Testmahlzeit, aufrecht sitzend und in ruhender Position, innerhalb von 10 Minuten zu verzehren.

Nach 20, 60, 90 und 120 Minuten nach der Nahrungsaufnahme erfolgten weitere Blutentnahmen wobei nach 90 Minuten nur die Insulin- und Glucosespiegel, nicht jedoch der GLP-1 Spiegel bestimmt wurden. Während der gesamten Zeit, nach Aufnahme der Testmahlzeit, wurden die Probanden aufgefordert nichts zu trinken und zu essen.

### 2.3.1.3 Testmahlzeit

Die von den Probanden aufgenommene Testmahlzeit enthielt 534 kcal (2229,8 kJ) und setzte sich aus folgenden Komponenten zusammen:

Tabelle 3- Komponenten der Testmahlzeit

	Menge in g	Kcal	Kohlenhydrate in g	Fett in g	Eiweiß in g
Trinkmilch, entrahmt	200	70	9,8	0,0	7,0
Quark (Magerstufe)	150	70	6,0	0,0	20,3
Weißbrot	50	118	24,0	0,6	4,1
Marmelade	25	70	17,1	0,0	0,0
Butter (Süß-und Sauerrahm)	15	113	0	12,5	0,0
Frischkäse (Doppelrahmstufe)	15	50	0,4	4,7	1,6
Gesamt	455	534	57,3	18,2	33,0

### 2.3.2 GLP-1 Bestimmung

Zur Vorbereitung der GLP-1 Bestimmung wurde die Zentrifuge (Labofuge 400R. Function Line, Heraeus Instruments, Hanau, Germany) auf 4°C vorgekühlt und die benötigten Abnahmeröhrchen 30 Minuten im Eisbad vorinkubiert. Dabei handelte es sich um EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid)–Röhrchen, welche gebrauchsfertig und gefroren mit DPP-IV (Dipeptidylpeptidase 4) – Inhibitoren (10µl/ml Blut) geliefert wurden.

Zu Beginn erfolgte die Blutentnahme in das EDTA-Tube, welches direkt im Anschluss gut gemischt und wieder in das Eisbad zurückgestellt werden musste, wo es 15 Minuten zur Durchkühlung verblieb.

Danach erfolgte die Zentrifugation bei 4°C für 15 Minuten bei 3000x g. Anschließend wurden 500µl des Plasmas mit der Pipette abgenommen und in die, mit Probandennummer und Zeitpunkt beschrifteten Tubes, aliquotiert. Die

Tubes wurden in Flüssigstickstoff gegeben, um bis zum Ende aller nachfolgenden Blutentnahmen die Kühlkette nicht zu unterbrechen. Nach Abschluss aller Entnahmen wurden die Tubes bis zur Durchführung des Radioimmunoassays (RIA) bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Mithilfe eines Assays (GLP1T-36HK, Millipore, Billerica, MA, USA) erfolgte die GLP-1 Bestimmung per Radioimmunoassay an einem Beta-Counter (Berthold).

### **2.3.3 Statistische Methoden**

Die Auswertung erfolgte mithilfe der Statistiksoftware SPSS Statistics Version 19. Für die einzelnen Parameter wurden arithmetische Mittelwerte, die Standardabweichungen und die Signifikanz mittels T-Test ermittelt. Dafür wurde ein  $p$ -Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant festgelegt.

# 3 Ergebnisse

---

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse sind Grundlage der Publikation (Sauer, et al., 2013).

## 3.1 Anzahl, Alter und Geschlecht der Probanden

Bei den Probanden handelt es sich um 7 Teilnehmer der SatiSphere™-Studie, wovon 3 Probanden weiblich und 4 männlich waren. Das Durchschnittsalter lag bei 43,5 Jahren (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4- Demographie der Probanden mit Mixed-Meal Toleranz Test

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Alter		43,5	7,9
Geschlecht	weiblich	3	
	männlich	4	
Gewicht Studienbeginn		127,3	27,1
BMI Studienbeginn		41,3	5,5

## 3.2 Beschreibung der unerwünschten Ereignisse

Bei einer weiblichen Probandin kam es bereits nach 29 Tagen zu einer Migration mit spontaner Ausscheidung des Devices. Die GLP-1 Bestimmung sowie die Bestimmungen von Insulin und Glucose während des Mixed-Meal Toleranz Tests fanden jedoch ordnungsgemäß zu Zeitpunkten ohne und mit Device statt. Somit behielten 86% der Probanden das Device über einen Zeitraum von 3 Monaten.

### 3.3 Veränderung des Gewichts

Das Durchschnittsgewicht lag zu Studienbeginn bei den Probanden bei  $127,3 \pm 27,1$  kg. Die Probanden nahmen im Mittel nach 3 Monaten 4,8 kg an Körpergewicht ab. So lag das durchschnittliche Gewicht der Probanden nach 3 Monaten bei  $122,5 \pm 29,9$  kg (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5- Gewichtsverlust über 3 Monate

	Mittelwert	Anzahl der Probanden	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Gewicht zu Beginn	127,286	7	27,0504	10,2241
Gewicht nach 3 Monaten	122,486	7	29,9724	11,3285

Der Gewichtsverlust über die Dauer von 3 Monaten betrug  $4,8 \pm 6,0$  kg. Laut Tabelle 6 ist die Beeinflussung des Endosphere Implantats auf das Körpergewicht mit  $p=0,079$  als nicht signifikant einzustufen.

Tabelle 6- T-Test für abhängige Stichproben- Gewicht

	Mittelwert	Standardabweichung	Sig. (2-seitig)
Gewicht zu Studienbeginn und nach 3 Monaten	4,8000	6,0056	0,079

Abbildung 5 veranschaulicht die Mittelwerte des Körpergewichts vor Implantation, welches  $127,3 \pm 27,1$  kg betrug und nach 3 Monaten Behandlung mit dem Device, wo es bei  $122,5 \pm 29,9$  kg lag. Das Maximum zu Studienbeginn lag bei 170,5 kg und das Minimum bei 93,4 kg. Nach 3-monatiger Behandlung mit dem Endosphere Implantat lag das Maximum bei 168,5 kg und das Minimum bei 92,4 kg. Außerdem ist zu erkennen, dass die Spannweite des Gewichts nach 3-monatiger Behandlung mit dem Endosphere Device größer ist als zu Studienbeginn.

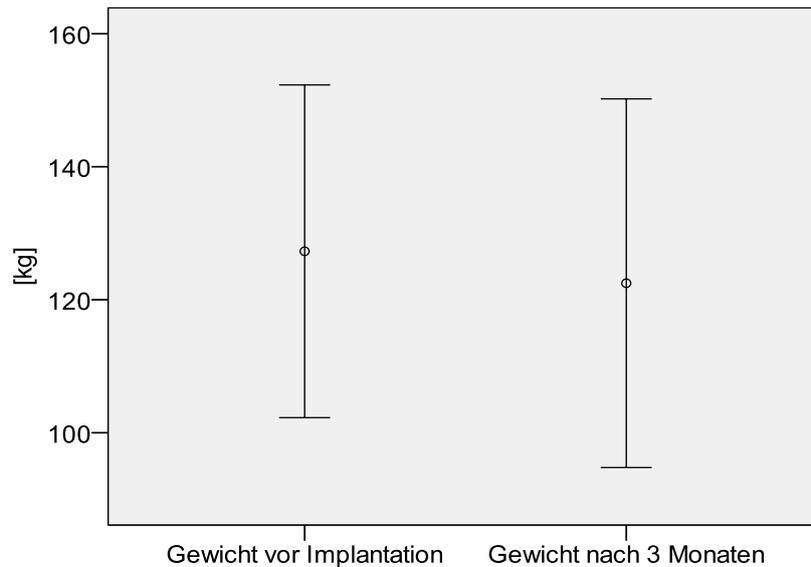


Abbildung 5 - Gewichtsverlust in 3 Monaten

### 3.4 Veränderung des BMI

Der durchschnittliche BMI der Probanden lag zu Studienbeginn bei  $41,3 \pm 5,58 \text{ kg/m}^2$ . Nach 3-monatiger Behandlung mit dem Endosphere Implantat lag der BMI bei  $39,62 \pm 6,77 \text{ kg/m}^2$  und sank somit um  $1,68 \pm 2,22 \text{ kg/m}^2$  während der Beobachtungsdauer (vgl. Tabelle 7)

Tabelle 7- Verlauf des BMI über 3 Monate

	Mittelwert	Anzahl der Probanden	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
BMI zu Beginn	41,3000	7	5,58152	2,10962
BMI nach 3 Monaten	39,6200	7	6,76945	2,55861

Die Tabelle 8 stellt die Ergebnisse der T-Tests beim Vergleich der BMI-Werte zu Studienbeginn und nach 3-monatiger Behandlung mit dem Endosphere Implantat dar. Demzufolge ist die Beeinflussung des Endosphere Implantats auf den BMI mit  $p=0,092$  als nicht signifikant einzustufen.

Tabelle 8- T-Test für abhängige Stichproben- BMI

	Mittelwert	Standardabweichung	Sig. (2-seitig)
BMI zu Studienbeginn und BMI nach 3 Monaten	1,68000	2,21814	0,092

Die Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte des BMI zu Studienbeginn sowie nach 3-monatiger Behandlung mit dem Endosphere Implantat. Das Maximum lag zu Studienbeginn bei 48,8 kg/m<sup>2</sup> und das Minimum bei 33,1 kg/m<sup>2</sup>. Während der Behandlungsdauer von 3 Monaten mit dem Implantat sank der BMI um 1,68±2,22 kg/m<sup>2</sup> und das Maximum lag bei 48,2 kg/m<sup>2</sup> und das Minimum bei 29,1kg/m<sup>2</sup>. Auch hier ist die größere Spannweite nach 3-monatiger Behandlung mit dem Endosphere Implantat im Vergleich zum Studienbeginn sichtbar.

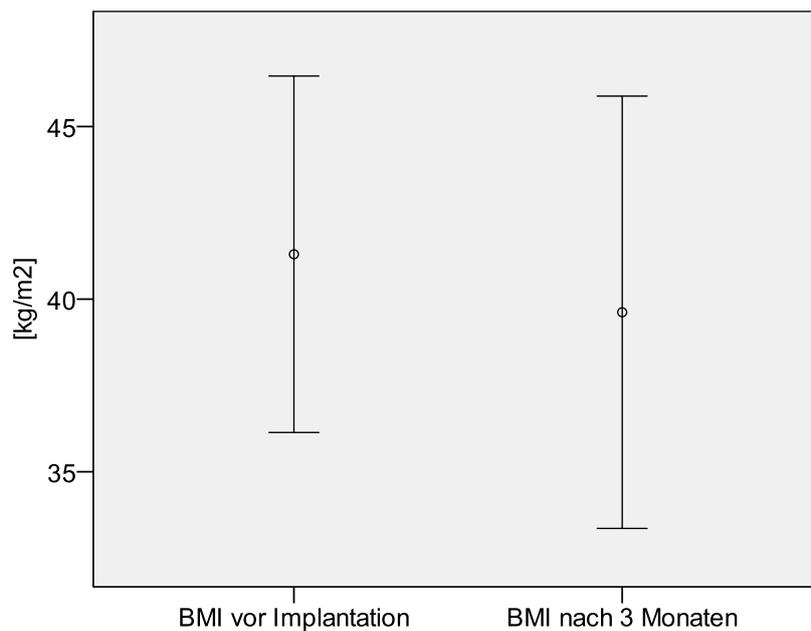


Abbildung 6 - Senkung des BMI in 3 Monaten

## 3.5 Veränderungen im GLP-1- Spiegel während des Mixed-Meal Toleranz Tests

### 3.5.1 GLP-1- Spiegel ohne Endosphere Implantat

Es wurden zu den Zeitpunkten 0, 20 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit die GLP-1 Spiegel der Probanden bestimmt. Dies geschah an zwei Tagen. Einmal fanden die Untersuchungen ohne das Implantat und einmal mit dem Implantat statt. Abbildung 7 zeigt die Mittelwerte sowie die Minima und Maxima während des Mixed-Meal Toleranz Test am Versuchstag ohne Endosphere Implantat. Zum Zeitpunkt 0 liegt das Maximum bei 2,56pmol/l und das Minimum bei 1,74pmol/l. 20 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit zeigt sich ein typischer Anstieg der GLP-1 Spiegel mit dem höchsten erreichten Wert von 3,15pmol/l.

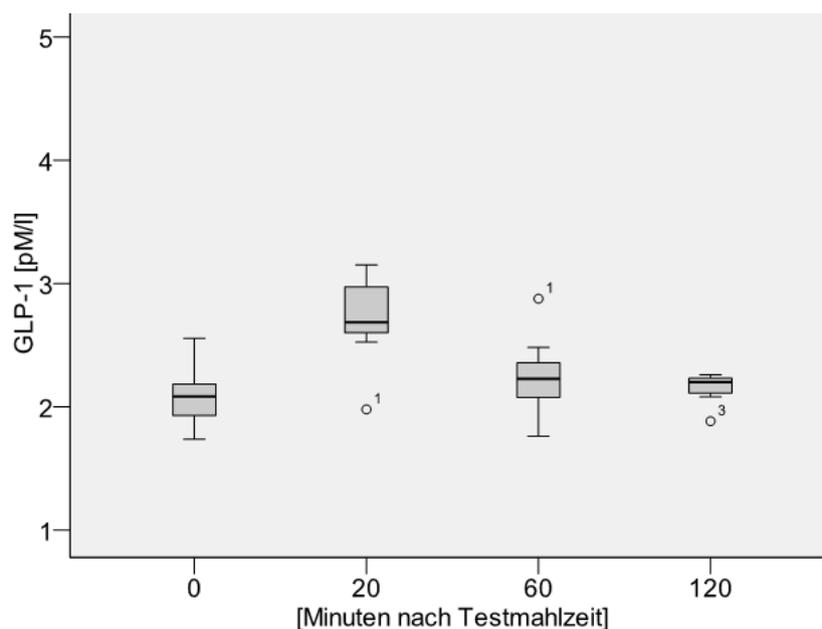


Abbildung 7 - GLP-1 während Mixed-Meal Toleranz Test ohne Endosphere Implantat

Betrachtet man den graphischen Verlauf der GLP-1 Konzentration (vgl. Abb. 7) so lässt sich erkennen, dass der mediane GLP-1-Spiegel der Probanden ohne Implantat kurz nach der Einnahme der Testmahlzeit anstieg. Das gemessene mediane Maximum wurde nach 20 Minuten erreicht (vgl. Tabelle 9). Ab diesem

Zeitpunkt kehrte das GLP-1 wieder auf das ursprüngliche Niveau zurück und verblieb auf diesem Niveau, welches es 60 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit erreichte, bis zum Ende des Mixed-Meal Toleranz Test nach 120 Minuten.

Tabelle 9- Durchschnittliches GLP-1 ohne Implantat - Mittelwerte

Zeitpunkt	Durchschnittliche GLP-1 Werte ohne Implantat
Vor Testmahlzeit	2,09
20 Minuten nach Testmahlzeit	2,71
60 Minuten nach Testmahlzeit	2,25
120 Minuten nach Testmahlzeit	2,25

### **3.5.2 GLP-1- Spiegel mit Endosphere Implantat**

Vor Verzehr der Testmahlzeit lag der GLP-1 Wert bereits recht hoch und sank 20 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit. Anschließend stieg er wieder an wobei die Werte der Probanden jedoch nicht mehr so eine hohe Streuung aufwiesen wie zu Beginn des Versuchs. Zum Ende des Versuchs (120 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit), sanken die Werte erneut. Auffällig ist, dass der Median über die ganze Zeit des Versuchs annähernd konstant blieb und keine Schwankungen zeigte.

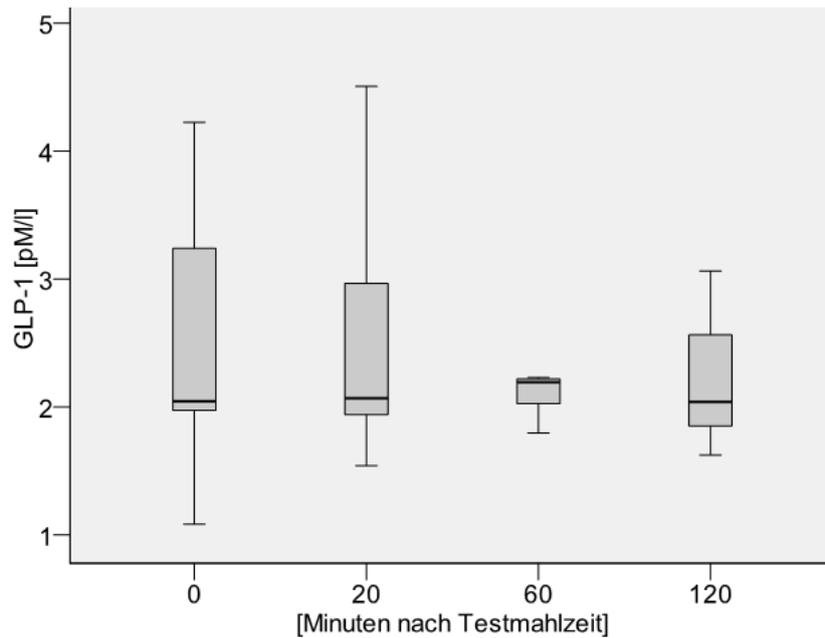


Abbildung 8 - GLP-1 während Mixed-Meal Toleranz Test mit Endosphere Implantat

Anhand Tabelle 10 lässt sich erkennen, dass der durchschnittliche GLP-1 Spiegel bereits vor Verzehr der Testmahlzeit sein Maximum erreicht hat. Daraufhin sank der durchschnittliche GLP-1 Wert nach 20 Minuten auf sein Minimum von 2,56 pmol/l um anschließend wieder um 1,45 pmol/l auf 4,01 pmol/l anzusteigen. Nach 60 Minuten sank der durchschnittliche GLP-1 Spiegel auf 2,95 pmol/l ab.

Tabelle 10- Durchschnittliches GLP-1 mit Implantat - Mittelwerte

Zeitpunkt	Durchschnittliche GLP-1 Werte mit Implantat
Vor Testmahlzeit	7,01
20 Minuten nach Testmahlzeit	2,56
60 Minuten nach Testmahlzeit	4,01
120 Minuten nach Testmahlzeit	2,95

### 3.5.3 Vergleich der GLP-1- Spiegel an beiden Versuchstagen

Im Vergleich zum Versuchstag ohne das Endosphere Implantat zeigten die GLP-1 Werte mit Implantat eine starke Streuung (Abb.8). Am Versuchstag ohne das Endosphere Implantat zeigte die Kurve der GLP-1 Spiegel einen typischen Verlauf mit einem medianen Maximum 20 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit und kehrte danach langsam auf sein Ausgangsniveau zurück.

Abbildung 9 betrachtet die Mittelwerte der GLP-1-Spiegel und veranschaulicht, dass der durchschnittliche Ausgangswert zum Messzeitpunkt mit Device mit (7,01 pmol/l) vielfach höher als zum Messzeitpunkt ohne Device lag. So lag der Mittelwert am Versuchstag mit Device zum Zeitpunkt vor Verzehr der Testmahlzeit um 4,92 pmol/l höher als am Tag ohne Device mit 2,09 pmol/l. Im Vergleich zum Versuchstag ohne Device stieg der durchschnittliche GLP-1 Spiegel nach Verzehr der Testmahlzeit nicht an, sondern sank um 4,45 pmol/l. Abbildung 9 veranschaulicht, dass beide Graphen nach 20 Minuten in verschiedene Richtungen verliefen.

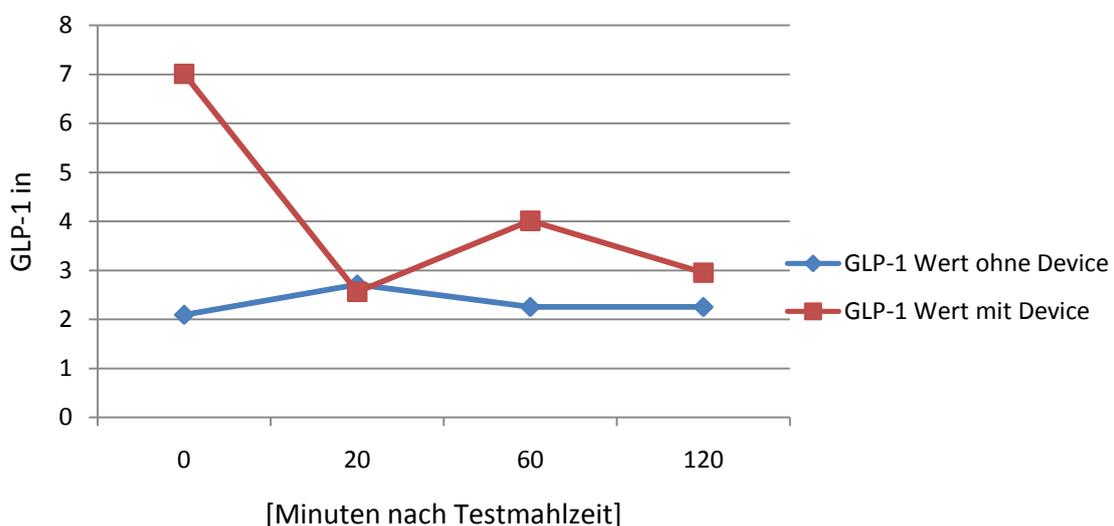


Abbildung 9 - graphischer Verlauf der GLP-1-Mittelwerte mit und ohne Implantat

Die Tabelle 11 stellt die Ergebnisse der T-Tests beim Vergleich der GLP-1 Spiegel jeweils mit und ohne Endosphere Implantat dar. Demzufolge ist die

Beeinflussung des Endosphere Implantats auf den GLP-1 Spiegel zu keinem Zeitpunkt als signifikant einzustufen.

Tabelle 11- T-Test für abhängige Stichproben-Verlauf von GLP-1 mit und ohne Device

	Mittelwert	Standardabweichung	Sig. (2-seitig)
GLP-1 zum ZP0 mit und ohne Device	-4,92094	12,60411	0,341
GLP-1 zum ZP1 mit und ohne Device	0,14705	0,92338	0,688
GLP-1 zum ZP2 mit und ohne Device	-1,84928	5,24075	0,387
GLP-1 zum ZP3 mit und ohne Device	-0,81027	2,34942	0,397

### 3.6 Veränderungen im Glucose- Spiegel während des Mixed-Meal Toleranz Tests

#### 3.6.1 Glucose- Spiegel ohne Endosphere Implantat

Abbildung 10 stellt die Mediane der Glucose-Spiegel am Versuchstag ohne Endosphere Implantat graphisch dar. Zum gemessenen Zeitpunkt, 20 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit, erreichte der Median sein Maximum. Anschließend sank er.

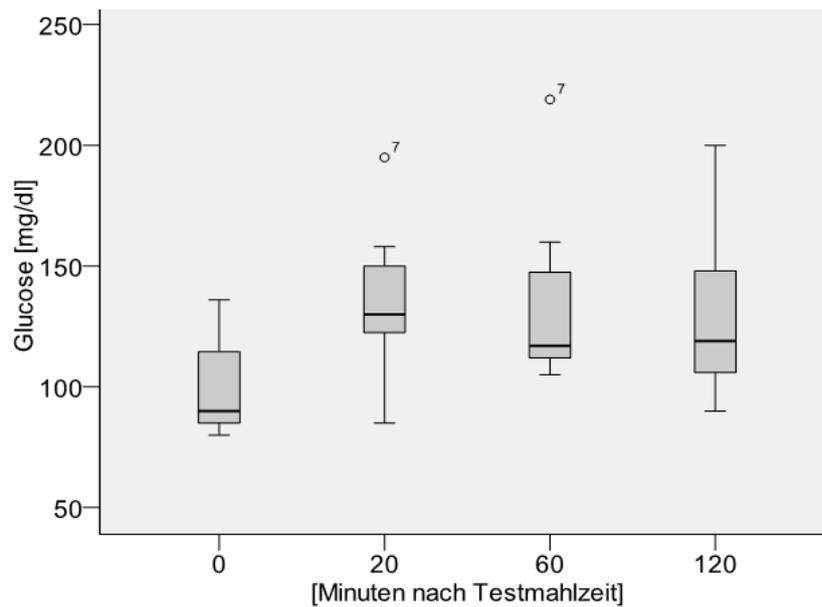


Abbildung 10 - Glucose während Mixed-Meal Toleranz Test ohne Endosphere Implantat

Tabelle 12 zeigt, dass der mittlere Glucose-Spiegel vor Verzehr der Testmahlzeit durchschnittlich bei 100,71 mg/dl lag und 20 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit stetig angestiegen ist. Auch danach ist ein Anstieg des Glucose-Spiegels zu verzeichnen. So lag er nach 60 Minuten bei 137,14mg/dl und sank danach langsam ab, sodass er zum Ende des Versuchs bei 131,00mg/dl lag.

Tabelle 12- Mittelwerte für Glucose ohne Implantat

	Mittelwert	Anzahl der Probanden	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Glucose ZP0 ohne Device	100,71	7	23,128	8,742
Glucose ZP1 ohne Device	136,43	7	34,170	12,915
Glucose ZP2 ohne Device	137,14	7	40,749	15,402
Glucose ZP3 ohne Device	131,00	7	39,226	14,826

### 3.6.2 Glucose- Spiegel mit Endosphere Implantat

Abbildung 11 veranschaulicht den Verlauf der Glucose-Spiegel, indem der Median zu den gemessenen Zeitpunkt während des Mixed-Meal Toleranz Tests mit Endosphere Implantat dargestellt wird. Hier erreichte der Median sein Maximum 60 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit und sank anschließend. Es zeigte sich mit Endosphere Implantat zudem eine geringere Streuung als am Versuchstag ohne Implantat (vgl. Abb. 10).

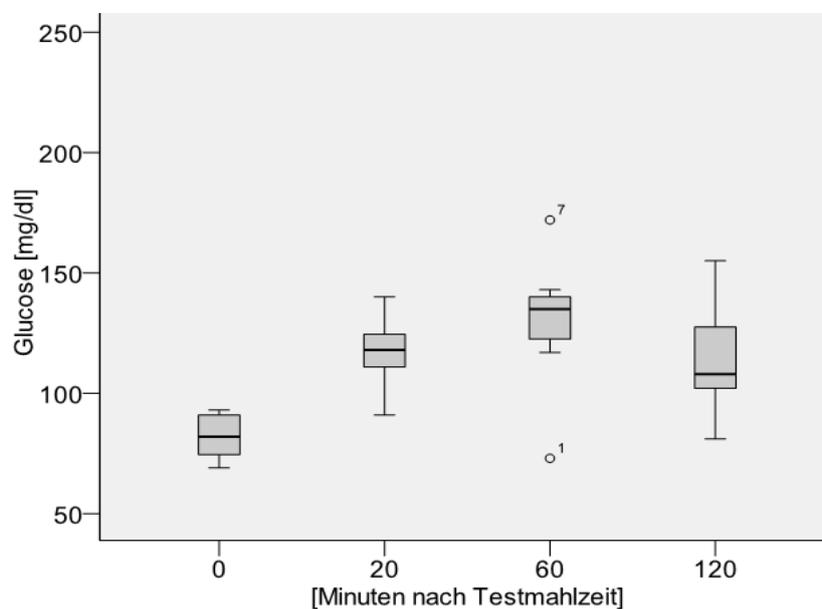


Abbildung 11 - Glucose während Mixed-Meal Toleranz Test mit Endosphere Implantat

Tabelle 13 zeigt, dass der Glucose-Spiegel vor Verzehr der Testmahlzeit durchschnittlich bei 82,14 mg/dl lag und 20 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit angestiegen ist. Auch danach ist ein Anstieg des mittleren Glucose-Spiegels zu verzeichnen. So lag er nach 60 Minuten bei 129,29 mg/dl, sank danach rasch ab und lag am Ende des Versuchs mit einem Wert von 114,71 mg/dl unter dem 20-Minuten-Wert.

Tabelle 13- Mittelwerte Glucose mit Implantat

	Mittelwert	Anzahl der Probanden	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Glucose ZP0 mit Device	82,14	7	9,754	3,687
Glucose ZP1 mit Device	117,14	7	15,269	5,771
Glucose ZP2 mit Device	129,29	7	30,071	11,366
Glucose ZP3 mit Device	114,71	7	25,257	9,546

### 3.6.3 Vergleich der Glucose-Spiegel an beiden Versuchstagen

Vergleicht man die Werte beider Versuchstage so stellt man fest, dass sich die Verläufe beider Graphen sehr ähneln. Abbildung 12 zeigt, dass die Glucose-Spiegel ohne das Endosphere Implantat allgemein höhere Mittelwerte erreichen. Es fällt auf, dass sich das mediane Maximum am Versuchstag mit Device im Vergleich zum Versuchstag ohne Device verzögert und erst nach 60 Minuten im Vergleich zu 20 Minuten gemessen wurde.

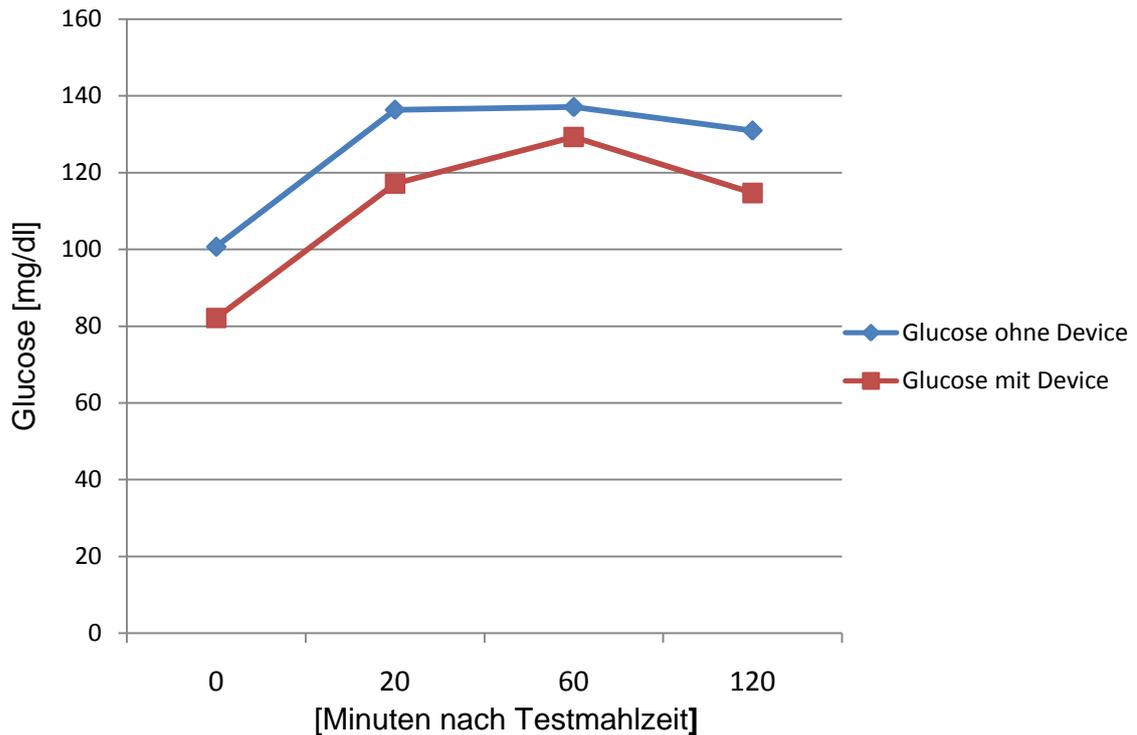


Abbildung 12 - graphischer Verlauf der Mittelwerte von Glucose mit und ohne Implantat

Die Tabelle 14 stellt die Ergebnisse der T-Tests beim Vergleich der Glucose-Spiegel jeweils mit und ohne Endosphere Implantat dar. Demzufolge ist die Beeinflussung des Endosphere Implantats auf den Glucose-Spiegel zu keinem Zeitpunkt als signifikant einzustufen.

Tabelle 14- T-Test für abhängige Stichproben- Glucose

	Mittelwert	Standardabweichung	Sig. (2-seitig)
Glucose ZP0 mit und ohne Device	18,571	20,903	0,057
Glucose ZP1 mit und ohne Device	19,286	21,523	0,055
Glucose ZP2 mit und ohne Device	7,857	26,245	0,458
Glucose ZP3 mit und ohne Device	16,286	25,441	0,141

## 3.7 Veränderungen im Insulin- Spiegel während des Mixed-Meal Toleranz Tests

### 3.7.1 Insulin- Spiegel ohne Endosphere Implantat

Abbildung 13 zeigt den Verlauf der Insulin-Werte während des Mixed-Meal Toleranz Test am Versuchstag ohne Endosphere Implantat. Außerdem wird der Median zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Man erkennt den raschen Anstieg des Insulin 20 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit mit Erreichen des Maximums. Anschließend erfolgte ein Absinken des Insulins bei dem nach 60 Minuten eine geringere Streuung der Werte zu erkennen ist als nach der 20-minütigen Bestimmung des Insulins. Bis zum Versuchsende sank der Insulinspiegel weiter, erreichte aber nicht den Ausgangswert.

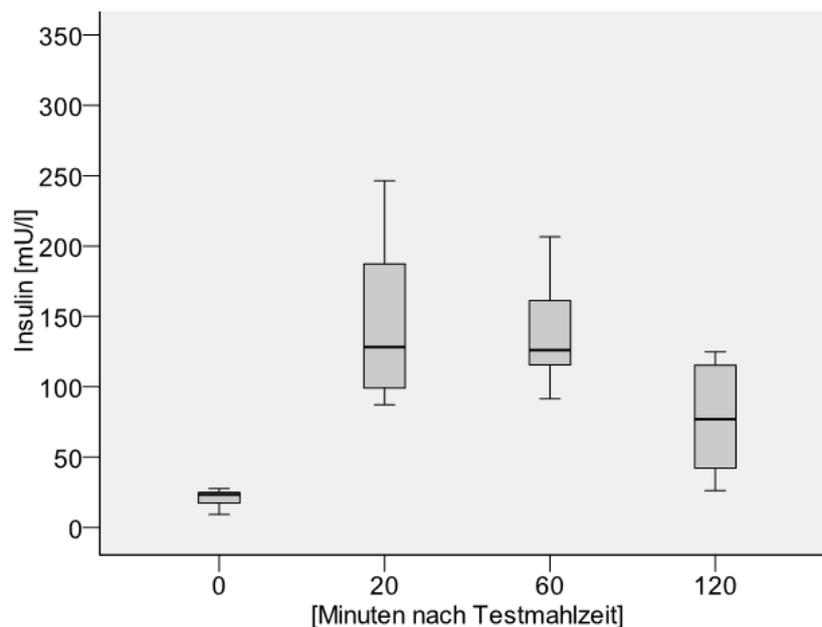


Abbildung 13 - Insulin während Mixed-Meal Toleranz Test ohne Endosphere Implantat

Tabelle 15 zeigt, dass der mittlere Insulin-Wert vor Verzehr der Testmahlzeit 20,714mU/l betrug. 20 Minuten nach Verzehr erfolgte ein rascher Anstieg auf 147,80mU/l und erreichte somit sein Maximum. Anschließend sank der durchschnittliche Insulinspiegel ab und lag nach 60 Minuten bei 139,729mU/l

um gegen Ende des Mixed-Meal Toleranz Tests weiter zu sinken bis auf einen mittleren Wert von 77,600mU/l.

Tabelle 15 – Mittelwerte Insulin ohne Implantat

	Mittelwert	Anzahl der Probanden	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Insulin ZP0 ohne Device	20,714	7	7,1595	2,7060
Insulin ZP1 ohne Device	147,800	7	60,2531	22,7735
Insulin ZP2 ohne Device	139,729	7	38,9299	14,7141
Insulin ZP3 ohne Device	77,600	7	41,7575	15,7829

### 3.7.2 Insulin- Spiegel mit Endosphere Implantat

Anhand der Abbildung 14 lässt sich die Entwicklung der Insulin-Spiegel während des Mixed-Meal Toleranz Test mit Endosphere Implantat erkennen. Es wird der Median zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuchs graphisch dargestellt. Nach Verzehr der Testmahlzeit erfolgte ein rascher Anstieg des Insulin-Spiegels, sodass das Maximum nach 60 Minuten erreicht wurde. Während zu Beginn des Versuchs die Werte recht eng beieinander lagen, so wiesen sie nach 60 Minuten eine recht große Streuung auf. Anschließend erfolgte der Abfall des Insulins und die Werte näherten sich einander erneut an.

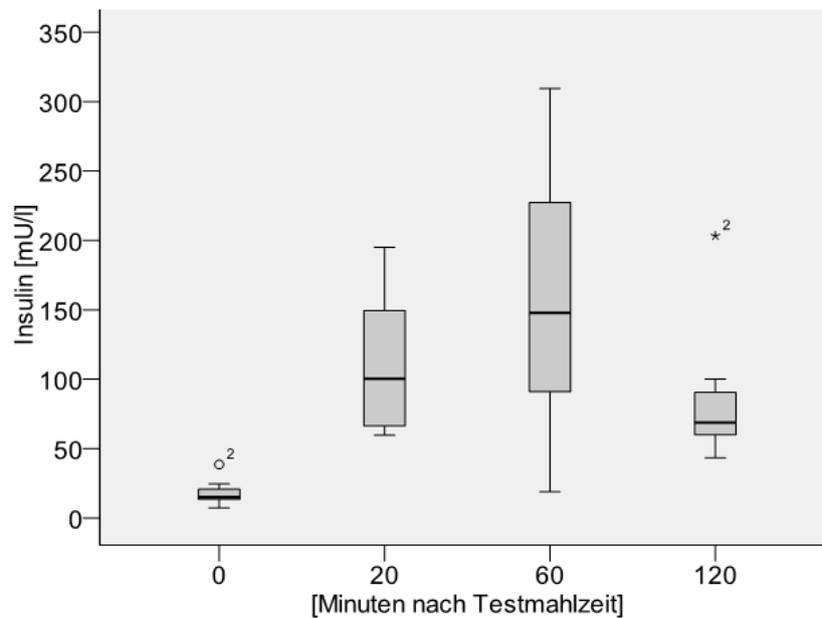


Abbildung 14 - Insulin während Mixed-Meal Toleranz Test mit Endosphere Implantat

Zu Beginn des Versuchs lag der mittlere Insulin-Wert bei 18,457mU/l und stieg nach Verzehr der Testmahlzeit nach 20 Minuten auf 112,400mU/l an. Anschließend stieg er weiter an und erreichte sein Maximum von 158,971mU/l 60 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit. Danach sank er um 70,914mU/l auf 88,057mU/l ab (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16- Mittelwerte von Insulin mit Implantat

	Mittelwert	Anzahl der Probanden	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Insulin ZP0 mit Device	18,457	7	10,3168	3,8994
Insulin ZP1 mit Device	112,400	7	53,1172	20,0764
Insulin ZP2 mit Device	158,971	7	104,5670	39,5226
Insulin ZP3 mit Device	88,057	7	53,8837	20,3661

### 3.7.3 Vergleich der Insulin- Spiegel an beiden Versuchstagen

Wie in Abbildung 15 graphisch dargestellt, wiesen die durchschnittlichen Insulin-Spiegel zu Beginn des Mixed-Meal Toleranz Tests eine geringe Differenz von 2,257mU/l auf. Beide Versuchstage ähnelten sich im raschen

Anstieg des Insulin 20 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit, wobei der Insulin-Spiegel am Versuchstag ohne Device stärker anstieg (147,8mU/l) als am Versuchstag mit Device (129,14mU/l). Auffallend ist, dass am Versuchstag ohne Device der durchschnittliche sowie mediane Insulinspiegel bereits nach 20 Minuten sein Maximum erreichte, während dies am Versuchstag mit Device erst nach 60 Minuten eintrat. Zudem fällt beim Vergleich der Insulinspiegel an beiden Tagen auf, dass die Werte am Tag mit Device eine größere Streuung aufweisen, als die Werte am Versuchstag ohne Device. Nach 120 Minuten unterschieden sich die durchschnittlichen Insulin-Spiegel an beiden Versuchstagen um 10,457mU/l.

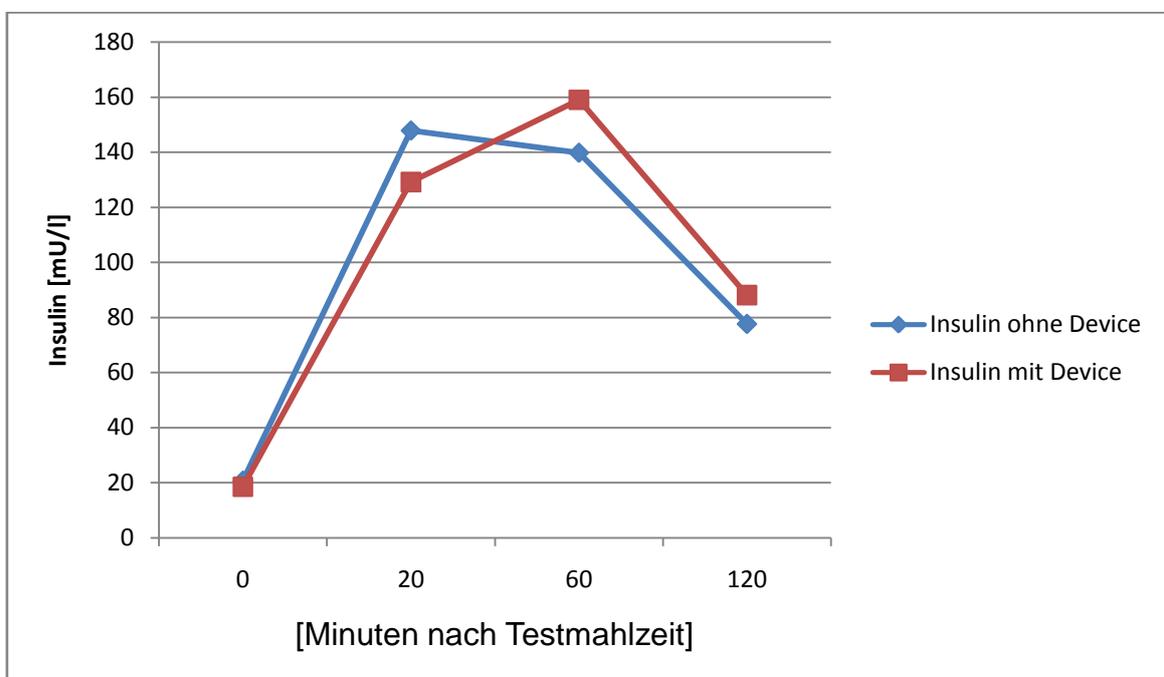


Abbildung 15 - graphischer Verlauf der Mittelwerte von Insulin mit und ohne Implantat

Die Tabelle 17 stellt die Ergebnisse der T-Tests beim Vergleich der Insulin-Spiegel jeweils mit und ohne Endosphere Implantat dar. Demzufolge ist die Beeinflussung des Endosphere Implantats auf den Insulin-Spiegel zu keinem Zeitpunkt als signifikant einzustufen.

Tabelle 17- T-Test für abhängige Stichproben- Insulin

	Mittelwert	Standardabweichung	Sig. (2-seitig)
Insulin zum ZP0 mit und ohne Device	2,2571	8,9614	0,530
Insulin zum ZP1 mit und ohne Device	35,4000	52,0882	0,122
Insulin zum ZP2 mit und ohne Device	-19,2429	75,6453	0,526
Insulin zum ZP3 mit und ohne Device	-10,4571	52,6176	0,618

## 4 Diskussion

---

Adipositas ist in den letzten Jahren zu einer ernstzunehmenden Erkrankung herangewachsen. Nicht nur für Betroffene, bei denen sich aus der bestehenden Adipositas eine große Anzahl an weiteren Krankheiten ergeben kann, sondern auch für die gesamte Gesellschaft entsteht somit eine immer weiter wachsende finanzielle Belastung (Wolfenstetter, 2012). Obwohl die bariatrische Chirurgie eine effektive Therapieoption mit einer angemessenen Komplikationsrate darstellt, besteht ein Bedarf an weniger invasiven Verfahren zur Gewichtsreduktion. Somit sind verschiedene Möglichkeiten entwickelt worden, die alle den endoskopischen Therapieansatz gemeinsam haben (Ibrahim, Blero, & Deviere, 2010). Die meisten endoskopischen Verfahren erzielen einen restriktiven Effekt wie beispielsweise die transorale Gastroplastik (Familiari, et al., 2011) oder der Magenballon, während der Endobarrier ein malabsorptives Verfahren darstellt, bei dem der Effekt des operativen Magenbypasses nachgeahmt wird.

Das in dieser vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit untersuchte Endosphere Implantat wurde konstruiert um die Nahrungspassage durch das Duodenum zu verlangsamen. Es sollte zu einem länger anhaltenden Sättigungsgefühl führen, indem es die Nahrung im Duodenum für eine gewisse Zeit fixiert. Somit sollten auch in Zeiten des Fastens Sättigungssignale, wie beispielsweise Inkretine, ausgeschüttet werden. Ein solches Inkretin, das bekanntermaßen zu einem erhöhten Sättigungsgefühl beiträgt, ist das Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), welches in den L-Zellen des Gastrointestinaltraktes Glucose-abhängig ausgeschüttet wird und zu einer vermehrten Insulin Sekretion führt. Durch diesen Effekt auf den Insulin-Spiegel kontrolliert GLP-1 die Glucose-Homöostase (Gallwitz, 2012). Außerdem trägt GLP-1 zu einer verzögerten Magenentleerung bei und verstärkt somit möglicherweise das Sättigungsgefühl (Holst, Deacon, Vilsbøll, Krarup, & Madsbad, 2008). Ein weiterer Effekt auf das Sättigungsgefühl scheint direkt, durch eine Stimulation von GLP-1 Rezeptoren im Hypothalamus, vermittelt zu sein, indem GLP-1 auch als Neurotransmitter fungiert (Wirth, Adipositas, 2008). Der genaue Wirkmechanismus des Implantates wurde bisher nicht untersucht. Die steigende Nachfrage nach

kostengünstigen und weniger invasiven Methoden zur Gewichtsreduktion führen, aus wirtschaftlicher sowie aus gesundheitlicher Sicht, zur Frage der Effektivität des Implantates.

#### **4.1 Methodendiskussion**

Es wurde ein Mixed-Meal Toleranz Test durchgeführt um die Auswirkungen des Endosphere-Implantates auf den GLP-1 Spiegel zu untersuchen. Hierbei ist der Mixed-Meal Toleranz Test dem Oralen Glucose-Toleranz Test vorzuziehen, da die am Endosphere Implantat angebrachten Netze den Speisbrei für eine längere Zeit im Duodenum festhalten sollen. Glucose in Form von Flüssigkeit, wie beim oralen Glucose-Toleranz Test würde womöglich an den Netzen des Endosphere Implantats lediglich vorbeifließen und gebe somit keinen Aufschluss über den Wirkmechanismus des Implantats und eine möglicherweise vermehrte GLP-1 Sekretion.

Die Probanden wurden zur Vorbereitung auf den Mixed-Meal Toleranz Test darauf hingewiesen, dass sie nüchtern erscheinen sollten. Nichtbeachtung dieser Instruktion ist aber nicht sicher auszuschließen.

Außerdem können bei der Blutentnahme, bei der Vorbereitung der Proben sowie beim Pipettieren bei einer relativ kleinen Stichprobe zufällige Fehler aufgetreten sein. Da GLP-1 eine sehr kurze biologische Halbwertszeit aufweist, muss es schnellstmöglich gewonnen und verarbeitet werden.

#### **4.2 Gewichtsreduktion und Auswirkungen auf den BMI**

Die Hypothese, dass die endoskopische Therapie der Adipositas mit dem Endosphere Implantat einen signifikanten Gewichtsverlust nach 3 Monaten bewirkt, konnte nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die 7 Probanden mit dem Implantat innerhalb von 3 Monaten ihr Körpergewicht durchschnittlich um ungefähr 5 kg reduzieren konnten. Da der Gewichtsunterschied jedoch nicht signifikant ist, kann von einer Auswirkung des Endosphere Implantates auf das Körpergewicht nicht ausgegangen werden. Das Körpergewicht und der BMI der Probanden wurden durch Wiegen auf derselben medizinisch geeichten Waage durch dieselbe Person durchgeführt. Da es nicht möglich war, die Probanden während der Visiten zur selben

Tageszeit zu wiegen, können Messfehler durch tageszeitliche Schwankungen des Körpergewichtes aufgetreten sein. Dass hierbei keine statistische Signifikanz erreicht wurde, lässt sich möglicherweise durch die geringe Fallzahl erklären.

Verglichen mit dem Magenballon, welcher das älteste und am meisten durchgeführte endoskopische Verfahren zur Gewichtsreduktion darstellt (DeLegge, 2011), war die Gewichtsreduktion über 3 Monate bei Patienten mit dem Endosphere Implantat geringer. So nahmen die Patienten mit einem Magenballon im Durchschnitt  $15\pm 6\text{kg}$  innerhalb von 3 Monaten ab und reduzierten ihren BMI somit um  $5.8\pm 0,5$  (Genco, et al., 2005). Auch wenn die erfolgte Gewichtsreduktion bei den Probanden mit dem Endosphere Implantat durchschnittlich nur 5kg in 3 Monaten betrug, so erreichte die Maximalausprägung mit 16,3kg bei einer Probandin doch die Ausmaße der Effektivität eines Magenballons. Die erfolgte Gewichtsreduktion wirkt sich nicht nur positiv auf persönliche und soziale Faktoren aus, sondern hat auch auf die Entstehung von Folgeerkrankungen einen positiven Einfluss. So hat ein Gewichtsverlust von 5 bis <10% innerhalb eines Jahres positive Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko, indem es zu einer Verringerung des Blutdruckes, der Triglyceridspiegel, des HbA1C und einem Anstieg von HDL-Cholesterin führt (Wing, et al., 2011). Über langfristige Auswirkungen des Endosphere Implantats auf eine eventuelle Senkung der Mortalität, durch Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen sowie Auftreten von Diabetes mellitus und Karzinomen wie es beispielsweise nach Magenbypass-Operation zutrifft (Adams, et al., 2007), gibt es aufgrund fehlender Studien keine Aussagen.

Der erfolgten Gewichtsreduktion von durchschnittlich 5kg innerhalb von 3 Monaten liegt zudem vielleicht eine Vielzahl anderer, noch unbekannter Mechanismen zugrunde. Diese Mechanismen könnten in zukünftigen Studien mit einer größeren Fallzahl weiter eruiert werden, wobei es von Bedeutung ist, zu erwähnen, dass das Endosphere Implantat aufgrund einer Vielzahl von Migrationen bei den Teilnehmern der SatiSphere™ Studie (45%) in seinen Eigenschaften modifiziert wird.

3 Monate nach Explantation des Endosphere Implantates kam es zu einer erneuten Gewichtszunahme, die durchschnittlich 2kg betrug. Die Wiedergewinnung des Gewichts, 3 Monate nach Explantation des Devices lässt sich eventuell auf den Verlust eines möglicherweise bestehenden, gewichtssenkenden Effekts des Endosphere Implantates zurückführen.

Auch beim Magenballon kommt es nach Explantation zu einer Gewichtszunahme. Dastis et al. (2009) zeigten das von 63% der Probanden, die durch den Magenballon einen Gewichtsverlust >10% erreichten, nur 28% der Probanden nach  $4,8 \pm 1,6$  Jahren diesen Gewichtsverlust halten konnten.

Dies zeigt, dass temporäre Verfahren zur Gewichtsreduktion, nur bei einer geringen Anzahl an Patienten eine dauerhafte Gewichtsreduktion bewirken. Es handelt sich beim Endosphere Implantat um eine Möglichkeit zur Gewichtsreduktion bei Patienten, die sich nicht primär einer bariatrischen Operation unterziehen wollen und/oder nicht dafür geeignet sind. Demnach ist der Bedarf an sicheren und effizienten endoskopischen Verfahren hoch. Bei der Entwicklung neuer Verfahren ist es von großer Bedeutung, dass die Reduktion des Gewichts von langer Dauer ist, um einen Langzeiteffekt mit Reduzierung der Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen sowie Diabetes mellitus, zu erzielen.

Ein mögliches Verfahren ist die transorale Gastroplastik (Familiari, et al., 2011). Doch auch hier stehen Langzeitergebnisse bezüglich der Komplikationsrate noch aus.

Ob der Endobarrier zu einer langfristigen Gewichtsreduktion nach Explantation führt, müssen zukünftige Studien zeigen.

### **4.3 Auswirkungen des Endosphere Implantates auf den GLP-1 Spiegel**

Die GLP-1 Bestimmung am Versuchstag ohne Endosphere Implantat zeigte den ziemlich charakteristischen Verlauf, mit dem Maximum der Sekretion ungefähr 30 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme beziehungsweise 20 Minuten nach Beendigung der Nahrungsaufnahme (Vollmer, et al., 2007).

Obwohl die Implantation des Endosphere Devices keine signifikanten Auswirkungen auf den GLP-1 Spiegel hatte, zeigten sich doch an den beiden Versuchstagen Unterschiede im Hinblick auf die GLP-1 Werte. Am Versuchstag ohne Endosphere Implantat wiesen die GLP-1 Spiegel eine typische Kurve des Medians auf. So zeigte sich ein Maximum des Medians zum Messzeitpunkt 20 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit. Am Versuchstag mit Device konnte die typische Kurve mit initialem Anstieg und konsekutivem Abfall nicht gezeigt werden und der Median blieb somit zu allen Messzeitpunkten nahezu konstant. Zudem wiesen die GLP-1 Spiegel am Versuchstag mit Device eine größere Streuung zwischen den einzelnen Probanden auf. Die einzelnen Probanden mit Endosphere Implantat wiesen Werte auf, die im Einzelnen bis zu 5-mal höher lagen als ohne Endosphere Implantat. Es zeigte sich am Versuchstag mit Device keine Abhängigkeit von den GLP-1 Werten zur Nahrungsaufnahme. Bereits vor Verzehr der Testmahlzeit lag der GLP-1 Spiegel durchschnittlich bei 7,01 pmol/l.

Zwischen den 7 einzelnen Probanden gab es ohne Endosphere Implantat zum Zeitpunkt vor Nahrungsaufnahme sowie zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Nahrungsaufnahme keine großen Unterschiede im Bezug auf die GLP-1 Spiegel. Die Probanden mit Device wiesen jedoch zu allen Zeitpunkten große interindividuelle Unterschiede ihrer GLP-1 Spiegel auf. Dies lässt die Vermutung aufkommen, dass hierbei noch ein anderer Effekt beteiligt ist, der zu den Schwankungen im GLP-1 führt. Dieser Effekt, welcher derzeit noch unbekannt ist, sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Eine Annahme besteht darin, dass - nicht in allen Fällen, aber in manchen - die höheren GLP-1 Spiegel mit Device zum Zeitpunkt vor sowie nach Nahrungsaufnahme dadurch bedingt sind, dass möglicherweise verbleibende Nahrungsbestandteile vom Device im Duodenum fixiert werden. Dies könnte zu einer Zunahme der GLP-1 Sekretion auch im nüchternen Zustand und somit zu einem Sättigungsgefühls und resultierend zur Gewichtsreduktion geführt haben. Die erzielten Ergebnisse decken sich mit denen aus der Literatur. So verglichen Laferrère et al. (2008) eine Gruppe mit einem Gewichtsverlust von 10 kg nach Magenbypass-Operation mit einer Gruppe, welche die gleiche Gewichtsreduktion durch Ernährungsumstellung erreichte. Sie untersuchten dabei die Auswirkungen des Gewichtsverlustes auf die Inkretinausschüttung

und kamen zu dem Ergebnis, dass die GLP-1 sowie die GIP Ausschüttung nach operativem Gewichtsverlust durch eine Magenbypass-Operation gesteigert ist, was bei der Diät-Gruppe nicht der Fall war. So entsteht die Annahme, dass die vermehrte Inkretinausschüttung auf die, durch die Operation hervorgerufene, veränderte Physiologie des Magen-Darm-Traktes und nicht auf den Gewichtsverlust an sich zurückzuführen ist (Laferrère, et al., 2008). Eine Möglichkeit für die vermehrte GLP-1 Ausschüttung besteht darin, dass durch den entstandenen Magenbypass mehr unverdaute Nahrungsbestandteile zu den distalen Teilen des Ileums gelangen, wo sich eine Mehrzahl an L-Zellen befindet, die zur GLP-1 Sekretion beitragen als in proximalen Anteilen des Dünndarms.

Dass eine vermehrte Sekretion von GLP-1 eine Gewichtsreduktion zur Folge hat, zeigen Studien, bei denen GLP-1 subkutan appliziert wurde. Hierbei reduzierten die Probanden ihr Gewicht um 0,55 kg innerhalb von 5 Tagen (Näslund, et al., 2004). Von großem Nachteil ist dabei die kurze biologische Halbwertszeit von GLP-1, weshalb die Entdeckung länger anhaltender GLP-1 Analoga ein großer Durchbruch war. Einer dieser Analoga ist Liraglutide, der einmal täglich subkutan appliziert wird. Astrup et al. (2009) zeigten, dass die Probanden (ohne Diabetes mellitus Typ 2) innerhalb einer 20-wöchigen Behandlung mit Liraglutide, in Abhängigkeit der jeweils applizierten Dosis 4,8-7,2 kg ihr Gewicht reduzierten. Im Vergleich zur Gruppe die Placebo erhielt, machte das einen Unterschied in der Gewichtsreduktion von 2,1-4,4 kg aus (Astrup, et al., 2009).

#### **4.4 Auswirkungen des Endosphere Implantates auf den Insulin- und Glucosespiegel**

Am Versuchstag mit dem Endosphere Implantat sah man bei den Probanden einen verlangsamte Insulinsekretion sowie einen langsameren Anstieg der Glucosespiegel während des Mixed-Meal Toleranz Tests im Vergleich zum Versuchstag ohne Device. Die Probanden mit Implantat erreichten das Maximum der Insulinsekretion und Glucoseresorption 60 Minuten nach Verzehr der Testmahlzeit. Am Versuchstag ohne Device wurden die Maxima von Insulin

und Glucose bereits 30 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme erreicht. Ursächlich hierfür könnte eine verlangsamte Glucose Aufnahme, bedingt durch das Endosphere Implantat sein, weil der Speisebrei in den Netzen des Implantates fixiert wird und somit die Plasma-Glucosespiegel nicht so schnell ansteigen wie zum Zeitpunkt ohne Implantat. Dies wiederum würde zu einem länger andauernden Sättigungsgefühl führen.

# 5 Zusammenfassung

---

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Deutschland und der westlichen Welt ist steigend und entwickelt sich, aufgrund der Vielzahl von Betroffenen, mit den Jahren immer mehr zu einer ernstzunehmenden Erkrankung. Die gesundheitlichen Auswirkungen bestehen in einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Diese kommen durch Erkrankungen des Metabolismus, des kardiovaskulären und muskuloskelettalen Systems zustande. Die Gefahr an Folgeerkrankungen der Adipositas zu leiden, hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab. So spielt die Dauer der Adipositas ebenso wie die vielen Faktoren des Lebensstils, welche adipositasbegleitend auftreten, eine Rolle, beispielsweise der Bewegungsmangel. Auch die genetische Prädisposition für eine spezifische Begleiterkrankung wie Diabetes mellitus stellt ein Risiko dar.

Um die Adipositas zu therapieren stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl. Zum einen wären dabei die konservativen Maßnahmen in Form von Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie zu nennen. Doch gerade bei stark übergewichtigen Patienten (WHO-Grad 3) sind diese Maßnahmen nicht erfolgsversprechend oder aufgrund des Profils an Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Erkrankungen des Bewegungsapparates nicht umsetzbar. In einigen Fällen ist eine bariatrische Operation unumgänglich. Trotz der hohen Effektivität und der recht geringen Komplikationsrate bei solch einer Operation ist der Bedarf an weniger invasiven Verfahren hoch. Gerade Patienten mit einem gewichtsbedingt hohen Operationsrisiko würden davon enorm profitieren. Bereits seit den frühen 80er Jahren gibt es endoskopische Ansätze um die Adipositas zu therapieren. Neben dem Magenballon, der das am meisten durchgeführte endoskopische Verfahren darstellt, stehen auch andere restriktive (Transorale Gastroplastik) sowie malabsorptive (Endobarrier) endoskopische Methoden zur Verfügung. Ein neuartiges Device, welches weder dem restriktiven noch dem malabsorptiven Verfahren zugeordnet werden kann, ist das Endosphere Implantat. Dabei handelt es sich um einen Nitinol-Draht, der endoskopisch platziert und aufgrund seiner Anpassungsfähigkeit ohne zusätzliche Verankerung im Duodenum verbleiben soll. So soll er ungefähr 40-70% des Durchmessers des Duodenums einnehmen und zu einer verzögerten

Nahrungspassage, einem länger andauernden Sättigungsgefühl und einer daraus resultierender Gewichtsreduktion führen. Ob dieses neuartige Device tatsächlich zu einer Gewichtsreduktion führt und ob daran möglicherweise das Glukagon-like peptide 1 (GLP-1) beteiligt ist, wurde anhand eines Mixed-Meal Tests mit 7 Probanden der SatiSphere™ Studie untersucht.

Um abschließend die erhobenen Daten zusammenzufassen und die Fragestellung aus der Einleitung zu beantworten lässt sich feststellen, dass die Implantation des Endosphere Devices keine signifikanten Auswirkungen auf den GLP-1 Spiegel hat. Es zeigten sich jedoch bis zu 5-mal höhere Werte zum Zeitpunkt mit Implantat. Dies ist eventuell durch im Duodenum fixierte Nahrungsbestandteile durch das Implantat zu erklären. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die fehlende Signifikanz bezüglich der GLP-1 Veränderung eventuell zu erklären. Der erfolgten Gewichtsreduktion von durchschnittlich 5 kg innerhalb von 3 Monaten liegt zudem vielleicht eine Vielzahl anderer, noch unbekannter Mechanismen zugrunde. Diese Mechanismen könnten in zukünftigen Studien mit einer größeren Fallzahl weiter eruiert werden. Auch auf den Glucose- und Insulinspiegel hatte das Device keinen signifikanten Einfluss, wenngleich eine verzögerte Glucoseresorption sowie eine verzögerte Insulinsekretion festzustellen war.

Für weiterführende Untersuchungen ist es von Bedeutung, dass das Implantat in seinen Eigenschaften modifiziert wird. Grund hierfür ist die Migration des Implantates, die bei ungefähr 45% der, an der SatiSphere™ Studie teilnehmenden, Patienten auftrat.

Es sollte demnach nach weiteren sicheren und effizienten endoskopischen Verfahren zur Gewichtsreduktion geforscht werden, die auch nach erfolgter Explantation eine Gewichtserhaltung bewirken. Langzeitergebnisse des EndoSphere stehen bisher noch aus und werden zeigen ob es zur Gewichtserhaltung sowie möglicherweise zu einer dauerhaften Reduzierung des HbA1C kommt. Dies bedarf zweifelsohne noch weiterer Studien ohne die eine sinnvolle Beurteilung nicht möglich ist.

## 6 Literaturverzeichnis

---

- Adams, T. D., Gress, R. E., Smith, S. C., Halverson, C., Simper, S. C., Rosamond, W. D., . . . Hunt, S. C. (23. August 2007). Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 357, Issue 8, S. 753-761.
- Adan, R. A., Tiesjema, B., Hillebrand, J., la Fleur, S., Kas, M., & de Krom, M. (16. Oktober 2006). The MC4 receptor and control of appetite. *British Journal of Pharmacology*, S. 815-827.
- Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., . . . Nakao, K. (1. Oktober 2001). Stomach Is a Major Source of Circulating Ghrelin, and Feeding State Determines Plasma Ghrelin-Like Immunoreactivity Levels in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol.86, No. 10, S. 4753-4758.
- Astrup, A., Rössner, S., Van Gaal, L., Rissanen, A., Niskanen, L., Al Hakim, M., . . . Lean, M. E. (7. November 2009). Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, Vol. 374, Issue 9701, S. 1606-1616.
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (Mai 2007). Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, Vol. 132, Issue 6, S. 2131-2157.
- Barker, D. J., & Clark, P. M. (2. Mai 1997). Fetal undernutrition and disease in later life. *Reviews of Reproduction*, Vol. 2, Issue 2, S. 105-112.
- Bassiri, A., & Guilleminault, C. (2000). Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Principles and practice of Sleep Medicine, 3rd edition*, S. 869-878.
- Battle, E. K., & Brownell, K. D. (6. November 1996). Confronting a rising tide of eating disorders and obesity: treatment vs. prevention and policy. *Addictive Behaviors*, Vol. 21, Number 6, S. 755-765.
- Baxter, R. C., Bryson, J. M., & Turtle, J. R. (1. Oktober 1980). Somatogenic Receptors of Rat Liver: Regulation by Insulin. *Endocrinology*, Vol.107, No.4, S. 1176-1181.
- Benecke, A., & Vogel, H. (2005). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 16*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Bjørnbæk, C., Lavery, H. J., Bates, S. H., Olson, R. K., Davis, S. M., Flier, J. S., & Myers, J. M. (22. Dezember 2000). SOCS3 Mediates Feedback

- Inhibition of the Leptin receptor via Tyr985. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 275, No. 51, S. 40649-40657.
- Blevins, J. E., Morton, G. J., Williams, D. L., Caldwell, D. W., Bastian, L. S., Wisse, B. E., . . . Baskin, D. G. (2009). Forebrain melanocortin signaling enhances the hindbrain satiety response to CCK-8. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 296, No. 3, S. R476-R484.
- Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M. D., Pories, W., Fahrbach, K., & Schoelles, K. (13. April 2005). Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, S. 1724-1737.
- Buchwald, H., Estok, R., Fahrbach, K., Banel, D., Jensen, M. D., Pories, W. J., . . . Sledge, I. (März 2009). Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, Vol. 122, Issue 3, S. 248-256.
- Calle, E. E., & Thun, M. J. (23. August 2004). Obesity and cancer. *Oncogene*, Vol.23, S. 6365-6378.
- Christou, N. V., Sampalis, J. S., Liberman, M., Look, D., Auger, S., McLean, A. P., & MacLean, L. D. (September 2004). Surgery Decreases Long-term Mortality, Morbidity, and Health Care Use in Morbidly Obese Patients. *Annals of Surgery*, Vol 240, No.3, S. 416-424.
- Coll, A. P., Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (20. April 2007). The Hormonal Control of Food Intake. *Cell*, Vol. 129, Issue 2, S. 251-262.
- Coll, A. P., Farooqi, I. S., Challis, B. G., Yeo, G. S., & O'Rahilly, S. (1.. Juni 2004). Proopiomelanocortin and Energy Balance: Insights from Human and Murine Genetics. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 89, No. 6, S. 2557-2562.
- Cone, R. D. (26. April 2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience*, Vol 8, No.5, S. 571-578.
- Corsica, J. A., & Hood, M. M. (Juli 2011). Eating Disorders in a Obesogenic Environment. *Journal of the American Dietetic Association*, Vol. 111, Issue 7, S. 996-1000.
- Dastis, N. S., François, E., Devière, J., Hittelet, A., Ilah Mehdi, A., Barea, M., & Dumonceau, J. (8. Juli 2009). Intra-gastric balloon for weight loss: results in 100 individuals followed for at least 2.5 years. *Endoscopy*, Vol. 41, Issue 7, S. 575-580.

- de Jong, K., Mathus-Vliegen, E. M., Veldhuyzen, E. A., Eshuis, J. H., & Fockens, P. (September 2010). Short-term safety and efficacy of the Trans-oral Endoscopic Restrictive Implant System for the treatment of obesity. *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol. 72, Issue 3, S. 497-504.
- DeFronzo, R. A., Ratner, R. E., Han, J., Kim, D. D., Fineman, M. S., & Baron, A. D. (5. Mai 2005). Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, Vol. 28, No. 5, S. 1092-1100.
- DeLegge, M. H. (Oktober 2011). Endoscopic Approaches for the Treatment of Obesity Fact or Fiction? *Nutrition in Clinical Practice*, Vol. 26, No.5, S. 534-538.
- Devière, J., Ojeda Valdes, G., Cuevas Herrera, L., Closset, J., Le Moine, O., Eisendrath, P., . . . Scott, S. (März 2008). Safety, feasibility and weight loss after transoral gastroplasty: First human multicenter study. *Surgical Endoscopy*, Vol. 22, No.3, S. 589-598.
- Eissele, R., Göke, R., Willemer, S., Harthus, H.-P., Vermeer, H., Arnold, R., & Göke, B. (April 1992). Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *European Journal of Clinical Investigation*, Vol. 22, Issue 4, S. 283-291.
- Familiari, P., Costamagna, G., Bléro, D., Le Moine, O., Perri, V., Boskoski, I., . . . Devièvre, J. (Dezember 2011). Transoral gastroplasty for morbid obesity: a multicenter trial with a 1-year outcome. *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol. 74, Issue 6, S. 1248-12.
- Fan, W., Ellacott, K. L., Halatchev, I. G., Takahashi, K., Yu, P., & Cone, R. D. (14. März 2004). Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system. *Nature Neuroscience*, Vol. 7, No. 4, S. 335-336.
- Fan, Y., Rahman, P., Peddle, L., Hefferton, D., Gladney, N., Moore, S., . . . Davidson, W. (2. März 2004). Bardet–Biedl syndrome 1 genotype and obesity in the Newfoundland population. *International Journal of Obesity*, S. 680-684.
- Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Yeo, G. S., Lank, E. J., Cheetham, T., & O'Rahilly, S. (20. März 2003). Clinical Spectrum of Obesity and Mutations. *New England Journal of Medicine*, S. 1085-1095.
- Felson, D. T., & Edmond, S. L. (2003). Orthopedic Complications. In R. H. Eckel, *Obesity: mechanisms and clinical management* (S. 399-414). USA: Lippincott Williams & Wilkins.

- Finks, J. F., Kole, K. L., Yenumula, P. R., English, W. J., Krause, K. R., Carlin, A. M., . . . Birkmeyer, N. J. (Oktober 2011). Predicting Risk for Serious Complications With Bariatric Surgery: Results from the Michigan Bariatric Surgery Collaborative. *Annals of Surgery, Vol. 254, No.4*, S. 633-640.
- Foster, G. D., Wadden, T. A., Vogt, R. A., & Brewer, G. (Februar 1997). What Is a Reasonable Weight Loss? Patients' Expectations and Evaluations of Obesity Treatment Outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, Vol. 65, Issue 1*, S. 79-85.
- Fox, S. R., Fox, K. M., Srikanth, M. S., & Rumbaut, R. (April 2003). The Lap-Band® System in a North American. *Obesity Surgery, Vol. 13, No.2*, S. 275-280.
- Friedman, J. M. (5. April 2011). Leptin and the Regulation of Body Weight. *The Keio Journal of Medicine, Vol. 60, No. 1*, S. 1-9.
- Fritsche, A., & Häring, H.-U. (12.. August 2004). At last, a weight neutral insulin? *International Journal of Obesity, Vol. 28, Suppl 2*, S. 41-46.
- Fuhrman, J., Sarter, B., Glasner, D., & Acocella, S. (7.. November 2010). Changing perceptions of hunger on a high nutrient density diet. *Nutrition Journal, Vol. 9*, S. 1-13.
- Galanis, D. J., Kolonel, L. N., Lee, J., & Marchand, L. L. (9. März 1998). Anthropometric predictors of breast incidence and survival in a multi-ethnic cohort of female residents of Hawaii, United States. *Cancer Causes and Control Vol.9, No. 2*, S. 217-224.
- Gallwitz, B. (2012). Anorexigenic Effects of GLP-1 and Its Analogues. In H.-G. Joost, *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 209, Part 2, Appetite Control* (S. 185-207). Heidelberg: Springer Verlag.
- Gantz, I., Miwa, H., Konda, Y., Shimoto, Y., Tashiro, T., Watson, S. J., . . . Yamada, T. (15. Juli 1993). Molecular Cloning, Expression, and Gene Localization of a Fourth Melanocortin Receptor. *The Journal of Biological Chemistry Vol. 268, No. 20*, S. 15174-15179.
- Gautron, L., & Elmquist, J. K. (1. Juni 2011). Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *The Journal of Clinical Investigation, Vol. 121, Issue 6*, S. 2087-2093.
- Genco, A., Cipriano, M., Bacci, V., Cuzzolaro, M., Materia, A., Raparelli, L., . . . Basso, N. (27.. September 2005). BioEntericss Intra gastric Balloon (BIBs): a short-term, double-blind, randomised, controlled, crossover study on weight reduction in morbidly obese patients. *International Journal of Obesity, S. 129-133*.

- Guo, D.-F., & Rahmouni, K. (21. April 2011). Molecular basis of the obesity associated with Bardet–Biedl syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism* Vol. 22, Issue 7, S. 286-293.
- Hainer, V., Stunkard, A. J., Kunešová, M., Pařízková, J., Stich, V., & Allison, D. B. (24. August 2000). Intrapair resemblance in very low calorie diet induced weight loss in female obese identical twins. *International Journal of Obesity*, S. 1051-1057.
- Haskell-Luevano, C., & Monck, E. K. (5. Mai 2001). Agouti-related protein functions as an inverse agonist at a constitutively. *Regulatory Peptides* 99, Vol. 99, Issue 1, S. 1-7.
- Hauner, H., Bramlage, P., Lösch, C., Schunkert, H., Wasem, J., Jöckel, K.-H., & Moebus, S. (28. November 2008). Übergewicht, Adipositas und erhöhter Taillenumfang: Regionale Prävalenzunterschiede in der hausärztlichen Versorgung. *Deutsches Ärzteblatt, Heft 48*, S. 827-833.
- Himpens, J., Cadière, G.-B., Bazi, M., Vouche, M., Cadière, B., & Dapri, G. (Juli 2011). Long-term Outcomes of Laparoscopic Adjustable Gastric Banding. *Archives of Surgery, Vol. 146, No.7*, S. 802-807.
- Hinney, A., Bettecken, T., Tarnow, P., Brumm, H., Reichwald, K., Lichtner, P., . . . Hebebrand, J. (21. Februar 2006). Prevalence, Spectrum, and Functional Characterization of Melanocortin-4 Receptor Gene Mutations in a Representative Population-Based Sample and Obese Adults from Germany. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, S. 1761-1769.
- Holst, J. J., Deacon, C. F., Vilsbøll, T., Krarup, T., & Madsbad, S. (April 2008). Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends in Molecular Medicine, Vol. 14, Issue 4*, S. 161-168.
- Howard, B. V., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Beresford, S. A., Frank, G., Jones, B., . . . Prentice, R. (4. Januar 2006). Low-Fa Dietary Pattern and Weight Change Over 7 Years. *The Journal of the American Medical Association, Vol. 295, No.1*, S. 39-49.
- Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., & Manson, J. E. (9. April 2003). Television Watching and Other Sedentary Behaviors in Relation to Risk of Obesity and Type 2 Diabetes mellitus in Women. *The Journal of the American Medical Association, Vol. 289, No. 14*, S. 1785-1791.
- Hu, G., Rico-Sanz, J., Lakka, T. A., & Tuomilehto, J. (2006). Exercise, genetics and prevention of type 2 diabetes. *Essay Biochemistry*, S. 177-192.
- Hunter, G. R., Brock, D. W., Byrne, N. M., Chandler-Laney, P. C., Del Corral, P., & Gower, B. A. (April 2010). Exercise Training Prevents Regain of

- Visceral Fat for 1 Year Following Weight Loss. *Obesity, Vol 18, No. 4, S. 690-695.*
- IARC. (2002). *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Weight Control and Physical Activity. International Agency for Research on Cancer.* Lyon.
- IASO. *International Association for the Study of Obesity.* Abgerufen am 14. Dezember 2011 von <http://www.iaso.org/publications/world-map-obesity/>.
- IDF The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (2005), Part 1, Worldwide definition for use in clinical practice.
- Ibrahim, M., Blero, D., & Deviere, J. (Juni 2010). Endoscopic Options for the Treatment of Obesity. *Gastroenterology, Vol. 138, Issue 7, S. 2228-2232.*
- Jakicic, J. M., Marcus, B. H., Lang, W., & Janney, C. (28. Juli 2008). Effect of Exercise on 24-Month Weight Loss Maintenance in Overweight Women. *Archives of Internal Medicine, Vol. 168, No. 14, S. 1550-1559.*
- James, W. P., Caterson, I. D., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L. F., Maggioni, A. P., . . . Renz, C. L. (2. September 2010). Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *New England Journal of Medicine, Vol. 363, No. 10, S. 905-917.*
- Jeffery, R. W., Drewnowski, A., Epstein, L. H., Stunkard, A. J., Wilson, G. T., Wing, R. R., & Hill, D. R. (Januar 2000). Long-term maintenance of weight loss: current status. *Health Psychology, Vol. 19, Issue 1, S. 5-16.*
- Kaaks, R., Van Noord, P. A., Den Tonkelaar, I., Peeters, P. H., Riboli, E., & Grobbee, D. E. (29. Mai 1998). Breast-cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch "DOM" cohort. *International Journal of Cancer, Vol 76, Issue 5, S. 647-651.*
- Karamanakos, S. N., Vagenas, K., Kalfarentzos, F., & Alexandrides, T. K. (März 2008). Weight Loss, Appetite Suppression, and Changes in Fasting and Postprandial Ghrelin and Peptide-YY Levels After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: A Prospective, Double Blind Study. *Annals of Surgery, Vol. 247, No. 3, S. 401-407.*
- Kievit, P., Howard, J. K., Badman, M. K., Balthasar, N., Coppari, R., Mori, H., Flier, J. S. (4. August 2006). Enhanced leptin sensitivity and improved glucose homeostasis in mice lacking suppressor of cytokine signaling-3 in POMC-expressing cells. *Cell Metabolism, S. 123-132.*
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (9. Dezember 1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature 402, S. 656-660.*

- Laferrère, B., Teixeira, J., McGinty, J., Tran, H., Egger, J. R., Colarusso, A., . . . Olivan, B. (1.. Juli 2008). Effect of Weight Loss by Gastric Bypass Surgery Versus Hypocaloric Diet on Glucose and Incretin Levels in Patients with Type 2 Diabetes . *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, Vol. 93, No. 7, S. 2479-2485.
- Lagergren, J., Bergström, R., Lindgren, A., & Nyrén, O. (18. März 1999). Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, Vol. 340, No.11, S. 825-831.
- Larsen, L. H., Echwald, S. M., Sorensen, T. I., Andersen, T., Wulff, B. S., & Pedersen, O. (1. Januar 2005). Prevalence of Mutations and Functional Analyses of. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol.90, No.1, S. 219-224.
- Lean, M. J., Han, T. S., & Morrison, C. E. (15. Juli 1995). Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *British Medical Journal* Vol. 311, No. 6998, S. 158-161.
- Lee, I.-M., Djoussé, L., Sesso, H. D., Wang, L., & Buring, J. E. (März 2010). Physical Activity and Weight Gain Prevention. *The Journal of the American Medical Association*,, S. 1173-1179 prevention.
- Leslie, W. S., Hankey, C. R., & Lean, M. E. (12. Juni 2007). Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *Quarterly Journal of Medicine*, Vol. 100, Issue 7, S. 395-404.
- Li, Z., Maglione, M., Tu, W., Mojica, W., Arterburn, D., Shugarman, L. R., . . . Morton, S. C. (5.. April 2005). Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity. *Annals of Internal Medicine* , Vol. 142, No. 7, S. 532-546.
- Liu, L., Karkanias, G. B., Morales, J. C., Hawkins, M., Barzilai, N., Wang, J., & Rossetti, L. (20. November 1998). Intracerebroventricular Leptin Regulates Hepatic but Not Peripheral Glucose Fluxes. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol.273, No.47, S. 31160-31167.
- Ludwig, D. S., & Pollack, H. A. (4.. Februar 2009). Obesity and the Economy: From Crisis to Opportunity. *Journal of the American Medical Association*, Vol. 301, No.5, S. 333-335.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y., . . . Friedman, J. M. (November 1995). Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine*, Vol. 1, No. 1, S. 1155-1161.
- Maggard, M. A., Shugarman, L. R., Suttorp, M., Maglione, M., Sugerman, H. J., Livingston, E. H., Shekelle, P. G. (5.. April 2005). Meta-Analysis: Surgical

Treatment of Obesity. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 142, No. 7, S. 547-559.

Martinelli, C. A., Keogh, J. M., Greenfield, J. M., Henning, E., van der Klaauw, A. A., Blackwood, A., . . . Farooqi, I. S. (1. Januar 2011). Obesity due to Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Deficiency Is Associated with Increased Linear Growth and Final Height, Fasting Hyperinsulinemia, and Incompletely Suppressed Growth Hormone Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, S. E181-E188.

Max Rubner-Institut (2008). Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Nationale Verzehrsstudie II, Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen.

Mcintyre, N., Holdsworth, C., Leeds, M., & Turner, D. (4. Juli 1964). New Interpretation of Oral Glucose Tolerance . *The Lancet*, Vol. 284, Issue 7349, S. 20-21.

McMahon, F. G., Fujioka, K., Singh, B. N., Mendel, C. M., Rowe, E., Rolston, K., & Mooradian, A. D. (24. Juli 2000). Efficacy and Safety of Sibutramine in Obese White and African American Patients With Hypertension. *Archives of Internal Medicine*, Vol. 160, No. 14, S. 2185-2191.

Mori, H., Hanada, R., Hanada, T., Aki, D., Mashima, R., Nishinakamura, H., . . . Yoshimura, A. (Juli 2004). Socs3 deficiency in the brain elavates leptin sensitivity and confers resistance to diet induced obesity. *Nature Medicine*, Vol. 10, No. 7, S. 739-743.

Mountjoy, K. G., Mortrud, M. T., Low, M. J., Simerly, R. B., & Cone, R. D. (1. Oktober 1994). Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Molecular Endocrinology* Vol. 8, No. 10, S. 1298-1308.

Näslund, E., King, N., Mansten, S., Adner, N., Holst, J. J., Gutniak, M., & Hellström, P. M. (2004). Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *British Journal of Nutrition*, Vol. 91, Issue 3, S. 439-446.

National Heart, L. a. (1998). *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report* . Bethesda (USA).

National task force, o. t. (10. April 2000). Overweight, Obesity, and Health Risk. *Arch Intern Med*, Vol. 160, S. 899-904.

Nauck, M. A., Homberger, E., Siegel, E. G., Allen, R. C., Eaton, R. P., Ebert, R., & Creutzfeldt, W. (1. . August 1986). Incretin Effects of Increasing Glucose Loads in Man Calculated from Venous Insulin and C-Peptide

- Responses. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 63, Issue 2, S. 492-498.
- O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., . . . Yusuf, S. (10. Juli 2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*, Vol. 376, Issue 9735, S. 112-123.
- Peeters, A., Barendregt, J. J., Willekens, F., Mackenbach, J. P., Al Mamun, A., & Bonneux, L. (7.. Januar 2003). Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 138, No.1, S. 24-32.
- Petrelli, J. M., Calle, E. E., Rodriguez, C., & Thun, M. J. (13. Mai 2002). Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes and Control*, Vol. 13, No.4, S. 325-332.
- Pinto, S., Roseberry, A. G., Liu, H., Diano, S., Shanabrough, M., Cai, X., . . . Horvath, T. L. (2.. April 2004). Rapid Rewiring of Arcuate Nucleus Feeding Circuits by Leptin. *Science*, Vol. 304, No. 5667, S. 110-115.
- Potischman, N., Swanson, C. A., Siiteri, P., & Hoover, R. N. (5. Juni 1996). Reversal of Relation Between Body Mass and Endogenous Estrogen Concentraions With Menopausal Status. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 88, S. 756-758.
- Ravelli, G.-P., Stein, Z. A., & Susser, M. W. (12.. August 1976). Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. *The New England Journal of Medicine*, S. 349-353.
- Rodriguez-Grunert, L., Galvao Neto, M. P., Alamo, M., Ramos, A. C., Baez, P. B., & Tarnoff, M. (Januar 2008). First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, Vol. 4, Issue 1, S. 55-59.
- Roman, S., Napoléon, B., Mion, F., Bory, R.-M., Guyot, P., D'Orazio, H., & Benchetrit, S. (April 2004). Intra-gastric Balloon for "Non-Morbid" Obesity: A Retrospective Evaluation of Tolerance and Efficacy. *Obesity Surgery*, Vol 14, No. 4, S. 539-544.
- Rotondi, M., Magri, F., & Chiovato, L. (1. Februar 2011). Thyroid and Obesity: Not a One-Way Interaction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 96, No. 2, S. 344-346.
- Samaha, F. F., Iqbal, N., Seshadri, P., Chicano, K. L., Daily, D. A., McGrory, J., Stern, L. (22. Mai 2003). A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-

Fat Diet in Severe Obesity. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 348, Issue 21, S. 2074-2081.

Sauer N, Rösch T, Pezold J, Reining F, Anders M, Groth S, Schachschal G, Mann O, Aberle J. (19.06.2013). A New Endoscopically Implantable Device (SatiSphere) for Treatment of Obesity-Efficacy, Safety, and Metabolic Effects on Glucose, Insulin, and GLP-1 Levels. *Obes Surg* 2013.

Schouten, R., Rijs, C. S., Bouvy, N. D., Hameeteman, W., Koek, G. H., Janssen, I. M., & Greve, J.-W. M. (Februar 2010). A Multicenter, Randomized Efficacy Study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for Presurgical Weight Loss Prior to Bariatric Surgery. *Annals of Surgery*, Vol.251, No. 2, S. 236-243.

Sharma, A. M., Pischon, T., Hardt, S., Kunz, I., & Luft, F. C. (Februar 2001). Hypothesis:  $\beta$ -Adrenergic Receptor Blockers and Weight Gain . *Hypertension*, Vol.37, Issue 2, S. 250-254.

Siegenthaler, W., & Blum, H. E. (2006). *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Stunkard, A. J., & Allison, K. C. (2003). Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. *International Journal of Obesity*, Vol. 27, Issue 1, S. 1-12.

Stunkard, A. J., Sørensen, T. I., Hanis, C., Teasdale, T. W., Chakrabort, R., Schull, W. J., & Schulsinger, F. (23. Januar 1986). An Adoption Study of Human Obesity. *The New England Journal of Medicine*, S. 193-198.

Tarnoff, M., Rodriguez, L., Escalona, A., Ramos, A., Neto, M., Alamo, M., Ibanez, L. (März 2009). Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery. *Surgical Endoscopy*, Vol. 23, No.3, S. 650-656.

Tritos, N. A., Mun, E., Bertkau, A., Grayson, R., Maratos-Flier, E., & Goldfine, A. (August 2003). Serum Ghrelin Levels in Response to Glucose Load in Obese Subjects Post-Gastric Bypass Surgery. *Obesity Research*, Vol.11, No. 8, S. 919-924.

Tsai, A. G., & Wadden, T. A. (1.. Juni 2006). The Evolution of very-low-Calorie Diets: An Update and Meta-analysis. *Obesity*, Vol. 14, No. 8, S. 1283-1293.

Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P. A., Devanarayan, V., Ravussin, E., & Heiman, M. L. (April 2001). Circulating Ghrelin Levels Are Decreased in Human Obesity. *Diabetes*, Vol. 50, No.4, S. 707-709.

- United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years . (14. Januar 1995). *British Medical Journal, Volume 310, No. 6972*.
- Vague, J. (1947). La différenciation sexuelle facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Méd 55*, S. 339-340.
- Vollmer, K., Holst, J. J., Baller, B., Ellrichmann, M., Nauck, M. A., Schmidt, W. E., & Meier, J. J. (5.. Dezember 2007). Predictors of Incretin Concentrations in Subjects with normal, impaired, and diabetic Glucose Tolerance. *Diabetes*, S. 1-21.
- Wansink, B., & Cheney, M. M. (13. April 2005). Super Bowls: Serving Bowl Size and Food Consumption. *The Journal of the American Medical Association, Vol. 293, No. 14*, S. 1727-1728.
- Weaver, J. U. (2008). Classical Endocrine Diseases Causing Obesity. *Frontiers of hormone research, Vol. 36*, S. 212-228.
- Weir, M. A., Beyea, M. M., Gomes, T., Juurlink, D. N., Mamdani, M., Blake, P. G., . . . Garg, A. X. (11.. April 2011). Orlistat and Acute Kidney Injury: An Analysis of 953 Patients. *Archives of Internal Medicine, Vol. 171, No. 7*, S. 703-704.
- WHO Obesity and overweight (2006), *Fact sheet No. 311*.
- WHO Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and it's Complications (1999).
- Wing, R. R., Lang, W., Wadden, T. A., Safford, M., Knowler, W. C., Bertoni, A. G., . . . Wagenknecht, L. (Juli 2011). Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care, Vol. 34, No. 7*, S. 1481-1486.
- Wirth, A. (2002). *Adipositas-Fibel*. Berlin: Springer-Verlag.
- Wirth, A. (2008). *Adipositas*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Wirth, A., & Hauner, H. (2007). *Das Metabolische Syndrom*. München: Urban & Vogel GmbH.
- Wolfenstetter, S. B. (3.. März 2012). Future direct and indirect costs of obesity and the influence of gaining weight: Results from the MONICA/KORA cohort studies, 1995-2005. *Economics and Human Biology, Vol. 10, Issue 2*, S. 127-138.

- Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., Bloom, S. R. (1. Dezember 2001). Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 86, No 12, S. 5992-5995.
- Yee, B. J., & Grunstein, R. R. (2005). Obstructive Sleep Apnea. In P. G. Kopelman, & I. D. Caterson, *Clinical Obesity in Adults and Children*, 3rd. edition (S. 296-318). Singapur: Wiley-Blackwell.
- Yusuf, S., & Anand, S. (16. Juli 2011). Body-mass index, abdominal adiposity, and cardiovascular risk. *The Lancet*, Vol. 378, Issue 9787, S. 226-227.
- Zeng, H., Patterson, L. M., Phifer, C. B., & Berthoud, H.-R. (24. Februar 2005). Brain stem melanocortinergic modulation of meal size and identification. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 289, No. 1, S. R247-R258.

# 7 Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1 - Prävalenz von Übergewicht/ Adipositas .....	12
Abbildung 2 - Endobarrier.....	48
Abbildung 3 - Lokalisation des Endobarrier .....	49
Abbildung 4 - ordnungsgemäße Lokalisation des Devices .....	50
Abbildung 5 - Gewichtsverlust in 3 Monaten .....	62
Abbildung 6 - Senkung des BMI in 3 Monaten .....	63
Abbildung 7 - GLP-1 während Mixed-Meal Toleranz Test ohne Endosphere Implantat .....	64
Abbildung 8 - GLP-1 während Mixed-Meal Toleranz Test mit Endosphere Implantat .....	66
Abbildung 9 - graphischer Verlauf von GLP-1 mit und ohne Implantat.....	67
Abbildung 10 - Glucose während Mixed-Meal Toleranz Test ohne Endosphere Implantat .....	69
Abbildung 11 - Glucose während Mixed-Meal Toleranz Test mit Endosphere Implantat .....	70
Abbildung 12 - graphischer Verlauf von Glucose mit und ohne Implantat .....	72
Abbildung 13 - Insulin während Mixed-Meal Toleranz Test ohne Endosphere Implantat .....	73
Abbildung 14 - Insulin während Mixed-Meal Toleranz Test mit Endosphere Implantat .....	75
Abbildung 15 - graphischer Verlauf von Insulin mit und ohne Implantat.....	76

# 8 Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1- mit Adipositas assoziierte genetische Syndrome .....	14
Tabelle 2- Probanden mit Teilnahme am Mixed-Meal Toleranz Test .....	56
Tabelle 3- Komponenten der Testmahlzeit.....	58
Tabelle 4- Demographie der Probanden mit Mixed-Meal Toleranz Test .....	60
Tabelle 5- Gewichtsverlust über 3 Monate .....	61
Tabelle 6- T-Test für abhängige Stichproben- Gewicht .....	61
Tabelle 7- Verlauf des BMI über 3 Monate .....	62
Tabelle 8- T-Test für abhängige Stichproben- BMI.....	63
Tabelle 9- Durchschnittliches GLP-1 ohne Implantat - Mittelwerte .....	65
Tabelle 10- Durchschnittliches GLP-1 mit Implantat - Mittelwerte .....	66
Tabelle 11- T-Test für abhängige Stichproben-Verlauf von GLP-1 .mit und ohne Device .....	68
Tabelle 12- Mittelwerte für Glucose ohne Implantat .....	69
Tabelle 13- Mittelwerte Glucose mit Implantat.....	71
Tabelle 14- T-Test für abhängige Stichproben- Glucose.....	72
Tabelle 15- Mittelwerte Insulin ohne Implantat .....	74
Tabelle 16- Mittelwerte von Insulin mit Implantat.....	75
Tabelle 17- T-Test für abhängige Stichproben- Insulin.....	77

# 9 Danksagung

---

Die vorliegende Arbeit wurde im, von Herrn PD Dr. med. Jens Aberle geleiteten, Ambulanzzentrum für Endokrinologie, Diabetologie und Adipositas, in dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit und der Betreuung möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Betreuerin Frau Dr. med. Nina Sauer. Durch ihre professionelle Betreuung, das Engagement, die tatkräftige Unterstützung und ihre Korrekturen und Anmerkungen hat zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Danke, dass du dir immer Zeit genommen hast, wenn ich deine Hilfe nötig hatte.

An dieser Stelle sei auch allen Probanden der SatiSphere<sup>TM</sup> Studie gedankt, die elementarer Bestandteil dieser Arbeit waren.

Mein weiterer Dank gilt den Medizinisch- Technischen Assistentinnen Frau Anja Obser und Frau Christine Koop, die mir im Labor die benötigten Materialien und Instrumente zur Verfügung stellten und an Tagen, an denen ich es brauchte, für Aufheiterung sorgten.

Außerdem danke ich der Ernährungsberaterin Frau Bianca Rixrath für die Mühe, die sie zur Berechnung der Testmahlzeit aufbrachte.

Des Weiteren möchte ich meiner Familie von ganzem Herzen danken. Euer Interesse am Thema und dem Fortschritt der Arbeit, sowie euer Lob und die Motivationsschübe, haben mich stets vorangetrieben und nie zweifeln lassen. Besonders meine Schwester Josephine fand im richtigen Augenblick immer aufbauende und unterstützende Worte.

Mein größter Dank gebührt meinem Lebensgefährten Holger, der durch Kritik und gleichzeitigen Ansporn sowie durch seine grenzenlose und liebevolle Unterstützung zu dieser Arbeit beigetragen hat.

Du warst immer für mich da. Ohne dich stünde ich jetzt nicht hier.

Danke.

# 10 Lebenslauf

---

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

# 11 Eidesstattliche Erklärung

---

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: \_\_\_\_\_



