

*Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck*

*Direktor: Prof. Dr. med. H. L. Fehm*

---

**Der Einfluss der subchronischen intranasalen Gabe von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>  
auf das Körpergewicht, die Körperzusammensetzung und den  
Energieverbrauch adipöser Männer**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

**- Aus der Medizinischen Fakultät -**

vorgelegt von

Yvonne Frambach, geb. Berner

aus Brandenburg/Havel

Lübeck 2005

**1. Berichtstatter:** Prof. Dr. med. Horst Lorenz Fehm

**2. Berichtstatter:** Prof. Dr. rer. soc. Jan Born

**Tag der mündlichen Prüfung:** 21.06.2005

**Zum Druck genehmigt. Lübeck, den** 21.06.2005

**Gez. Prof Dr. med. Wolfgang Jelkmann**

**- Dekan der Medizinischen Fakultät -**

*Meiner Familie*

# Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	X
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Adipositas	2
1.1.1 Definition von Übergewicht und Adipositas	2
1.1.2 Bedeutung der Fettverteilung	3
1.1.3 Möglichkeiten der Körperfettbestimmung	5
1.2 Die Regulation des Körpergewichtes	6
1.2.1 Leptin und sein Rezeptor	7
1.2.2 Der „Melanocortin-Receptor Pathway“	8
1.2.2.1 $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>	8
1.2.2.2 Die Melanocortinrezeptoren (MCR)	10
1.2.2.3 Die Beeinflussung der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs durch das melanocortinerge System	12
<b>2 Fragestellung</b>	<b>15</b>

<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	17
3.1	Probanden	17
3.2	Studiendesign	17
3.2.1	Zusammensetzung der $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub> -Lösung	19
3.2.2	Die intranasale Applikation von $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>	20
3.3	Darstellung der Einzeluntersuchungen	20
3.3.1	Körpergröße und Körpergewicht	21
3.3.2	Messung von Taillen- und Hüftumfang	21
3.3.3	Die Hautfaltendicke-Messung	22
3.3.4	Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA)	23
3.3.5	Bestimmung des Energieverbrauchs durch indirekte Kalorimetrie	28
3.4	Statistische Methoden	30
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	31
4.1	Gewichtsverlauf	31
4.2	Taillen- und Hüftumfang	33
4.3	Hautfaltendicke	34
4.4	Bioelektrische Impedanz Analyse	36
4.5	Indirekte Kalorimetrie	41
4.6	Blutdruck und Herzfrequenz	43
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	44
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	50
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	52
	Danksagung	A
	Lebenslauf	B

## Abkürzungsverzeichnis

---

$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -Melanozytenstimulierendes Hormon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGRP	Agouti-related-protein
BCM	Body Cell Mass, Körperzellmasse
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
BMI	Body Mass Index, Körpermassenindex
CART	Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript
CLIP	Corticotropin Like Intermediate Lobe Peptide
ECM	Extra Cellular Mass, Extrazellulärmasse
FFM	Fettfreie Masse
FM	Fettmasse
HDL	High density lipoproteins, Lipoproteine mit hoher Dichte
HPLC	High performance liquid chromatography, Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie
Kg	Körpergewicht
MCH	Melanin-concentrating-hormone
MCR	Melanocortinrezeptor
MW	Mittelwert
N	Nucleus
NIDDM	Non insulin dependent diabetes mellitus, Nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus, Typ-II Diabetes
NPY	Neuropeptid Y
ob-Gen	Obese-Gen (Adipositas Gen)
Ob-Ra	Kurze Isoform des Leptinrezeptors
Ob-Rb	Lange Form des Leptinrezeptors
Ob-Re	Lösliche Form des Leptinrezeptors
POMC	Proopiomelanocortin
POMS	Profile of Mood Scale
R	Resistance

SD	Standard deviation, Standardabweichung
SEM	Standard error of the mean, Standardfehler
TBW	Total Body Water, Gesamtkörperwasser
VLDL	Very low density lipoproteins, Lipoproteine mit sehr geringer Dichte
WHR	Waist-Hip-Ratio, Taillen-Hüftumfang Quotient
$X_c$	Reactance, Zellwiderstand
Z	Impedanz, Gesamtwiderstand
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Androide und gynoide Fettverteilung	4
Abbildung 2: Zusammenhang zwischen viszeralem Fett und dem Auftreten metabolischer Störungen	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Proopiomelanocortin-Gens (POMC) und seiner Spaltprodukte	9
Abbildung 4: Schematische Darstellung des melanocortinergeren Systems im Hypothalamus im Zustand der Sättigung.	13
Abbildung 5: Die Bestimmung von Resistance $R$ und Reactance $X_c$ aus Impedanz und Phasenwinkel	24
Abbildung 6: Verlauf des Körpergewichtes in kg ( $MW \pm SEM$ ) während der vierzehnwöchigen Untersuchungsdauer	32
Abbildung 7: Verlauf des BMI während der vierzehnwöchigen Untersuchungsdauer	32
Abbildung 8: Darstellung der WHR zu den vier Untersuchungsterminen $T_0$ , $T_2$ , $T_8$ und $T_{14}$	33
Abbildung 9: Hautfaltendicke in mm über dem Musculus biceps brachii ( $MW \pm SEM$ ) zu den vier Untersuchungsterminen $T_0$ , $T_2$ , $T_8$ und $T_{14}$	34
Abbildung 10: Hautfaltendicke in mm über dem Musculus triceps brachii ( $MW \pm SEM$ ) zu den vier Untersuchungsterminen $T_0$ , $T_2$ , $T_8$ und $T_{14}$	35

Abbildung 11: Hautfaltendicke in mm subscapular (MW $\pm$ SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub>	35
Abbildung 12: Hautfaltendicke in mm suprailiakaal (MW $\pm$ SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub>	36
Abbildung 13: Darstellung der Körperkompartimente: Gesamtkörperwasser (TBW), fettfreie Masse (FFM) und Fettmasse (FM) im Vergleich zum Gewicht zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub> (Angaben in kg, MW $\pm$ SEM)	38
Abbildung 14: Darstellung des Anteils der Fettmasse (MW $\pm$ SEM) in kg zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub>	39
Abbildung 15: Ruhe Nüchtern-Umsatz (MW $\pm$ SEM in kcal/d) zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub>	42
Abbildung 16: Relativer Ruhe-Nüchtern-Umsatz (MW $\pm$ SEM in kcal/kg) zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub>	42

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI	3
Tabelle 2: Der strukturelle Aufbau von $\alpha$ -MSH und ACTH <sub>4-10</sub>	9
Tabelle 3: Lokalisationen, endogene Liganden und Funktionen der Melanocortinrezeptoren	11
Tabelle 4: Wichtige an der Nahrungsaufnahme und Gewichtsregulation beteiligte Hormone und Neurotransmitter	14
Tabelle 5: Persönliche Daten der Probanden (MW $\pm$ SD)	18
Tabelle 6: Zeitlicher Studienablauf	18
Tabelle 7: Gaswechsel, Wärmebildung und Respiratorischer Quotient beim Abbau der Nährstoffe	29
Tabelle 8: Gewichtsverlauf in kg (MW $\pm$ SEM) während der vierzehnwöchigen Untersuchungsdauer mit Placebo oder $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>	31
Tabelle 9: Taillen- und Hüftumfang in cm (MW $\pm$ SEM) und die sich daraus ergebende WHR während der vierzehnwöchigen Untersuchungsdauer mit Placebo oder $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>	33
Tabelle 10: Gesamtkörperfettanteil in % (MW $\pm$ SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub>	36
Tabelle 11: Darstellung der Ergebnisse der BIA (MW $\pm$ SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub>	37

Tabelle 12:	Vergleich des prozentualen Fettmassenanteils bei Bestimmung durch BIA bzw. Hautfaltendickemessung (MW $\pm$ SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub>	39
Tabelle 13:	Ruhe-Nüchtern-Umsatz in absoluten Werten (RNU, MW $\pm$ SEM in kcal/d) sowie unter Berücksichtigung des Körpergewichts (rel. RNU, MW $\pm$ SEM in kcal/kg) zu den vier Untersuchungsterminen T <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>8</sub> und T <sub>14</sub>	41

## 1 Einleitung

Die Adipositas ist laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO das größte chronische Gesundheitsproblem mit epidemischen Ausmaßen. Erstmals stehen 1,1 Milliarden hungernden Menschen 1,1 Milliarden Übergewichtige gegenüber – Tendenz steigend (WHO, 2000). Nach letzten Untersuchungen in den USA sind mehr als 60,0% der Bevölkerung übergewichtig, über 20,0% adipös (Wechsler, 2003). In Deutschland sind die Zahlen ähnlich. Fast jeder zweite Erwachsene hat Übergewicht. Das teilte das Statistische Bundesamt bei der Vorstellung der jüngsten Mikrozensus-Ergebnisse Ende April 2004 mit. Damit ist der Anteil der Übergewichtigen im Vergleich zur letzten Befragung 1999 um einen Prozentpunkt auf 50,2 Prozent der Erwachsenenbevölkerung gestiegen. 13,0% wiesen sogar starkes Übergewicht auf ([www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab8.php](http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab8.php)). Besonders erschreckend jedoch ist die Zunahme von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen und die Tatsache, dass übergewichtige Kinder mit großer Wahrscheinlichkeit auch übergewichtige Erwachsene werden (Freedmann et al., 2001).

Besondere Beachtung muss der Adipositas als Schrittmacher des metabolischen Syndroms geschenkt werden. Verbunden damit ist sie wesentliche Teilursache anderer Gesundheitsstörungen, die erhebliche Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung haben: Diabetes mellitus Typ-II (NIDDM), arterieller Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, Gicht und in deren Folge die Arteriosklerose mit ihren Komplikationen Herzinfarkt, Apoplexie und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Als zusätzliche Folgeschäden des Diabetes mellitus sollen hier beispielhaft die Mikroangiopathie an Augen und Nieren sowie die Neuropathie genannt werden.

Doch die Adipositas ist nicht mehr nur ein gesundheitlicher Risikofaktor und ein psychosoziales Problem, sondern stellt für die Gesellschaft eine umfassende ökonomisch-gesundheitspolitische Aufgabe dar.

1995 wurden in einer Infratestuntersuchung, auf der Grundlage der vom Bundesministerium für Gesundheit für das Jahr 1993 in Auftrag gegebenen Analyse der Kosten ernährungsabhängiger Krankheiten, die Gesamtkosten der Adipositas unter Einschluss der Komorbiditäten kalkuliert und für das Jahr 1995 hochgerechnet. Es ergaben

sich Kosten von 20,7 Mrd. DM. Das entspricht einem Anteil von circa 5,4 % der gesamten Krankheitskosten im diesem Jahr. Die auch in anderen westlichen Ländern durchgeführten Kostenkalkulationen kamen zu vergleichbaren Ergebnissen und liegen zwischen 2,0% und 8,0% der gesamten Gesundheitskosten des jeweiligen Landes (Deutsche Adipositas-Gesellschaft, 1998).

So gut der Krankheitswert der Adipositas wissenschaftlich und ökonomisch belegt ist, so schwierig ist die Behandlung.

Nachdem jahrzehntelang die These „Das Körpergewicht eines Menschen ist ausnahmslos der Spiegel seines Essverhaltens“ die wissenschaftliche und öffentliche Meinung dominierte, besteht jetzt unter den Experten der Konsens, dass die Adipositas eine multifaktorielle chronische Erkrankung ist und dass das Genom und zentrale Regulationsmechanismen wesentliche Bedeutung für die Manifestation der Erkrankung besitzen. Diese Tatsache eröffnet eine Reihe neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten. Daher sind zahlreiche Wissenschaftler weltweit auf der Suche nach zu Adipositas führenden Genveränderungen, der Entschlüsselung der Hunger-Sättigungsregulation und nach neuen pharmakologischen Ansatzpunkten.

## **1.1 Adipositas**

### 1.1.1 Definition von Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und Adipositas sind Begriffe, die häufig im Austausch miteinander verwendet werden. Übergewicht bezieht sich zunächst wertfrei auf eine erhöhte Körpermasse, die alle Gewebe (Fett, Knochen, Muskeln...) und den Wassergehalt des Körpers einschließt. Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. In der Praxis gilt, dass übergewichtige Menschen meist auch adipös sind, obwohl es Ausnahmen geben kann (z. B. Bodybuilder) (Ellrott und Pudel, 1997).

Die heute wissenschaftlich gebräuchlichste Methode zur Klassifizierung der Adipositas ist der Body Mass Index (BMI, Körpermassenindex). Zur Berechnung wird das Körpergewicht in Kilogramm durch die Körperlänge in Meter zum Quadrat dividiert.

$$\text{Body Mass Index (BMI)} = \text{Körpergewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (m)}]^2$$

Dieser Wert korreliert selbst bei Kindern in einem weiten Bereich mit dem Körperfettgewebe (Deurenberg et al., 1991; Goulding et al., 1996).

Anhand des Body Mass Index werden verschiedene Gewichtsklassen definiert (Hauner et al., 2003; WHO, 2000): Untergewicht, Normalgewicht und Übergewicht, wobei die Kategorie Übergewicht in vier weitere Untergruppen aufgliedert ist (Tab.1).

**Tabelle 1:**  
Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI  
(nach den Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft)

<b>Kategorie</b>	<b>BMI</b>	<b>Risiko für Begleiterkrankungen</b>
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 - 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	
Präadipositas	25,0 - 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30,0 - 34,5	erhöht
Adipositas Grad II	35,0 - 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40,0	sehr hoch

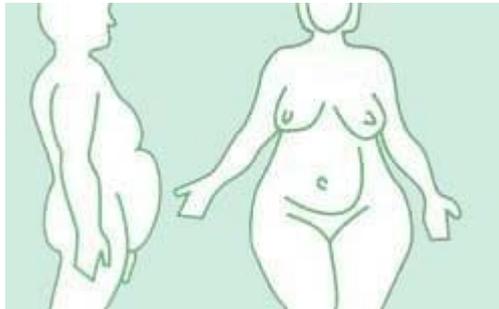
Nach dieser international verwendeten Einteilung ist die Indikation zur Behandlung von Übergewicht grundsätzlich gegeben, wenn

- der BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  beträgt;
- bei einem BMI zwischen 25,0 und 29,9  $\text{kg/m}^2$  übergewichtsbedingte Gesundheitsstörungen und/oder ein abdominelles Fettverteilungsmuster und/oder Erkrankungen vorliegen, die durch Übergewicht verschlimmert werden;
- bei einem BMI zwischen 25 und 29,9  $\text{kg/m}^2$  ein erheblicher psychosozialer Leidensdruck besteht (Wenzel, 2003).

### 1.1.2 Bedeutung der Fettverteilung

Nicht nur das Ausmaß des Übergewichtes, welches über den BMI erfasst wird, sondern auch das Fettverteilungsmuster bestimmt das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko. Die Verteilung des Körperfettes beim Menschen ist von verschiedenen (genetischen und Umwelt-) Faktoren abhängig. Bedeutsam ist hier der charakteristische geschlechtsspezifische Unterschied (Björntorp, 1991). So ist bei abdominaler

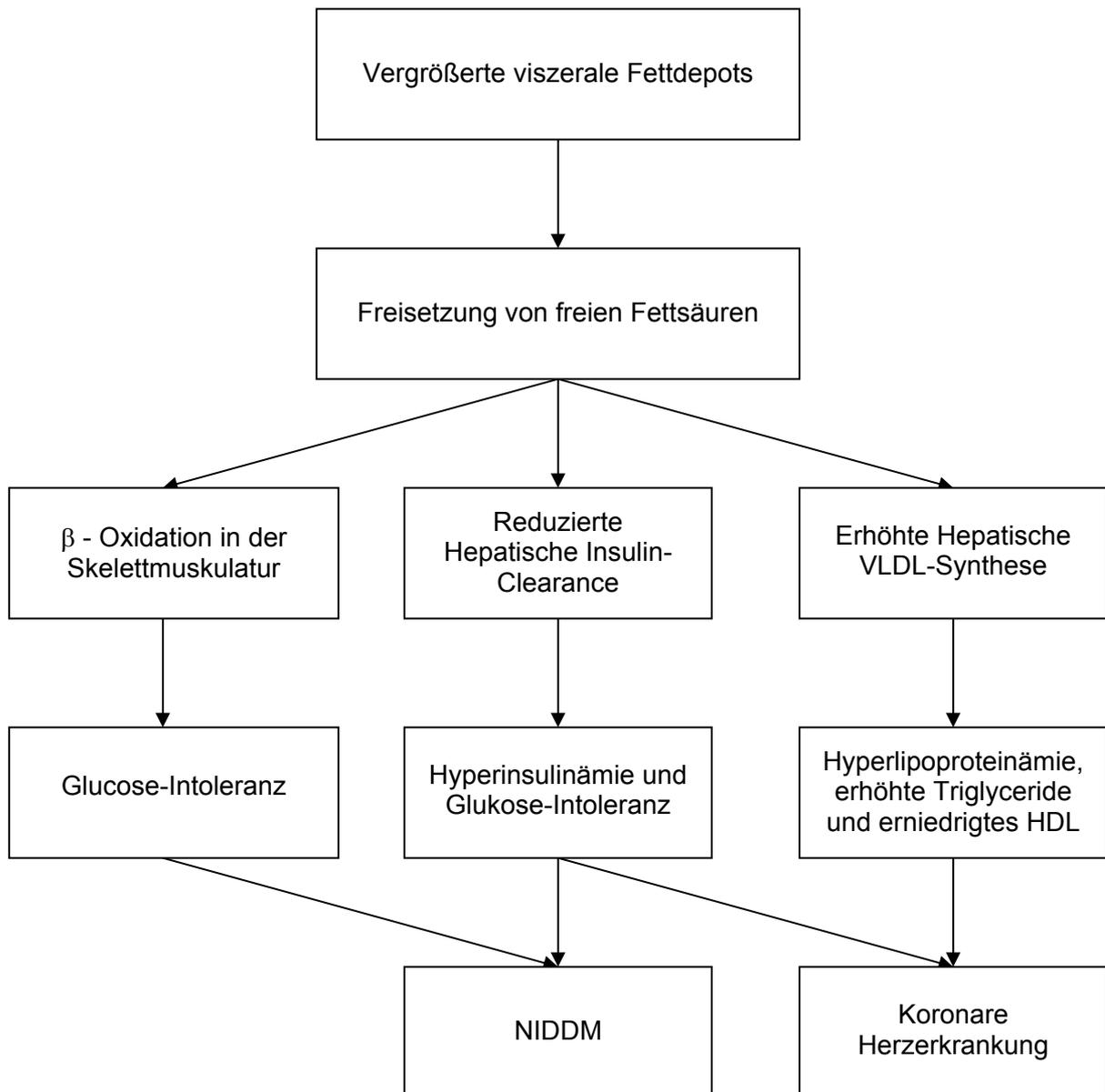
(stammbetonter, viszeraler, androider – „Apfel-Typ“) Fettverteilung, eher typisch für Männer, das kardiovaskuläre Risiko wesentlich höher als bei gluteo-femoraler (höftbetonter, peripherer, gynoider – „Birnen-Typ“) Fettansammlung, eher typisch für Frauen (Sjöström, 1992) (Abb. 1).



**Abbildung 1:**  
Androide und gynoide Fettverteilung

Die Ursache dafür wird in der höheren metabolischen Aktivität des viszeralen Fettgewebes gesehen (Ashwell, 1994; Klör et al., 2000). In diesem Zusammenhang werden die höheren  $\beta_2$ -Rezeptor-vermittelten Lipolyseraten der viszeralen Adipozyten, das damit verbundene erhöhte Auftreten an freien Fettsäuren und die Lokalisation des omentalen Fetts, die den Produkten einen direkten Zugang zum Portalsystem ermöglichen, als wesentliche Erklärungsansätze diskutiert (Björntorp und Brodoff, 1992; Hunt und Groff, 1990). Mögliche Effekte der vermehrt freigesetzten Fettsäuren sind in Abbildung 2 dargestellt.

Das Fettverteilungsmuster hat besonders bei der Präadipositas maßgeblichen Einfluss auf das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und muss daher bei der Abschätzung des Adipositas-assoziierten Gesundheitsrisikos berücksichtigt werden (Wechsler et al., 1996). Bei der geschlechtsspezifischen Lokalisation der Fettdepots spielen offensichtlich die Geschlechtshormone eine große Rolle. Androgene bedingen eine abdominelle Fetteinlagerung, während Östrogene die Fetteinlagerungen im gynoiden Bereich begünstigen (Kissbah et al., 1989). Bei der Frau ist bekannt, dass es nach dem Klimakterium zu einer Umverteilung des Körperfettes zugunsten des Abdomens kommt. Neuere Studien zeigen, dass eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen oder Östrogen/Gestagen-Kombinationen diese Umverteilung der Fettdepots verhindert (Haarbo et al., 1991).

**Abbildung 2:**

Zusammenhang zwischen viszeralem Fett und dem Auftreten metabolischer Störungen

### 1.1.3 Möglichkeiten der Körperfettbestimmung

Um die Körperfettmasse und die Fettverteilung zu beurteilen, stehen eine große Anzahl verschiedener Methoden zur Verfügung (Rubiano et al., 2000; Levenhagen et al., 1999; Ellis, 2001; Wagner und Heyward, 1999). Valide und präzise Methoden sind unter anderem die Computertomographie (CT), die Magnetresonanz-Spektroskopie, die Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), die Hydrodensitometrie, die Isotopenverdünnung und andere Verdünnungsmethoden und die Air Displacement Plethysmography (Svendsen et al., 1991; Ogle et al., 1995; Lockner et al., 2000; Tang et al., 2002; Collins und McCarthy, 2003). Diese Methoden sind jedoch sehr aufwendig, zum Teil belastend für die

Patienten, kostspielig und ortsgebunden. Eine Anwendung in der alltäglichen Praxis ist daher in der Regel nicht möglich.

Alternativ zu den oben aufgeführten Methoden stehen sogenannte „Feldmethoden“ zur Bestimmung der Körperzusammensetzung zur Verfügung. Die anthropometrischen Messungen, wie Körpergröße, Körpergewicht, Hautfaltendicken- und Umfangsmessungen, die Infrarot-Interaktanz sowie die Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA) sind transportabel, kostengünstig, leicht anwendbar und nicht invasiv. Die Angaben zur Validität der Feldmethoden sind abhängig von der jeweiligen Referenzmethode und der Referenz- bzw. Studienpopulation.

## **1.2 Die Regulation des Körpergewichtes**

Verschiedenste Untersuchungen in den letzten Jahren zur Adaptation des Energieumsatzes an hyper- und hypokalorische Kost (Leibel et al., 1994) wie auch zahlreiche Zwilling-, Adoptions- und Familienstudien deuten auf eine wesentliche Bedeutung genetischer Faktoren für den Phänotyp Körpergewicht bzw. Adipositas hin (Stunkard et al., 1986; Bouchard und Perusse, 1993; Carmelli et al., 1994; Astrup et al., 1994; Hebebrand und Remscheidt, 1995; Barsh et al., 2000) und machen das Vorhandensein eines genetischen „body-weight-set-points“ für die Regulation des individuellen Körpergewichts bei Menschen wahrscheinlich (Bouchard und Perusse, 1988, 1993). So ist das Körpergewicht eines Individuums in der Regel relativ stabil. Daher wird vermutet, dass das Körpergewicht, ähnlich wie der Wasserhaushalt oder die Körpertemperatur, zentral reguliert wird. Dies würde bedeuten, dass nach einer Gewichtsreduktion durch Änderung der Aktivität dieser Regulationsmechanismen das ursprüngliche hohe Gewicht wieder hergestellt wird (JoJo-Effekt). Studien an genetisch oder diätetisch adipösen Versuchstieren ergaben Anhaltspunkte dafür, dass Übergewicht eine Störung mit einem geregelten abnorm hohen body-weight-set-point darstellt (Keeseey und Hirvonen, 1997). Wie bereits Experimente aus den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts belegen, nimmt im Rahmen der Regulation der Nahrungsaufnahme der Hypothalamus als zentraler Integrationsort bei der Informationsverarbeitung einen hohen Stellenwert ein (Hetherington und Ranson, 1940).

### 1.2.1 Leptin und sein Rezeptor

Bereits 1953 postulierte Kennedy seine Lipostase-Theorie: Er vermutete ein Botenmolekül aus dem Fettgewebe, welches im ZNS die Nahrungsaufnahme hemmen kann. Durch die Analyse von Mäusen bzw. Ratten mit spontanen, zu Adipositas führenden Mutationen und die Aufklärung der relevanten Gendefekte konnte 1994 dieses Botenmolekül identifiziert werden (Zhang et al., 1994). Leptin (leptos – griechisch dünn) ist das Genprodukt des obese-Gens (ob-Gen), das fast ausschließlich im weißen Fettgewebe produziert und vom Fettgewebe sezerniert wird (Masuzaki et al., 1995, 1997; Ahima und Flier, 2000). Es reguliert als afferenter Teil eines negativen Feed-back-Systems Appetitkontrolle und Nahrungsmittelzufuhr (Pellemounter et al., 1995).

Bisher wurden eine Reihe von Leptinrezeptoren, die zur Familie der Klasse I-Cytokinrezeptoren gehören, entdeckt: Zwei membrangebundene Isoformen (Ob-Ra, Ob-Rb) und eine lösliche Form des Leptinrezeptors (Ob-Re) sind bisher in einer Vielzahl von Geweben, unter anderem dem Hypothalamus und dem Plexus choroideus nachgewiesen worden (Tartaglia, 1997).

Der Transport des peripher sezernierten Leptins in das zentrale Nervensystem ist noch nicht völlig aufgeklärt. Es wird angenommen, dass der Eintritt von Leptin in das ZNS über die Blut-Hirn-Schranke bzw. über den Plexus choroideus in den Liquorraum über die kurze Isoform des Leptinrezeptors Ob-Ra vermittelt wird (Banks et al., 1996; Kastin et al., 1999). Darüber hinaus wird ein hochaffiner Transportmechanismus, insbesondere im Bereich des Hypothalamus, dem Zentrum der Sättigungsregulation, diskutiert (Zlokovic et al., 2000).

Im Hypothalamus sind mehrere für die Appetitregulation relevante Strukturen lokalisiert. Eine besondere Rolle spielt der Nucleus arcuatus, in dem die lange Form des Leptinrezeptors (Ob-Rb) nachgewiesen werden konnte (Schwartz et al., 1996a). Die lange Isoform des Leptinrezeptors bildet die funktionelle Grundlage für die Effekte von Leptin, da sie (im Gegensatz zu den kurzen Isoformen) über eine funktionsfähige Signaltransduktionsdomäne verfügt (Baumann et al., 1996).

Des Weiteren sind an der Appetitregulation der Nucleus ventromedialis, der Nucleus paraventricularis und der Nucleus dorsomedialis beteiligt, in denen ebenfalls die Expression von Ob-Rb gezeigt werden konnte (Mercer et al., 1996).

Mutationen im Leptin- bzw. im Leptinrezeptorgen sind jedoch sehr selten, so dass ihnen klinisch praktisch keine größere Bedeutung zukommt.

Die komplexen Wirkmechanismen von Leptin sind bisher nur teilweise aufgeklärt. Die Entdeckung erhöhter Serum- und Liquor-Leptin-Spiegel bei Adipositas (Considine et al., 1996; Schwartz et al., 1996b) und die Feststellung, dass die stark erhöhten Leptin-Serum-Konzentrationen bei Adipösen keinen anorektischen Effekt bewirken, führten zur Annahme einer Leptin-Resistenz.

Verschiedene Mechanismen könnten zur Leptin-Resistenz beitragen (Schwartz et al., 2000):

1. Verminderter Transport über die Blut-Hirn-Schranke: Der Liquor-Leptin-Spiegel ist bei Adipositas im Vergleich zum Serum-Leptin-Spiegel erniedrigt (Caro et al., 1996)
2. Reduzierte Leptin-Rezeptor-Signal-Transduktion
3. Störungen der dem Leptinrezeptor nachgeschalteten Regulationsmechanismen

### 1.2.2 Der „Melanocortin-Receptor Pathway“

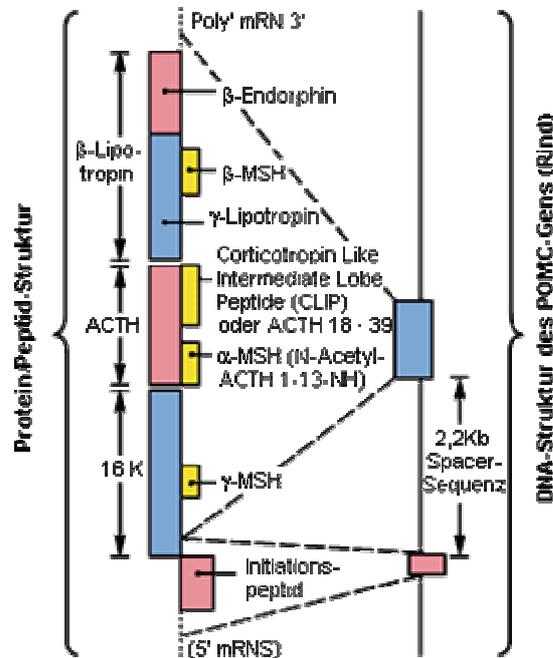
Ein wichtiger Signalweg, der in der letzten Zeit besonderes Interesse hervorgerufen hat, ist der „Melanocortin-Receptor Pathway“. Als Melanocortine werden eine Gruppe homologer Peptide bezeichnet, die von der N-terminalen Region des Proopiomelanocortins (POMC) abstammen. Die Spaltprodukte des POMC-Gens sind an so unterschiedlichen Funktionen wie Steroidsynthese in der Nebennierenrinde, Hautpigmentierung, Schmerzempfindung und Entzündung beteiligt. In den letzten Jahren ist mit der Entdeckung von Leptin zusätzlich eine zentrale Rolle des melanocortinergen Systems für die Gewichtsregulation deutlich geworden.

#### *1.2.2.1 $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>*

Das POMC-Gen wird unter anderem in vorderer und intermediärer Hypophyse, Haut, Immunsystem und hypothalamischen Neuronen, insbesondere im Nucleus arcuatus, exprimiert. POMC wird anschließend abhängig von gewebsspezifischen Endo-Proteasen (Konvertasen) vorerst in Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und  $\beta$ -Lipotropin gespalten.

Im Anschluss erfolgt die enzymatische Aufspaltung in die Peptide:

$\alpha$ -Melanozytenstimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH),  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH, Corticotropin Like Intermediate Lobe Peptide (CLIP),  $\beta$ -Endorphin und  $\gamma$ -Lipotropin (Abb. 3).



**Abbildung 3:**

Schematische Darstellung des Proopiomelanocortin-Gens (POMC) und seiner Spaltprodukte

Roche Lexikon Medizin, 4. Auflage; © Urban & Fischer Verlag, München 1999

Für die Appetit- und Gewichtsregulation spielt insbesondere das  $\alpha$ -MSH eine bedeutende Rolle. Es besteht aus den in Tabelle 2 dargestellten 13 Aminosäuren. Das ACTH<sub>4-10</sub> entspricht der Core-Sequenz des  $\alpha$ -MSH.

**Tabelle 2:**

Der strukturelle Aufbau von  $\alpha$ -MSH und ACTH<sub>4-10</sub>

Aminosäure Sequenz		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
$\alpha$ -MSH	CH3CO	SER	TYR	SER	MET	GLU	HIS	PHE	ARG	TRP	GLY	LYS	PRO	VAL
ACTH4-10					MET	GLU	HIS	PHE	ARG	TRP	GLY			

Die Arbeitsgruppe um Yaswen klonete 1999 eine POMC-Knock-out-Maus. Diese Maus zeigte als Phänotyp Adipositas, eine fehlerhafte Entwicklung der Nebennieren und Hautfarbenveränderungen. Eine Behandlung dieser Knock-out-Mäuse mit  $\alpha$ -MSH führte innerhalb von zwei Wochen zu einem Gewichtsverlust von 40% des Ausgangsgewichts (Yaswen et al., 1999).

#### 1.2.2.2 Die Melanocortinrezeptoren (MCR)

Die unterschiedlichen Effekte der Melanocortine werden über verschiedene Melanocortinrezeptoren (MC1R-MC5R) vermittelt. Diese Rezeptoren sind nach der Reihenfolge ihrer Charakterisierung nummeriert und unterscheiden sich in ihrer Gewebsverteilung und ihrer Bindungsspezifität. Die Liganden der MCR werden nach ihrer Fähigkeit, die Bildung des Second messengers Zyklisches Adenosinmonophosphat zu induzieren bzw. zu inhibieren, in Agonisten und Antagonisten eingeteilt (Tab. 3).

In die Gewichtsregulation sind nur der MC3R und der MC4R involviert.

Sie haben weitreichende Sequenzhomologie (Gantz et al., 1993). Beide Rezeptoren werden zentral in an der Appetitregulation beteiligten Hypothalamuskernen exprimiert, jedoch ist derzeit lediglich die Beteiligung des MC4R an der Regulation der Nahrungsaufnahme eindeutig nachgewiesen (Tritos und Maratos-Flier, 1999).

Die Bedeutung des MC4R für die Regulation von Appetit und Körpergewicht wird durch folgende Befunde unterstrichen:

1. Die intrazerebroventrikuläre Gabe von „Melanin-concentrating-hormone“ (MCH), einem natürlichen MC4R-Antagonisten, induziert bei Mäusen eine Erhöhung der Nahrungsaufnahme (Qu et al., 1996). Bei Ausschaltung des MCH-Gens in der Maus resultiert ein schlanker Phänotyp infolge verminderter Nahrungsaufnahme (Shimada et al., 1998).
2. Agouti-Protein, das bei der Agouti-Maus ubiquitär gebildet wird, bindet mit hoher Affinität an den MC1R und MC4R, weniger hingegen an MC3R und MC5R und führt zu signifikanter Adipositas. Agouti-Protein wirkt ebenso wie das im Hypothalamus exprimierte Neuropeptid „Agouti-related-protein“ (AGRP) als antagonistischer Ligand am MC4R (Graham et al., 1997; Ollmann et al., 1997).
3. Ein adipöser Phänotyp in Verbindung mit Hyperphagie, Hyperinsulinämie, Hyperglykämie und Insulinresistenz wird durch die Ausschaltung des MC4R bei MC4R-Knock-out-Mäusen erzielt (Huszar et al., 1997).

Tabelle 3:

Lokalisationen, endogene Liganden und Funktionen der Melanocortinrezeptoren (*modifiziert nach Raab, 2002*)

Melanocortin-Rezeptor	Lokalisation	Agonisten/ Antagonisten einschließlich relative Potenz	Rezeptor- funktion (exemplarisch)	Mutationen und Polymorphismen beim Menschen	Für das Verständnis der Gewichts- regulation nützliche Knock-out- Modelle
<b>MC1R</b>	Melanozyten, Zellen des Immunsystems, Endothelzellen, Sertoli-Zellen	Agonisten: $\alpha$ -MSH = ACTH > $\beta$ -MSH > $\gamma$ -MSH  Antagonist: Agouti	Haut- und Haar- pigmentierung, Immunmodulation	Hohe genetische Variabilität des MC1R, bestimmte Allele assoziiert mit rotem Haar, blasser Hautkolorit und der Neigung zu Melanomen (Palmer et al., 2000)	
<b>MC2R</b>	Nebennierenrinde, Adipozyten	Agonist: ACTH (spezifisch)	Glukokortikoid- und Mineralokortikoid- produktion	Familiäre Glukokortikoid- defizienz durch Mutationen im MC2R (Elias und Clark, 2000)	
<b>MC3R</b>	Hypothalamus, Thalamus, Hippocampus, Amygdala, Kortex  Plazenta, Magen, Dünndarm, Pankreas	Agonisten: $\alpha$ -MSH = $\beta$ -MSH = $\gamma$ -MSH = ACTH  Antagonist: AGRP	Gewichtsregulation, Einfluss auf Fett- verteilung (Kask et al., 2000; Chen et al., 2000a; Chen et al., 2000b) Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck, Natriurese	Mutationen im MC3R finden sich bei Über- gewichtigen wie auch bei normalge- wichtigen Kontrollen (Li et al., 2000). Funktionelle Bedeutung derzeit nicht geklärt.	MC3R-Knockout- Mäuse (Butler et al., 2000; Chen et al., 2000a): leichtes Übergewicht; hoher Körperfettanteil
<b>MC4R</b>	Kortex, Thalamus, Hypothalamus, Hirnstamm  Nerven- endigungen in der Glans Penis	Agonisten: $\alpha$ -MSH = ACTH > $\beta$ -MSH > $\gamma$ -MSH  Antagonist: AGRP	Appetitregulation, Energieverbrauch, Modulation des Sexualverhaltens, insbesondere Verstärkung der Erektion (Van der Ploeg et al., 2002)	MC4R-Mutationen bei 2-3% der extrem adipösen Menschen (Yeo et al., 1998; Vaisse et al., 1998; Gu et al., 1999; Sina et al., 1999; Hinney et al., 1999; Dubern et al., 2001; Mergen et al., 2001; Farooqi et al., 2000; Jacobson et al., 2002; Kobayashi et al., 2002; Miraglia del Guidice et al., 2002)	MC4R-Knock-out- Mäuse (Huszar et al., 1997; Chen et al., 2000b): gesteigerte Nahrungs- aufnahme, Adipositas, Hyperinsulinismus, bei Männchen Hyperglykämie
<b>MC5R</b>	Exokrine Drüsen, Talgdrüsen, Adipozyten in der Skelettmuskulatur	Agonisten: $\alpha$ -MSH > ACTH > $\beta$ -MSH > $\gamma$ -MSH  Antagonist: AGRP	Drüsenfunktionen, Produktion von Haarfett, Thermo- regulation, Pheromon- produktion		

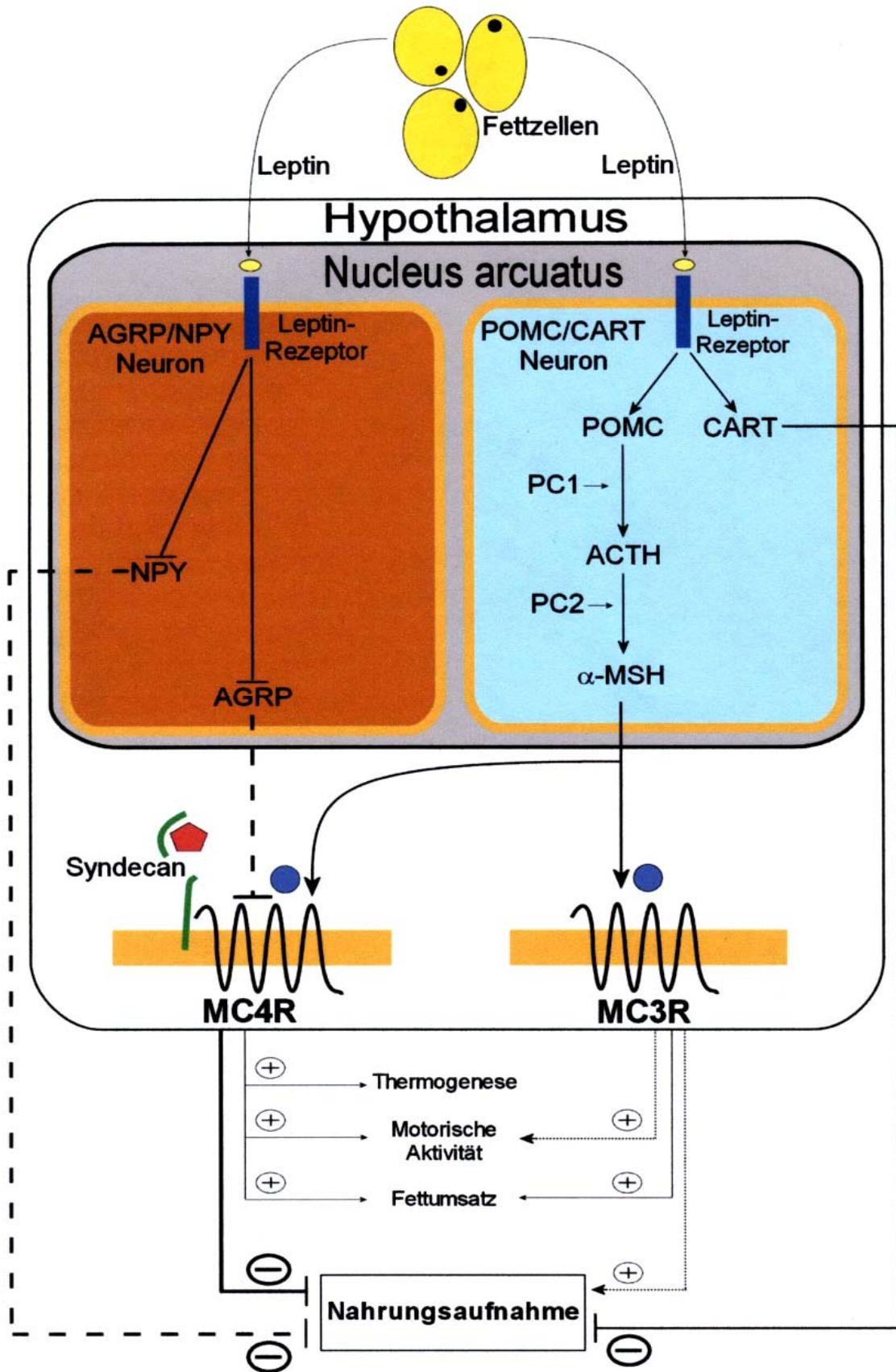
### 1.2.2.3 Die Beeinflussung der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs durch das melanocortinerge System

Die Feinregulation des Körpergewichts resultiert unter anderem aus einem Wechselspiel zwischen MC4R-Agonismus und -Antagonismus. Hierbei kommt dem Leptin und dem Insulin eine übergeordnete Signalfunktion zu (Schwartz et al., 2000): Steigt beispielsweise nach einer Überernährung der Serumleptinspiegel an, so bilden leptinsensitive Neurone des Nucleus arcuatus „Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript“ (CART) und die Melanocortinvorstufe POMC. Mittels Spaltung durch Konvertase 2 entsteht aus POMC das MC4R-agonistische  $\alpha$ -MSH. Bei Überwiegen von  $\alpha$ -MSH am hypothalamischen MC4R wird die Nahrungszufuhr reduziert (Abb. 4). Im Tierversuch wird durch  $\alpha$ -MSH-Gabe der Zeitraum vom Beginn der Mahlzeit bis zur Beendigung der Nahrungsaufnahme verkürzt, die Latenz bis zum Beginn der Nahrungsaufnahme nach Darreichung hingegen wird nicht beeinflusst (Vergoni und Bertolini, 2000). Hunger ist unter MC4R-Agonismus somit unverändert, die Sättigung tritt hingegen früher ein.

Neben der Hemmung der Nahrungsaufnahme führt MC4R-Agonismus auch zur Steigerung des Energieverbrauchs, so dass hierdurch ebenfalls einer Gewichtszunahme entgegengewirkt wird (Abb. 4).

Umgekehrt sind bei leeren Energiedepots – also im Hungerzustand – die Leptinspiegel niedrig. Dies führt zu nur geringer  $\alpha$ -MSH-Bildung und zur vermehrten Bildung von Neuropeptid Y (NPY), einem starken Stimulator des Hungerzentrums, und AGRP.

AGRP hemmt die Wirkung von  $\alpha$ -MSH am MC4R. Die hemmende Wirkung wird durch ein an der Zelloberfläche gebundenes Heparansulfatproteoglykan (Syndecan 3) verstärkt. Nach gegenwärtiger Modellvorstellung bindet Syndecan 3 AGRP am MC4R und verhindert so eine Abdiffusion dieses antagonistischen Liganden bzw. verhindert eine Bindung von  $\alpha$ -MSH und verstärkt so das AGRP-Signal. Es kommt zu gesteigerter Nahrungsaufnahme und zu Energieeinsparung (Raab, 2002; Reizes et al., 2001, 2003; Abb. 4).



**Abbildung 4:**  
Schematische Darstellung des melanocortinergen Systems im Hypothalamus im Zustand der Sättigung  
(nach Raab, 2002)

Neben  $\alpha$ -MSH, Leptin, CART, NPY und AGRP gibt es eine Vielzahl weiterer an der langfristigen Bilanzierung der Energiezufuhr und der Gewichtsregulation beteiligter Hormone und Neurotransmitter. Eine Auflistung dieser auch als Anorexigene (die Nahrungsaufnahme hemmende Substanzen) und Orexigene (den Appetit steigernde Substanzen) bezeichneten Stoffe (Schwartz et al., 2000) zeigt Tabelle 4.

**Tabelle 4:**

Wichtige an der Nahrungsaufnahme und Gewichtsregulation beteiligte Hormone und Neurotransmitter

Anorexigene	Orexigene
Leptin	Neuropeptid Y
Insulin	Agouti-related-protein
$\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon	Melanin-konzentrierendes Hormon
Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript	Orexin A und B
Ziliärer-neurotrophischer-Faktor	Noradrenalin
Cholezystokinin	Galanin
Proinflammatorische Zytokine	Opioide ( $\beta$ -Endorphin und Dynorphin)
Amylin	Gamma-Amino-Buttersäure
Serotonin	Somatotropin-freisetzendes Hormon
Corticotropin-Releasing-Faktor	Ghrelin
Glukagon-ähnliches Peptid 1 und 2	Glukokortikoide
Bombesin	Syndecan 3
Neurotensin	
Thyroidea stimulierendes Hormon	
Cyclo (His-Pro)	

## 2 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der unbefriedigenden Langzeiterfolge der konventionellen Adipositas therapie werden mit dem wachsenden Verständnis komplexer Regelkreise große Hoffnungen in eine effektive Pharmakotherapie gesetzt. Die physiologische Stimulation des MC4R wirkt über Reduktion der Nahrungsaufnahme und über gesteigerten Energieverbrauch einer Gewichtszunahme entgegen. Melanocortine und synthetische MCR-Liganden könnten somit potentielle Therapeutika der Adipositas sein.

Die Mitarbeiter der Klinik für Innere Medizin I und des Institutes für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck konnten zeigen, dass bei normalgewichtigen Probanden eine zweimal tägliche intranasale Applikation von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> über einen Zeitraum von 6 Wochen zu einer signifikanten Abnahme des Körpergewichtes um 0,79 kg [ $p < 0,001$ ] durch Reduktion des Körperfettgehaltes um 1,68 kg [ $p < 0,05$ ] führte. Begleitend kam es zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-Leptin-Spiegel um 24 % [ $p < 0,02$ ] und der Plasma-Insulin-Konzentrationen um 20 % [ $p < 0,05$ ] (Fehm et al., 2001).

Im Hinblick auf mögliche Konsequenzen für die Behandlung der Adipositas und der mit ihr verbundenen Begleiterkrankungen untersucht die vorliegende Arbeit den Einfluss der subchronischen intranasalen Gabe von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> auf das Körpergewicht, die Körperzusammensetzung und den Energieverbrauch adipöser Männer.

Das Ziel dieser Studie war es, den gewichtsreduzierenden Effekt der intranasalen Gabe von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> in dieser Bevölkerungsgruppe zu reproduzieren.

Dabei sollte gezeigt werden, ob sich ein Gewichtsverlust nachweisen lässt und inwieweit die erzielte Gewichtsreduktion auf einer Verminderung der Körperfettmasse beruht und damit dem eigentlichen Ziel der Adipositas therapie entspricht.

Ergänzend sollte die Bestimmung der Waist-Hip-Ratio (WHR) Aufschluss darüber geben, welchen Einfluss die Gewichtsreduktion auf das Fettverteilungsmuster und damit auf das kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko hat.

Weiterhin galt es festzustellen, ob der gewichtsreduzierende Effekt höher ist als bei Normalgewichtigen und ob die intranasale Gabe von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> den Ruhe-Nüchtern-Umsatz erhöht und dadurch zur Gewichtsreduktion beiträgt.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Probanden

An der Studie nahmen 26 übergewichtige Männer zwischen 23 und 46 Jahren mit einem BMI von durchschnittlich  $29,72 \pm 0,43$  kg/m<sup>2</sup> teil. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge und die lokale Presse. Die Probanden waren Nichtraucher und hatten keine weiteren Begleiterkrankungen.

Die Studie erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck. Vor Studieneinschluss wurden die Versuchsteilnehmer körperlich untersucht und die angewandten Methoden und Risiken der ACTH<sub>4-10</sub>-Einnahme mündlich und schriftlich erörtert.

Die Probanden waren über das Ziel dieser Studie, die mögliche Gewichtsabnahme, nicht informiert. Um eine eventuelle Beeinflussung der Studienergebnisse zu vermeiden, z.B. durch Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder der körperlichen Aktivität, wurden die Untersuchungen zum Körpergewicht und zur Körperzusammensetzung in eine Reihe psychologischer Gedächtnis- und Motivationstests (Profile of Mood Scale (POMS), deklarativer Gedächtnistest, modifizierter Strooptest) eingebettet. Die Studienteilnehmer wurden diesbezüglich über die Teilnahme an einer Untersuchung zum Einfluss des Körpergewichtes und der Körperzusammensetzung unter der Gabe von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> auf die Gedächtnisfunktion aufgeklärt.

Die Probanden erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Nach Abschluss der Untersuchungen erhielten die Teilnehmer eine Aufwandsentschädigung von 500 DM.

### 3.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine 14-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Nach einer zweiwöchigen Grundlinien-Phase mit Placebo (physiologische Kochsalzlösung) zur Anpassung der Probanden an die Studienbedingungen erfolgte eine 1:1-Randomisierung. Kriterien bei der Gruppenaufteilung waren der BMI, das Gewicht und das Alter der Probanden (Tab. 5). Wegen fehlender Compliance bzw. aufgrund eines

technischen Fehlers mussten 3 Probanden aus der Placebo-Gruppe vorzeitig von der Studie ausgeschlossen werden.

**Tabelle 5:**  
Persönliche Daten der Probanden (MW ± SD)

	<b>Placebo (n = 10)</b>	<b>α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub> (n = 13)</b>	<b>Gesamtkollektiv (n = 23)</b>
<b>Alter in Jahren</b>	<b>32 ± 6</b>	<b>30 ± 6</b>	<b>30 ± 6</b>
<b>Altersspanne in Jahren</b>	<b>25 – 46</b>	<b>23 – 43</b>	<b>23 – 46</b>
<b>Größe in cm</b>	<b>179 ± 6,61</b>	<b>182 ± 8,22</b>	<b>180 ± 7,68</b>
<b>Gewicht in kg</b>	<b>94,91 ± 10,90</b>	<b>98,57 ± 14,26</b>	<b>96,97 ± 12,77</b>
<b>BMI in (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>29,69 ± 1,76</b>	<b>29,74 ± 2,38</b>	<b>29,72 ± 0,43</b>

Der Grundlinien-Phase folgte die Behandlungs-Phase von insgesamt 12 Wochen. Es wurden jeweils 4 große Untersuchungstermine mit den einzelnen Probanden vereinbart: Zu Beginn der Studie (T<sub>0</sub>), nach der 14-tägigen Grundlinien-Phase (T<sub>2</sub>), nach 6-wöchiger Behandlungs-Phase (T<sub>8</sub>) und zur Abschlussuntersuchung nach 12-wöchiger Behandlung (T<sub>14</sub>) (Tab. 6).

**Tabelle 6:**  
Zeitlicher Studienablauf

<b>Untersuchungs-termin 1</b>	<b>Grund-linien-Phase (Placebo)</b>	<b>Untersuchungs-termin 2</b>	<b>Behandlungs-Phase α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub> oder Placebo</b>	<b>Untersuchungs-termin 3</b>	<b>Behandlungs-Phase α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub> oder Placebo</b>	<b>Untersuchungs-termin 4</b>
<b>Tag 1 (T<sub>0</sub>)</b>	<b>2 Wochen</b>	<b>Tag 14 (T<sub>2</sub>)</b>	<b>6 Wochen</b>	<b>Tag 56 (T<sub>8</sub>)</b>	<b>6 Wochen</b>	<b>Tag 98 (T<sub>14</sub>)</b>
Bestimmung von: - Größe - Gewicht - BMI - Taillen- und Hüftumfang - Hautfaltdicke - Körperzusammensetzung - Energieumsatz - Blutdruck - Herzfrequenz	Wöchentliche Gewichtsmessung und Austeilung der Sprayflaschen	Bestimmung von: - Größe - Gewicht - BMI - Taillen- und Hüftumfang - Hautfaltdicke - Körperzusammensetzung - Energieumsatz - Blutdruck - Herzfrequenz	Wöchentliche Gewichtsmessung und Austeilung der Sprayflaschen	Bestimmung von: - Größe - Gewicht - BMI - Taillen- und Hüftumfang - Hautfaltdicke - Körperzusammensetzung - Energieumsatz - Blutdruck - Herzfrequenz	Wöchentliche Gewichtsmessung und Austeilung der Sprayflaschen	Bestimmung von: - Größe - Gewicht - BMI - Taillen- und Hüftumfang - Hautfaltdicke - Körperzusammensetzung - Energieumsatz - Blutdruck - Herzfrequenz

Zweimal täglich, morgens und abends, erfolgte die intranasale Applikation von jeweils 0,32 ml Placebo- bzw.  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Lösung über eine handelsübliche Nasensprayflasche (Aero Pump GmbH, Hochheim). Zur Dokumentation von Begleiterkrankungen, unerwünschten Nebenwirkungen und zur Kontrolle der Compliance wurden die Probanden angehalten, ein Tagebuch über die Einnahme zu führen.

### 3.2.1 Zusammensetzung der $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Lösung

Das  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> (H-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-OH) wurde von der Firma Bachem Biochemica (Heidelberg, Deutschland) zur Verfügung gestellt. Pro Nasensprayflasche wurden 8,91 mg  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> in 2 ml Aqua dest. und 3,7 ml 0,8% NaCl-Lösung gelöst. Daraus ergibt sich eine  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Konzentration von 1,5625 mg/ml. Bei einer Gesamtapplikationsmenge von 0,64 ml pro Tag wurden somit täglich 1 mg  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> intranasal aufgenommen. Eine aus technischen Gründen in der Flasche verbleibende Restmenge von 0,66 ml sowie ein Verlust von insgesamt 0,56 ml, bedingt durch das einmal tägliche Versprühen zur Gewährleistung der korrekten Funktion der Nasensprayflasche, wurde bei der Herstellung der Lösung berücksichtigt. Die Lösungen wurden von Frau C. Zinke, MTA am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, wöchentlich neu hergestellt und sollten von den Probanden kontinuierlich bei einer Temperatur zwischen 4-7 °C gelagert werden.

In der nach einem Zeitraum von 7 Tagen in der Sprayflasche verbliebenen Restmenge konnte durch Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) eine Konzentration des  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> von mehr als 90% der Ausgangskonzentration nachgewiesen werden.

### 3.2.2 Die intranasale Applikation von $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>

Die Aufnahme von Neuropeptiden und Hormonen aus dem Blut über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn erfordert in der Regel sehr hohe Serumkonzentrationen. Diese für das Gehirn effektiven Dosen wären nicht selten mit ausgeprägten systemischen Nebenwirkungen verbunden. Daher stellt sich die Frage nach einem alternativen Weg.

Verschiedene Studien an Menschen, Nagetieren und Affen haben in den letzten Jahren gezeigt, dass bei intranasaler Applikation große Moleküle wie Peptide und Proteine direkt in den Liquorraum übertreten und dort unmittelbar zentralnervöse Funktionen beeinflussen können (Kristensson und Olsson, 1971; Baker und Spencer, 1986; Balin et al., 1986; Riekkinen et al., 1987; Pietrowski et al., 1996a, b; Kern et al., 1997; Sakane et al., 1999, Chow et al., 2001).

Born et al. (2002) konnten 10-80 Minuten nach intranasaler Verabreichung von 10 mg  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> im Vergleich zur Ausgangskonzentration eine statistisch signifikante Akkumulation im Liquor feststellen ( $10,24 \pm 3,80$  ng/ml vs.  $0,67 \pm 0,28$  ng/ml), während es im Serum zu keiner signifikanten Anreicherung von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> kam. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für Vasopressin und Insulin erbracht (Born et al., 2002).

Zwei verschiedene Wege der direkten Passage von Peptiden über die Nase in das Gehirn werden derzeit diskutiert: Ein intraneuronaler und ein extraneuronaler Pfad (Thorne et al., 1995; Chen et al., 1998; Illum, 2002).

Der intraneuronale Transport umfasst die Aufnahme der Peptide in die Fila olfactoria und deren axonalen Transport. Dieser Weg birgt jedoch ein größeres Risiko der Proteolyse durch lysosomalen Abbau in sich als der extraneuronale Pfad. Weiterhin benötigen die Substanzen Stunden bis zum Erreichen des Bulbus olfactorius.

Daher erscheint der extraneuronale Transport wesentlich wahrscheinlicher: Peptide diffundieren durch interzelluläre Poren im Epithel der Regio olfactoria in den Subarachnoidal-Raum. Dabei besteht eine inverse Beziehung zwischen dem Molekulargewicht der Peptide und der Geschwindigkeit der Anreicherung im Liquor.

Die intranasale Gabe bietet sich somit als effektive und nebenwirkungsarme Methode an, mit der die Konzentration von Neuropeptiden im Liquor erhöht werden kann.

### **3.3 Darstellung der Einzeluntersuchungen**

An insgesamt vier Untersuchungsterminen ( $T_0$ ,  $T_2$ ,  $T_8$  und  $T_{14}$ ) wurden die anthropometrischen Parameter Körpergröße, Körpergewicht, Taillen- und Hüftumfang sowie die Hautfaltendicke an definierten Körperstellen gemessen. Des Weiteren wurden die Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanz Analyse (BIA) bestimmt und Veränderungen im Energieumsatz durch indirekte Kalorimetrie ermittelt. Außerdem wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz kontrolliert (Kap. 2.2., Tabelle 6).

Die Messwerte wurden in einem Untersuchungsprotokoll festgehalten.

Anschließend wurde den Probanden im Rahmen einer weiterführenden Studie Blutproben zur Bestimmung verschiedener Hormonkonzentrationen, unter anderem der Leptin- und Insulinkonzentration, entnommen (Kropp, unveröffentlichte Daten).

### 3.3.1 Körpergröße und Körpergewicht

Die Körpergröße wurde zu Beginn der Studie am barfüßigen, geradestehenden Probanden, mit nach vorn gerichtetem Blick, an einer Meßlatte auf 0,5 cm genau gemessen.

Die Erfassung des Körpergewichtes erfolgte wöchentlich in Unterwäsche auf einer geeichten 100g-präzisen mechanischen Säulenwaage der Firma Seca. Der Wiegeprozess erfolgte möglichst zum gleichen Zeitpunkt. Während der Messung wurde darauf geachtet, dass der Proband ruhig und mit gleichmäßig verteiltem vollem Gewicht auf der Waage stand. Der Gewichtsverlauf wurde in Tabellen festgehalten.

Die Berechnung des Body Mass Index (BMI) erfolgte entsprechend der Definition:

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

### 3.3.2 Messung von Taillen- und Hüftumfang

Als einfachstes Mittel zur Bestimmung des viszeralen Körperfettes hat sich die Messung des Taillen- und Hüftumfanges bewährt. Lean et al. (1995) geben ein erhöhtes Risiko für adipositas-assoziierte metabolische Komplikationen bei einem Taillenumfang von  $\geq 80$  cm bei Frauen bzw.  $\geq 94$  cm bei Männern an. Ab einem Taillenumfang von  $\geq 88$  cm bei Frauen bzw.  $\geq 102$  cm bei Männern liegt eine abdominelle Adipositas vor. Die Deutsche Adipositas-Gesellschaft empfiehlt in ihren Leitlinien zur Prävention und Therapie der Adipositas eine routinemäßige Messung des Taillenumfanges bei Personen mit einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (WHO, 2000; EASO, 2002; Hauner et al., 2003).

Wird das Verhältnis vom Taillen- zum Hüftumfang, die sogenannte Waist–Hip ratio (WHR), herangezogen, so besteht bei Frauen  $\geq 0,8$  und bei Männern  $\geq 1,0$  ein erhöhtes Risiko, an den bereits genannten metabolischen Störungen zu erkranken (Kap. 1.1.2.) (Wolfram, 1990; Bray, 1990; Ashwell, 1994; Bose, 2002). Die Anwendbarkeit dieser Ratio wurde in zahlreichen Studien belegt (Hahn, 2000).

Die WHR wurde bei den Probanden jeweils an den vier Untersuchungsterminen bestimmt. Dazu erfolgte am stehenden Probanden mit einem etwa 1,5 cm breiten, flexiblen Maßband die Messung des Taillen- und Hüftumfanges. Bei leicht abgespreizten Armen wurde der Taillenumfang in der Mitte zwischen Rippenbogen und Beckenkamm, der Hüftumfang in Höhe des Trochanter major gemessen.

### 3.3.3 Die Hautfaltendicke-Messung

Die Hautfaltendicke-Messung über definierten Körperstellen mittels einer speziellen Fettzange, dem sogenannten Caliper, ist eine weitere sehr einfache Messmethode zur Bestimmung des Körperfettgehaltes. Sie hat heute ihr Haupteinsatzgebiet in den Entwicklungsländern.

Bei der Hautfaltendicke-Messung wird von einem Zwei-Kompartimenten-Modell der Körperzusammensetzung ausgegangen. Es wird zwischen Fettmasse (FM) und Fettfreier Masse (FFM) unterschieden. Die FM besteht aus Depot- und Struktur Fett. Das Struktur Fett macht ca. 5-10 kg aus und ist vom Ernährungsstatus weitgehend unabhängig. Die FFM besteht aus 73-75% Wasser, 2-3% essentiellen Lipiden und ca. 20% festen Zellbestandteilen. Sie leistet den größten Anteil der metabolischen Arbeit, so dass der Energieverbrauch von der FFM abhängig ist (Twyman und Liedtke, 1987).

Wissenschaftliche Grundlage für dieses Messverfahren ist die Annahme, dass 50-70 % des Körperfettes subkutan gespeichert werden. Daher kann über die Bestimmung der Hautfaltendicke, über Formeln und Referenztabellen, unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, auf den Körperfettgehalt geschlossen und so die Körperzusammensetzung differenziert werden (Lohman, 1981).

Die Messung der Hautfaltendicke erfolgte mit dem Harpenden-Skinfold-Caliper, das über rechteckige Auflageflächen von jeweils 82,5 mm<sup>2</sup> und über einen gleichbleibenden Druck über der gesamten Zangenöffnung verfügt.

Die Auswahl der zu messenden Hautfalten lehnte sich an die Methodik in den Arbeiten von Durnin & Rahmann (1967), Parizkova & Goldstein (1970), Burkinshaw et al. (1973) und Womersley & Durnin (1973) an. In diesen Untersuchungen wurde eine Kombination von vier Hautfalten gewählt: über dem M. biceps brachii und M. triceps brachii, subscapular und suprailiaval. Da es in der Literatur bisher keine einheitliche Auffassung bezüglich der Körperseite gibt, wurde die dominante Körperseite zur Messung herangezogen.

Die Berechnung des prozentualen Fettmassenanteils an der Körpermasse erfolgte mit Hilfe der Gleichung von Siri (1961) nach vorheriger Anwendung der Regressionsgleichung von Durnin und Womersley (1973).

Bei der Calipermessung werden mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand die Hautfalten und das darunter liegende Fettgewebe von dem Muskelgewebe oder Knochen abgehoben und der Caliper etwa 1 bis 2 cm neben die faltenfixierenden Finger angesetzt.

Nach dem Ansetzen des Calipers wurde entsprechend der Empfehlung von Werner & Lourie (1969) nach 2 Sekunden, bei einer Hautfaltendicke von  $> 20$  mm sofort (Tanner & Whitehouse, 1962) der entsprechende Druck abgelesen. Diese Festlegung des Ablesezeitraumes ist notwendig, da auf Grund unterschiedlicher Elastizität des Gewebes die Zeit vom Ansetzen des Calipers bis zum Zeigerstillstand einige Sekunden betragen kann. Der Harpenden-Skinfold-Caliper gestattet eine Ablesegenauigkeit von 0,2 mm (Skaleneinteilung), durch Interpolation sind Angaben im 0,1 mm-Bereich möglich.

Bei der Durchführung der Hautfaltendicke-Messung bestehen jedoch eine ganze Reihe von Fehlermöglichkeiten. Beispielsweise kann es bei wiederholten Messungen zu großen Schwankungen bei ungeübten und/oder verschiedenen Untersuchern kommen. Des Weiteren nimmt die Messgenauigkeit mit zunehmender Hautfaltendicke ab, da die Hautfalten dann immer schwerer bzw. bei sehr stark übergewichtigen Personen nicht mehr mit dem Caliper fassbar sind (Gray et al., 1990; Elia, 1993). Wie Garn (1956), Brozek und Kinsey (1965) sowie Norgan und Ferro-Luzzi (1985) in diesem Zusammenhang feststellten, variiert die Kompressibilität einer Hautfalte auch mit Alter, Geschlecht und den verschiedenen Messpunkten. Im günstigsten Fall, so geben amerikanische Experten an, liegt die Unsicherheit bei der Abschätzung der Körperfettmasse für das Individuum zwischen 3,5 und 6,0% der Körpermasse (Heymsfield et al., 1998).

#### 3.3.4 Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA)

Die Entwicklung der BIA begann bereits in den 40er Jahren an amerikanischen Universitäten. In den 60er Jahren entwarf der französische Arzt Thomasset den ersten Impedanzanalysator für Messungen an biologischen Geweben (Thomasset, 1962, 1963). Heute ist die BIA ein wissenschaftlich international anerkanntes Verfahren zur Beurteilung der Körperzusammensetzung.

Gemessen wird der Gesamtwiderstand (Impedanz,  $Z$ ) des Körpers gegenüber einem elektrischen Wechselstrom. Aus diesen Messwerten kann die Körperzusammensetzung berechnet werden.

Bei der BIA wird von einem Drei-Kompartimentmodell des menschlichen Körpers ausgegangen: der Fettmasse (FM), der Körperzellmasse (Body Cell Mass, BCM) und der Extrazellulärmasse (Extra Cellular Mass, ECM). Die Körperzellmasse ist die Summe aller sauerstoffoxidierenden und stoffwechselaktiven Zellen, also Muskulatur, Innere Organe und ZNS. Zur Extrazellulärmasse gehören der interstitielle und transzelluläre Raum sowie

Skelett und Bindegewebe. Die Körperzellmasse und die Extrazellulärmasse bilden die Magermasse (Fettfreie Masse, FFM).

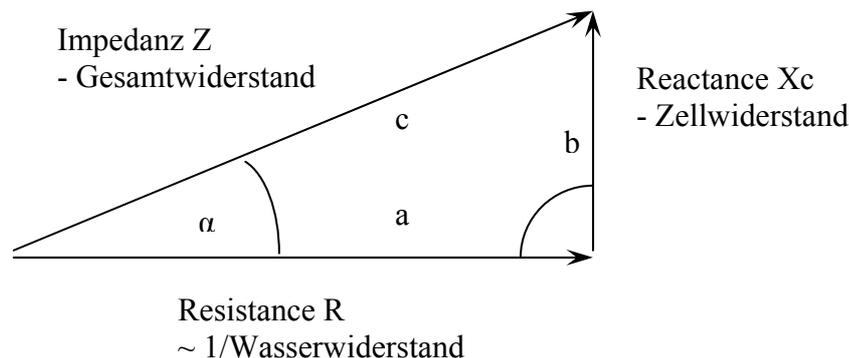
Die Fettfreie Masse ist durch ihren hohen Wasser- und Elektrolytgehalt ein guter elektrischer Leiter. Ihr elektrischer Widerstand ist daher sehr gering.

Die Fettmasse hingegen leitet den Strom nur sehr schlecht, hat also einen sehr hohen elektrischen Widerstand und beeinflusst daher den Messwert der Impedanz praktisch nicht.

Der Gesamtwiderstand, die Impedanz (Z), eines Körpers setzt sich aus zwei Komponenten, der Resistance (R) und der Reactance (Xc), zusammen (abb. 5).

Die Resistance ist der reine Widerstand des Körpers in Ohm ( $\Omega$ ) und ist umgekehrt proportional zum Körperwasser.

Die Reactance entspricht dem kapazitiven Widerstand, den jede Zellmembran des Körpers durch ihre Protein-Lipid-Schicht als Minikondensator dem Wechselstrom entgegensetzt. Damit ist die Reactance ein Maß für die Körperzellmasse.



**Abbildung 5:**

Die Bestimmung von Resistance R und Reactance Xc aus Impedanz und Phasenwinkel

Berechnungsgrundlage:	$R^2 + Xc^2 = Z^2$	bzw.	$Z = \sqrt{R^2 + Xc^2}$
oder	$\cos \alpha = R / Z$		$R = \cos \alpha * Z$
	$\sin \alpha = Xc / Z$		$Xc = \sin \alpha * Z$

Die Unterscheidung und Bestimmung dieser beiden Komponenten wird durch die Messung der Phasenverschiebung des Wechselstroms im Körpergewebe ermöglicht (der Strom eilt der Spannung voraus). Jede stoffwechselaktive Zelle des Körpers hat an der Zellmembran eine elektrische Potentialdifferenz von ca. 50-100 mV. Dieses Membranpotential lässt die Zelle in einem Wechselstromfeld als Kugelkondensator wirken. Da Wechselstrom eine Sinusform hat, wird diese Verschiebung in  $^\circ$  (Grad) gemessen und als Phasenwinkel  $\alpha$  (alpha) oder  $\phi$  (phi) bezeichnet. Eine reine Zellmembran hätte einen Phasenwinkel von 90

Grad, reines Elektrolytwasser hat einen Phasenwinkel von 0 Grad. Der Phasenwinkel ist damit direkt proportional zur Körperzellmasse.

Im Gegensatz zu den Zellen der BCM sind Fettzellen als reine Speicherzellen weniger stoffwechselaktiv, besitzen nur ein minimales Membranpotential und werden bei der phasensensitiven Messung nicht erfasst (Kushner, 1992; Thomas et al., 1992).

Die Normbereiche der Resistance liegen für Frauen bei 480-580 Ohm, für Männer bei 380-480 Ohm. Die Normbereiche der Reactance betragen etwa 10-12% der Resistance.

Bei der Umrechnung der erhaltenen Resistance- und Reactancewerte in Fettmasse, Fettfreie Masse und Gesamtkörperwasser (Total Body Water, TBW), werden Formeln verwandt, die neben den Messwerten das Körpergewicht, die Körperhöhe, das Geschlecht und das Alter der Versuchspersonen berücksichtigen. Es wurden inzwischen eine Vielzahl von Gleichungen entwickelt, die teilweise auch noch spezifischere Faktoren enthalten.

Zur Überprüfung der Validität der Methode wurden Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Diese verwandten jedoch unterschiedliche Referenzmethoden, Geräte verschiedener Hersteller und unterschiedliche Formeln zur Auswertung der BIA. Daher ist die Beurteilung der Messgenauigkeit der BIA unterschiedlich (Heitmann, 1990, 1994; Carella et al., 1997). Im Vergleich zu anderen einfachen Meßmethoden, wie der Hautfaltendicke-Messung weist die BIA die geringste Variabilität auf und ist bei Einhaltung der Messbedingungen die genaueste und reproduzierbarste Methode (Heitmann, 1990; Jackson, 1988).

Die Messung der bioelektrischen Impedanz erfolgte mit dem *Bioelectrical Impedance Analyzer* BIA 2000-M der Firma Data Input GmbH, Frankfurt am Main. Dieses Gerät prägt einen konstanten Strom von  $I = 800 \mu\text{A}$  mit den Frequenzen  $f = 1, 5, 50$  und  $100 \text{ kHz}$  in den menschlichen Körper ein. Mit zwei zusätzlichen Elektroden (Vierleitermessung) wird der Spannungsabfall über dem Körperwiderstand abgenommen. Außerdem wird der Phasenwinkel  $\alpha$  zwischen Strom- und Spannungsverlauf gemessen. Die Vierleitertechnik wird benutzt, um Kontaktimpedanzen zu minimieren bzw. Haut-Elektroden-Interaktionen zu verhindern.

Zur Durchführung der Messungen lagen die Probanden in vorgeschriebener Weise entspannt in Rückenlage auf einer Liege, die Arme und Beine vom Körper abduziert, ohne

Kontakt zu äußeren Metallgegenständen. Die Messungen erfolgten stets auf der dominanten Körperseite (in den meisten Fällen rechts). Vor Anlegen der Hautklebelektroden wurden Hand- und Fußoberfläche mit einem Flüssigdesinfektionsmittel gereinigt. Die Strom einprägenden Elektroden wurden auf die Haut unmittelbar proximal der Metatarsophalangealgelenke bzw. der Metacarpophalangealgelenke zwischen Strahl II und III platziert. Die den Spannungsabfall messende Elektrode wurde an der Hand mittig über dem Handgelenksspalt bzw. am Fuß über dem Gelenkspalt des oberen Sprunggelenkes positioniert. Dabei dienten die Mittelpunkte der Elektroden als Referenzpunkte.

Die Berechnung des TBW, der FFM, der FM, der ECM und der BCM erfolgte mittels eines speziellen Software-Programmes (Eurobody Software, Data Input GmbH, Frankfurt/Main) unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der gemessenen Person.

Das Gesamtkörperwasser wurde aus der gemessenen Resistance (R) und den übrigen Personendaten nach der modifizierten Formel von Kushner (Kushner und Schoeller, 1986) errechnet. Für Männer gilt:

$$\text{TBW (kg)} = 8,399 + 0,3963 * \text{Größe (cm)}^2 / R + 0,1430 * \text{KG (kg)}$$

Die fettfreie Körpermasse (FFM) wird aus dem berechneten Körperwasser abgeleitet (National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement, 1996). Beim gesunden, euhydrierten Menschen ist die FFM sehr konstant zu 73,2% hydratisiert (Forbes, 1987; Data Input GmbH, 2003).

Die Berechnung erfolgt daher nach der Formel:

$$\text{FFM} = \text{TBW} / 0,732$$

Die Körperzellmasse wird aus der Magermasse abgeleitet auf der Grundlage:

$$\text{BCM} = \text{FFM} * \text{Phasenwinkel} * \text{Konstante}$$

Die Extrazellulärmasse (ECM) ist der Differenzbetrag zwischen FFM und BCM.

$$ECM = FFM - BCM$$

Die Körperfettmasse wird von der Impedanzmessung nicht erfasst. Sie wird daher als Differenzbetrag zwischen Körpergewicht und FFM bestimmt.

$$FM = \text{Gewicht} - FFM$$

Normalwerte für die Körperzusammensetzung erwachsener Männer:

Gesamtkörperwasser:	58,0 % - 65,0 %
Fettfreie Körpermasse:	82,0 % - 88,0 %
Körperfettmasse:	12,0 % - 18,0 %

Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Werte der BIA sind standardisierte Messbedingungen (Data Input GmbH, 2003):

**Messperson:**

- Die Messperson sollte möglichst 4-5 Stunden nüchtern sein.
- Die letzte sportliche Betätigung sollte 12 Stunden zurück liegen.
- Der letzte Alkoholkonsum sollte 24 Stunden zurück liegen.
- Unmittelbar vor der Messung sollte keine Flüssigkeit aufgenommen werden.
- Die Harnblase sollte entleert sein.
- Die Haut der Messperson sollte sauber, trocken und warm sein.

Neben einer konstanten Raumtemperatur, der korrekten Lage der Messperson und der exakten Platzierung der Elektroden sollte das Messkabel unverdrillt frei in der Luft ohne Kontakt zu Metallgegenständen hängen.

Diese Messbedingungen wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen beachtet und weitestgehend eingehalten.

### 3.3.5 Bestimmung des Energieverbrauchs durch indirekte Kalorimetrie

Adipositas entsteht durch ein chronisch gestörtes Gleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch, d. h. durch eine langfristig positive Energiebalance. Neben einer vermehrten Energieaufnahme kann auch ein niedriger Energieverbrauch ein Grund für die Entwicklung einer Adipositas sein. Der Energieverbrauch umfasst die Komponenten Ruhe-Nüchtern-Umsatz, postprandiale Thermogenese und Energie für physische Aktivität.

Der Grundumsatz (Ruhe-Nüchtern-Umsatz) ist die Summe der metabolischen Aktivitäten der Organe und Gewebe des Körpers. Eine Vielzahl von Studien hat überzeugend nachgewiesen, dass der Grundumsatz adipöser Individuen in absoluten Werten (z.B. kcal/d) größer ist als bei Schlanken. Im Gegensatz dazu haben Übergewichtige bei Berücksichtigung des Körpergewichtes einen niedrigeren relativen Grundumsatz (kcal/kg Körpergewicht). Dieser Unterschied zwischen leichten und schweren Individuen im relativen Grundumsatz steigt mit der Körpergewichtsdifferenz an (Schutz, 2003).

Signifikant steigt der Energieverbrauch nach einer Mahlzeit an (postprandialer thermogenetischer Effekt), da bei Resorption, Verarbeitung und Deposition der Nährstoffe Energie verbraucht und Wärme freigesetzt wird. Insgesamt beträgt der Anteil der postprandialen Thermogenese 10% des Gesamtenergieumsatzes pro Tag bei körperlich inaktiven Menschen. Dabei beeinflussen Geschlecht, Alter, Körperzusammensetzung, Ernährungszustand, autonomes Nervensystem, Hormone und genetische Faktoren das Ausmaß der postprandialen Thermogenese. Bei zwei Dritteln der übergewichtigen und ehemals übergewichtigen Individuen ist die postprandiale Thermogenese verringert (Schutz, 2003).

Die physische Aktivität ist die variabelste Komponente des Energieumsatzes und kann 20-50% des Gesamtenergieumsatzes betragen. In vielen epidemiologischen Studien konnte eine negative Beziehung zwischen physischer Aktivität und dem Grad der Adipositas aufgezeigt werden. Trotzdem impliziert eine geringe körperliche Aktivität kein Übergewicht, und umgekehrt eine hohe körperliche Aktivität kein Normgewicht.

Das Messprinzip für die Ermittlung des Energieumsatzes ist die indirekte Kalorimetrie. Sie stellt das beste Verfahren dar, um den Energieumsatz in Ruhe zu messen. Der Begriff „indirekte Kalorimetrie“ leitet sich daraus ab, dass die bei biochemischen Prozessen in Form von Wärme verfügbar werdende Energie über den Sauerstoffverbrauch bzw. über die Kohlendioxidproduktion bestimmt werden kann. Da der Sauerstoffverbrauch und die ATP-Synthese direkt miteinander korrelieren und jedes Mol gebildetes ATP mit der Entstehung

einer bestimmten Wärmemenge verbunden ist, ist es naheliegend, den Sauerstoffverbrauch als Parameter zur Bestimmung der Wärmemenge heranzuziehen.

Bei der Verbrennung einer Substanz entsteht stets ein bestimmtes Verhältnis von gebildeter Wärmemenge und verbrauchter Sauerstoffmenge, welches als kalorisches Äquivalent des Sauerstoffs bezeichnet wird. Mit Hilfe dieses Parameters kann somit die bei der Verbrennung der Substanz freigesetzte Wärmemenge aus dem dabei beobachteten O<sub>2</sub>-Verbrauch berechnet werden, ohne dass die verbrannte Substanzmenge bekannt sein muss (Tab. 7; Kunz, 1999).

**Tabelle 7:**

Gaswechsel, Wärmebildung und Respiratorischer Quotient beim Abbau der Nährstoffe

Oxidation von 1 Gramm	O <sub>2</sub> -Verbrauch in l	CO <sub>2</sub> -Abgabe in l	Kalorisches Äquivalent des O <sub>2</sub> in kcal/l	Wärme Abgabe in kcal	Respiratorischer Quotient
Kohlenhydrate	0,829	0,829	5,0	4,2	1,00
Fett	2,013	1,431	4,7	9,5	0,71
Protein	0,957	0,774	4,7	4,4	0,81

Die Bestimmung des Energieumsatzes erfolgte am ruhig liegenden Probanden mit dem *DELTATRAC<sup>TM</sup> Metabolic Monitor 100* (Hoyer Medizintechnik, Bremen). Um die Expirationsluft zu sammeln, wurde eine leichte durchsichtige Plastikhaube verwendet (Canopy, ventilated hood). Diese wird von 40 l Frischluft pro Minute durchströmt, wobei der Gas-Flow durch Pumpen exakt geregelt wurde (Massenflussmessung mit dem Prinzip der thermischen Leitfähigkeit). Um eine optimale Genauigkeit zu erreichen, wurde der *DELTATRAC<sup>TM</sup>* vor jeder Messung kalibriert. Vor der Kalibration wurde der Gebrauchsanweisung entsprechend eine Warmlaufzeit von 30 Minuten abgewartet.

Die Messdauer betrug 45 Minuten. Da es zu Beginn der Messung zu Hyperventilation und daraus resultierend zu verfälschten Messwerten kommen kann, gingen nur die letzten 20 Minuten in die Berechnung des Energieumsatzes ein.

Die Sauerstoffmessung beruht auf dem Prinzip des Paramagnetismus, die Kohlendioxidmessung auf der Absorption von infrarotem Licht.

Die Berechnung des Energieumsatzes erfolgt nach der Nahrungsformel von Harris-Benedict:

$$E(\text{kcal}) = 3,866 * (\text{VO}_2) + 1,200 * (\text{VCO}_2) - 0,299 * \text{Protein (g)}$$

E = Energieumsatz in kcal

(VO<sub>2</sub>) = Sauerstoffverbrauch in l

(VCO<sub>2</sub>) = Kohlendioxidproduktion in l

Protein (g) = Harnstickstoffausscheidung in g \* 6,25

Die Stickstoffausscheidung wurde einmalig im 24h-Sammelurin bestimmt.

### 3.4 Statistische Methoden

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (MW ± SEM) angegeben. Die Vergleiche zwischen den Effekten der Placebo- und α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Einnahme wurden mittels Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit den Faktoren Behandlung (Placebo oder α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub>) und Zeit (Studiendauer) fur wiederholte Messungen berechnet, wobei die Messwerte T<sub>0</sub> und T<sub>2</sub>, vor bzw. nach der jeweiligen Grundlinien-Phase, als Kovarianten dienten.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert < 0,05 angesehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gewichtsverlauf

Während der vierzehnwöchigen Untersuchungsdauer konnte bei keinem der Probanden eine statistisch signifikante Änderung des Körpergewichtes beobachtet werden [ $p > 0,051$ ]. Auch klinisch ist die durchschnittliche Gewichtsreduktion um 0,51 kg von  $96,63 \pm 0,54$  kg auf  $69,12 \pm 0,57$  kg nicht von Bedeutung.

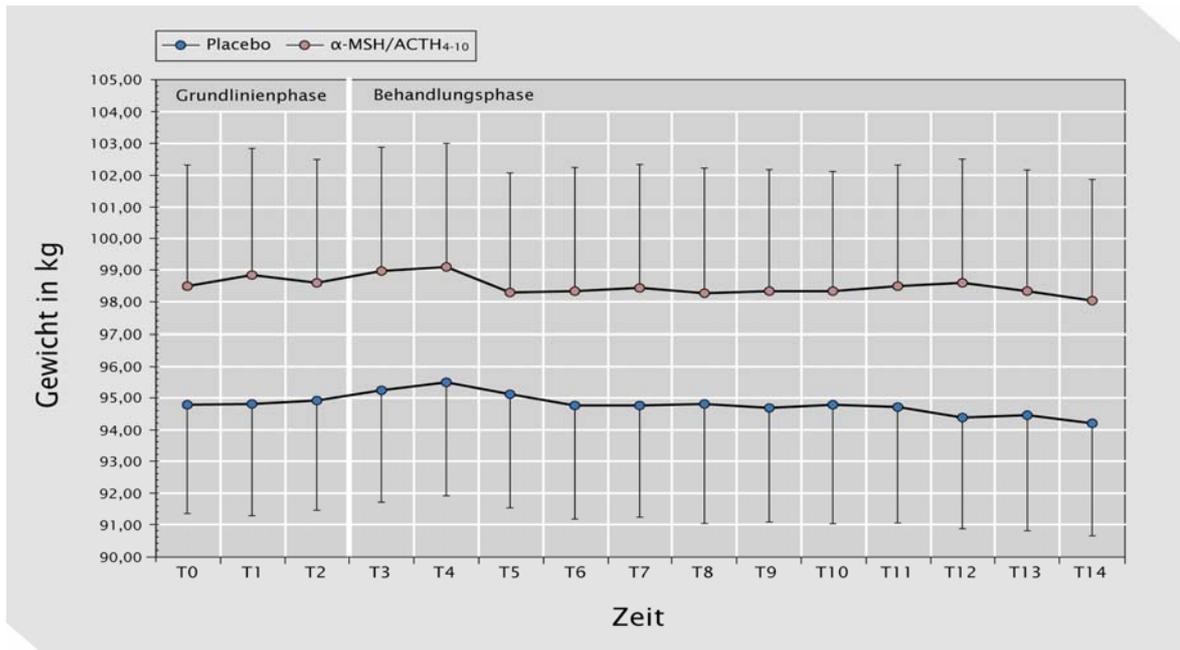
Im Verlauf nahmen die mit Placebo behandelten Probanden mit durchschnittlich 0,58 kg geringfügig mehr an Gewicht ab, als die mit  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> behandelten Probanden (0,43 kg). Jedoch ist dieser Unterschied ebenfalls statistisch nicht signifikant [ $p > 0,051$ ].

In Tabelle 8 sind die einzelnen Resultate aufgelistet und in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

**Tabelle 8**

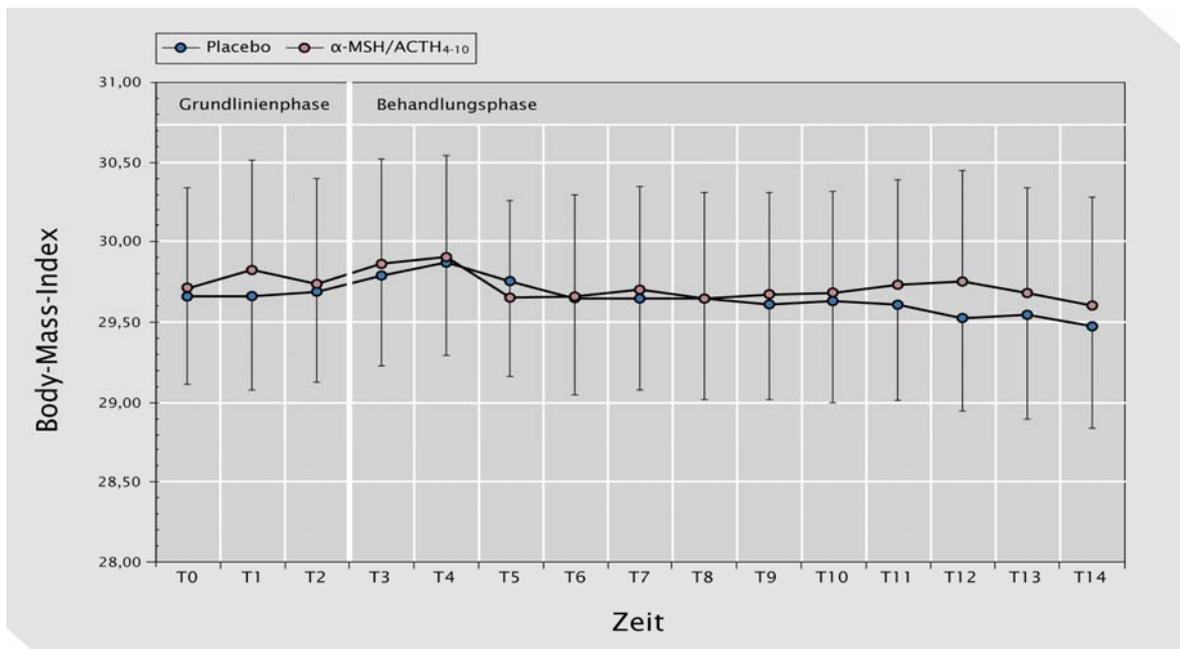
Gewichtsverlauf in kg (MW  $\pm$  SEM) während der vierzehnwöchigen Untersuchungsdauer mit Placebo oder  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>  
Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	T14
Placebo MW	94,78	94,80	94,91	95,23	95,48	95,11	94,75	94,76	94,81	94,68	94,77	94,70	94,38	94,45	94,20
Placebo SEM	3,41	3,51	3,45	3,51	3,57	3,57	3,57	3,53	3,78	3,61	3,73	3,65	3,50	3,64	3,55
$\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub> MW	98,47	98,83	98,57	98,95	99,09	98,27	98,32	98,44	98,26	98,33	98,32	98,49	98,58	98,33	98,04
$\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub> SEM	3,86	4,03	3,95	3,94	3,91	3,82	3,94	3,91	3,96	3,85	3,80	3,84	3,94	3,85	3,83

**Abbildung 6:**

Verlauf des Körpergewichtes in kg (MW  $\pm$  SEM) während der vierzehnwöchigen Untersuchungsdauer  
Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

Entsprechend blieb auch der Body-Mass-Index während der gesamten Studiendauer bis auf geringe, statistisch nicht signifikante Schwankungen konstant [ $p > 0,051$ ] (Abb. 7).

**Abbildung 7:**

Verlauf des BMI während der vierzehnwöchigen Untersuchungsdauer  
Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

## 4.2 Taillen- und Hüftumfang

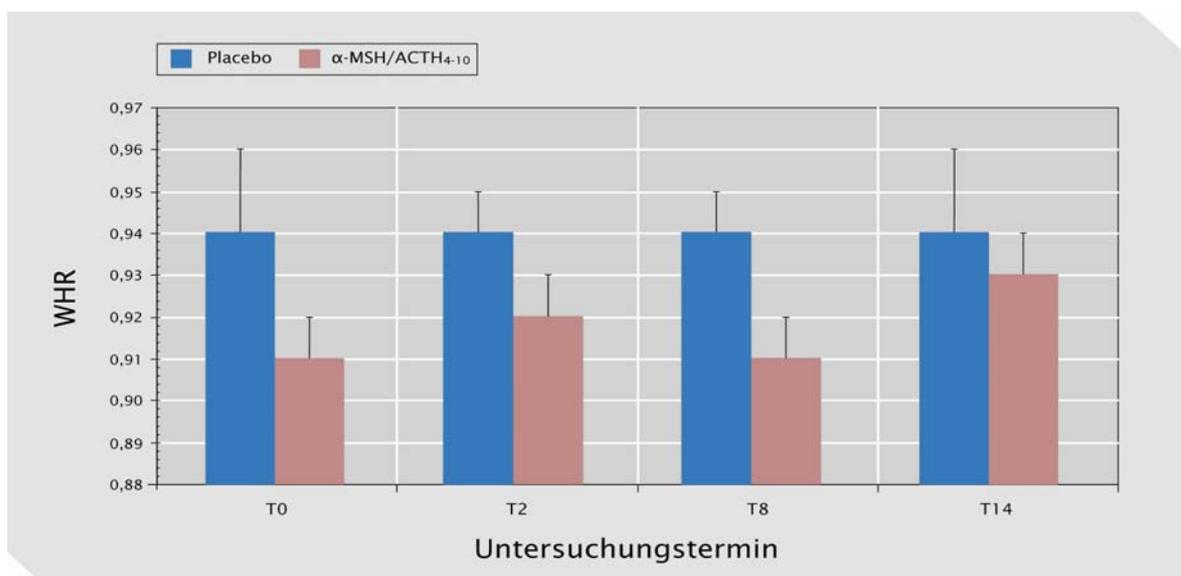
Tabelle 9 zeigt den Taillen- und Hüftumfang sowie die sich daraus ergebende Waist-Hip-Ratio.

**Tabelle 9:**

Taillen- und Hüftumfang in cm (MW  $\pm$  SEM) und die sich daraus ergebenden WHR während der vierzehnwöchigen Behandlung mit Placebo oder  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>  
Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

	Start (T <sub>0</sub> )	Woche 2 (T <sub>2</sub> )	Woche 8 (T <sub>8</sub> )	Woche 14 (T <sub>14</sub> )
Taillenumfang Placebo	101,09 $\pm$ 1,83	100,82 $\pm$ 1,92	100,68 $\pm$ 2,35	100,77 $\pm$ 2,80
Taillenumfang $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>	98,77 $\pm$ 2,04	99,00 $\pm$ 2,47	98,98 $\pm$ 2,43	99,08 $\pm$ 2,42
Hüftumfang Placebo	107,46 $\pm$ 2,45	107,57 $\pm$ 2,38	107,00 $\pm$ 2,62	107,45 $\pm$ 2,77
Hüftumfang $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>	108,00 $\pm$ 1,92	107,49 $\pm$ 1,99	108,18 $\pm$ 1,89	107,80 $\pm$ 1,86
Waist-Hip-Ratio Placebo	0,94 $\pm$ 0,02	0,94 $\pm$ 0,01	0,94 $\pm$ 0,01	0,94 $\pm$ 0,02
Waist-Hip-Ratio $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>	0,91 $\pm$ 0,01	0,92 $\pm$ 0,01	0,91 $\pm$ 0,01	0,92 $\pm$ 0,01

Sowohl im Vergleich zwischen den Gruppen als auch gruppenintern ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen [ $p > 0,051$ ] (Abb. 8).



**Abbildung 8:**

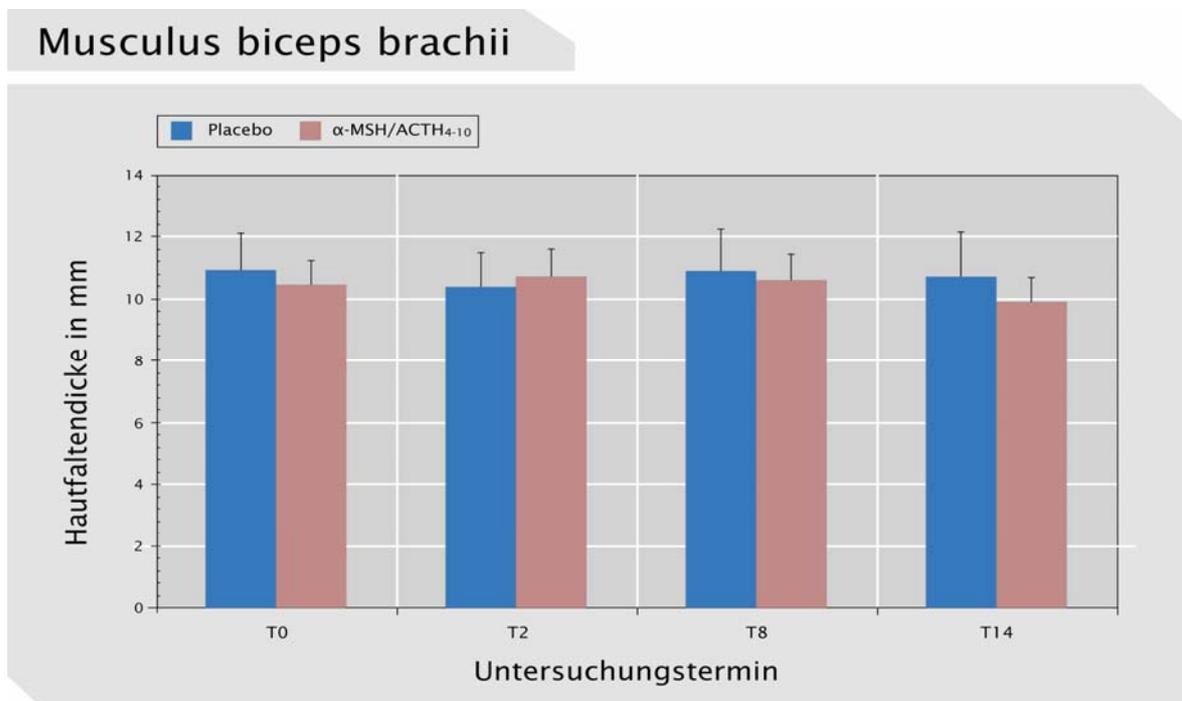
Darstellung der WHR zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>  
Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

Mit einem Taillenumfang von durchschnittlich  $98,93 \pm 2,28$  cm in der  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Gruppe und  $100,84 \pm 2,18$  cm in der Placebogruppe haben die Probanden nach Lean et al. in beiden Gruppen ein erhöhtes Risiko für adipositas-assoziierte metabolische Komplikationen. Eine abdominelle Adipositas liegt noch nicht vor (Taillenumfang  $\leq 102$  cm).

Die berechnete Waist-Hip-Ratio beträgt im Mittel 0,92 für die mit  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> behandelten Probanden und 0,94 für die Kontrollpersonen. Bei isolierter Betrachtung der WHR würde den Probanden erst bei einem Verhältnis von  $\geq 1,0$  ein erhöhtes Risiko für die genannten Begleiterkrankungen prognostiziert werden (siehe Kapitel 2.3.2).

### 4.3 Hautfaldendicke

Wie es nach den vorherigen Ergebnissen zu erwarten ist, kam es auch bei der Entwicklung der Hautfaldendicke zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden zwischen der Placebo- und der  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Gruppe [ $p > 0,051$ ]. Die durchschnittlichen Messwerte zu den vier Untersuchungsterminen sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt (Abb. 9-12).

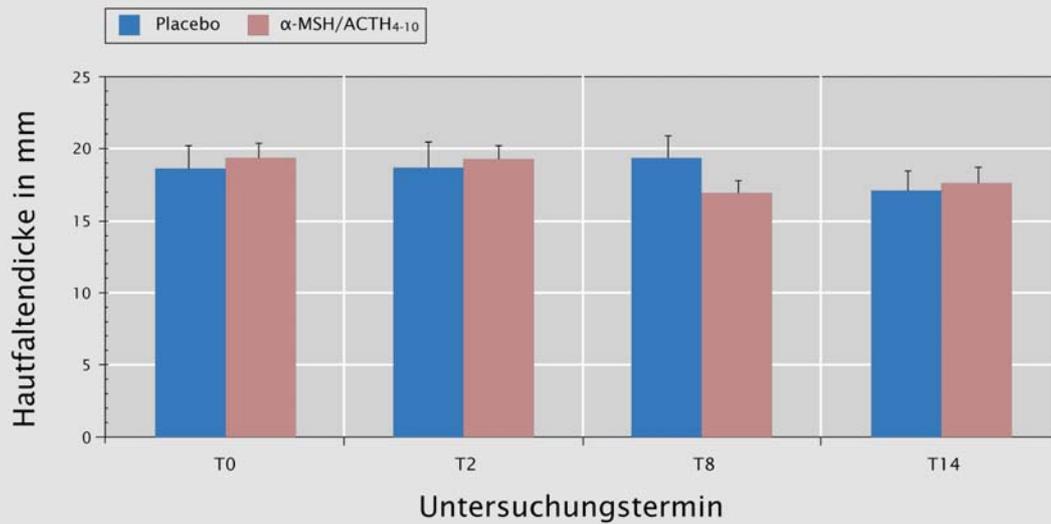


**Abbildung 9:**

Hautfaldendicke in mm über dem Musculus biceps brachii (MW  $\pm$  SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>

Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

## Musculus triceps brachii

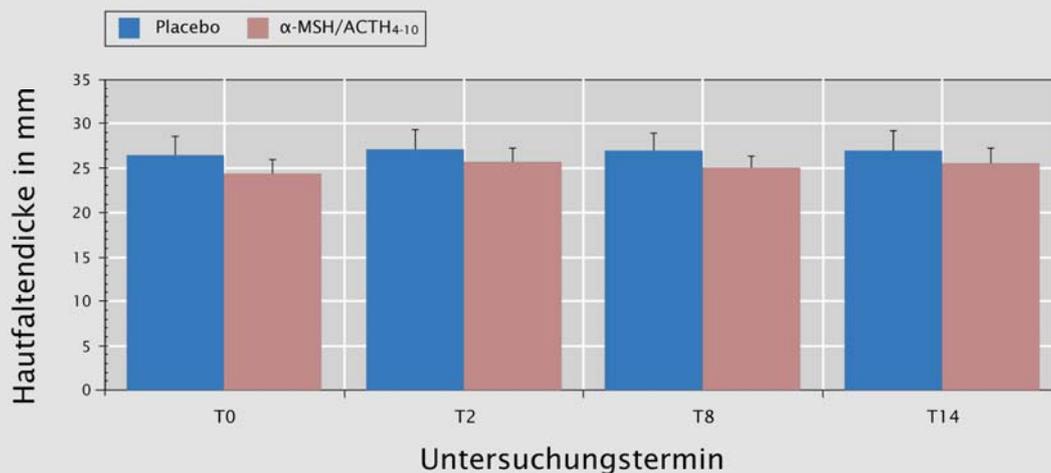


**Abbildung 10:**

Hautfalten Dicke in mm über dem Musculus triceps brachii (MW  $\pm$  SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>

Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

## subscapular

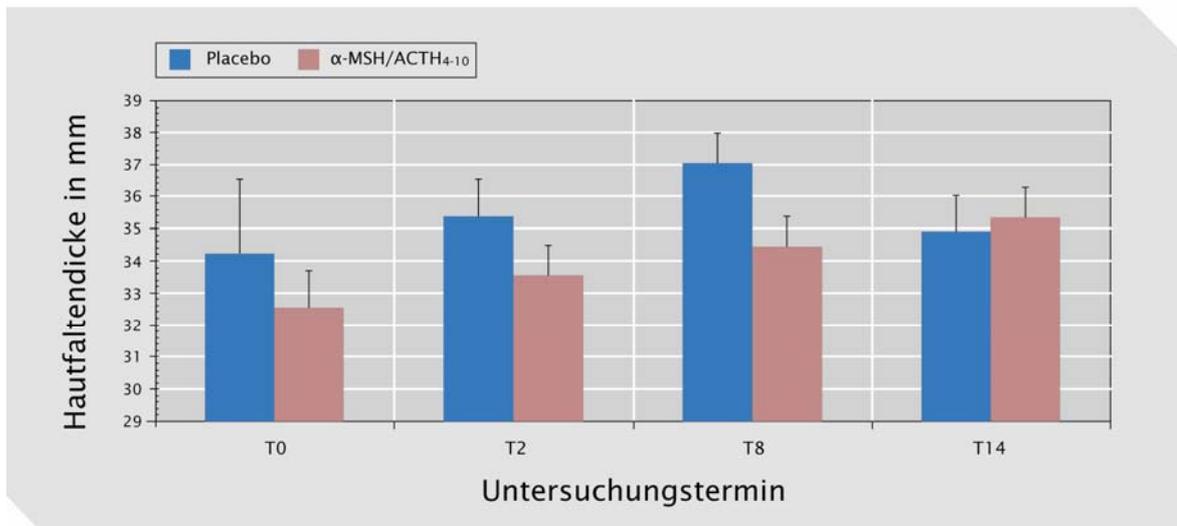


**Abbildung 11:**

Hautfalten Dicke in mm subscapular (MW  $\pm$  SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>

Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

## suprailiakkal

**Abbildung 12:**

Hautfaltendicke in mm suprailiakkal (MW ± SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>.  
Placebo n = 10, α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

Tabelle 10 gibt den aus der Hautfaltendicke berechneten prozentualen Fettmassenanteil an der Körpermasse zu den vier Untersuchungsterminen wieder.

**Tabelle 10:**

Gesamtkörperfettanteil in % (MW ± SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>.  
Placebo n = 10, α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

	Start (T <sub>0</sub> )	Woche 2 (T <sub>2</sub> )	Woche 8 (T <sub>8</sub> )	Woche 14 (T <sub>14</sub> )
<b>Placebo</b>	25,82 ± 0,96	26,16 ± 0,67	26,51 ± 0,71	25,86 ± 0,76
<b>α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub></b>	25,50 ± 0,54	25,87 ± 0,50	25,57 ± 0,45	25,73 ± 0,56

#### 4.4 Bioelektrische Impedanz Analyse

Mittels BIA wurden der Körperwiderstand und der Phasenwinkel gemessen und unter Zuhilfenahme der im Kapitel 2.3.4 genannten Gleichungen die Körperkompartimente berechnet. Neben den Gruppenmittelwerten von Gesamtkörperwasser (Total Body Water, TBW), Fettfreier Körpermasse (FFM), Fettmasse (FM), Extrazellulärmasse (Extra Cellular Mass, ECM) und Körperzellmasse (Body Cell Mass/BCM) zeigt Tabelle 11 auch den

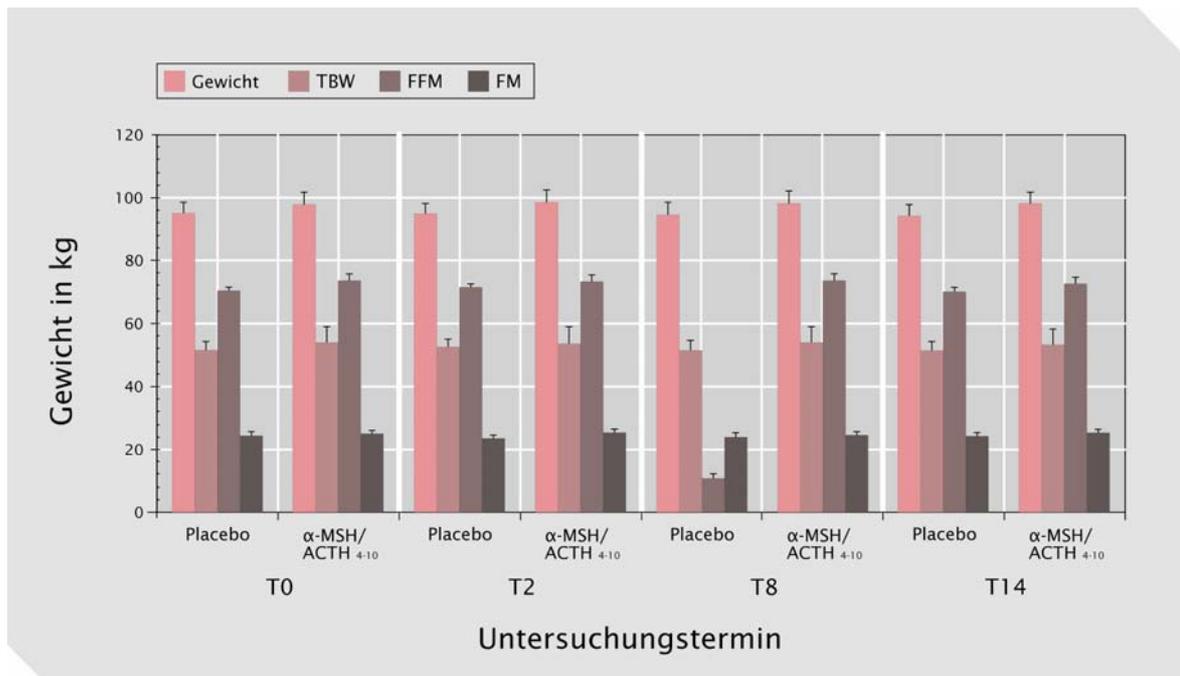
Quotienten aus ECM und BCM (ECM/BCM-Index) und den prozentualen Anteil der FM am Gesamtkörpergewicht.

**Tabelle 11:**

Darstellung der Ergebnisse der BIA (MW  $\pm$  SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub> Gesamtkörperwasser (TBW) in l, fettfreie Körpermasse (FFM) in kg, Fettmasse (FM) in kg, Extrazellulärmasse (ECM) in kg, Körperzellmasse (BCM) in kg, Quotient aus Extrazellulärmasse und Körperzellmasse (ECM/BCM), prozentualer Anteil der Fettmasse am Gesamtkörpergewicht (FM %).  
Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

	Start (T0)		Woche 2 (T2)		Woche 8 (T8)		Woche 14 (T14)	
	Placebo	$\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>						
TBW (l)	51,51 $\pm$ 2,82	53,83 $\pm$ 5,27	52,33 $\pm$ 2,81	53,62 $\pm$ 5,18	51,75 $\pm$ 3,18	53,92 $\pm$ 5,01	51,26 $\pm$ 3,19	53,18 $\pm$ 5,04
FFM (kg)	70,33 $\pm$ 1,16	73,55 $\pm$ 2,13	71,48 $\pm$ 1,14	73,25 $\pm$ 2,10	70,68 $\pm$ 1,31	73,68 $\pm$ 2,03	70,04 $\pm$ 1,32	72,64 $\pm$ 2,07
FM (kg)	24,46 $\pm$ 1,25	24,92 $\pm$ 0,98	23,41 $\pm$ 1,23	25,32 $\pm$ 1,24	24,06 $\pm$ 1,29	24,65 $\pm$ 0,99	24,16 $\pm$ 1,30	25,40 $\pm$ 0,97
ECM (kg)	30,59 $\pm$ 3,52	31,88 $\pm$ 3,10	30,97 $\pm$ 3,33	32,25 $\pm$ 2,79	30,33 $\pm$ 3,36	31,95 $\pm$ 3,06	30,11 $\pm$ 3,38	31,28 $\pm$ 3,13
BCM (kg)	39,74 $\pm$ 0,31	41,67 $\pm$ 0,67	40,51 $\pm$ 0,35	41,01 $\pm$ 0,70	40,35 $\pm$ 0,38	41,74 $\pm$ 0,61	39,93 $\pm$ 0,39	41,35 $\pm$ 0,63
ECM/BCM	0,77 $\pm$ 0,03	0,77 $\pm$ 0,02	0,77 $\pm$ 0,03	0,79 $\pm$ 0,03	0,75 $\pm$ 0,03	0,77 $\pm$ 0,02	0,76 $\pm$ 0,03	0,76 $\pm$ 0,02
Phasenwinkel	6,21 $\pm$ 0,19	6,19 $\pm$ 0,13	6,26 $\pm$ 0,18	5,96 $\pm$ 0,13	6,35 $\pm$ 0,22	6,18 $\pm$ 0,14	6,32 $\pm$ 0,20	6,20 $\pm$ 0,14
Gewicht (kg)	94,78 $\pm$ 3,41	98,47 $\pm$ 3,86	94,91 $\pm$ 3,45	98,57 $\pm$ 3,95	94,81 $\pm$ 3,78	98,26 $\pm$ 3,96	94,20 $\pm$ 3,55	98,04 $\pm$ 3,83
FM in %	25,80	25,30	24,67	25,68	25,40	25,07	25,65	25,91

Wie aus Abbildung 13 ersichtlich, ergaben sich im Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

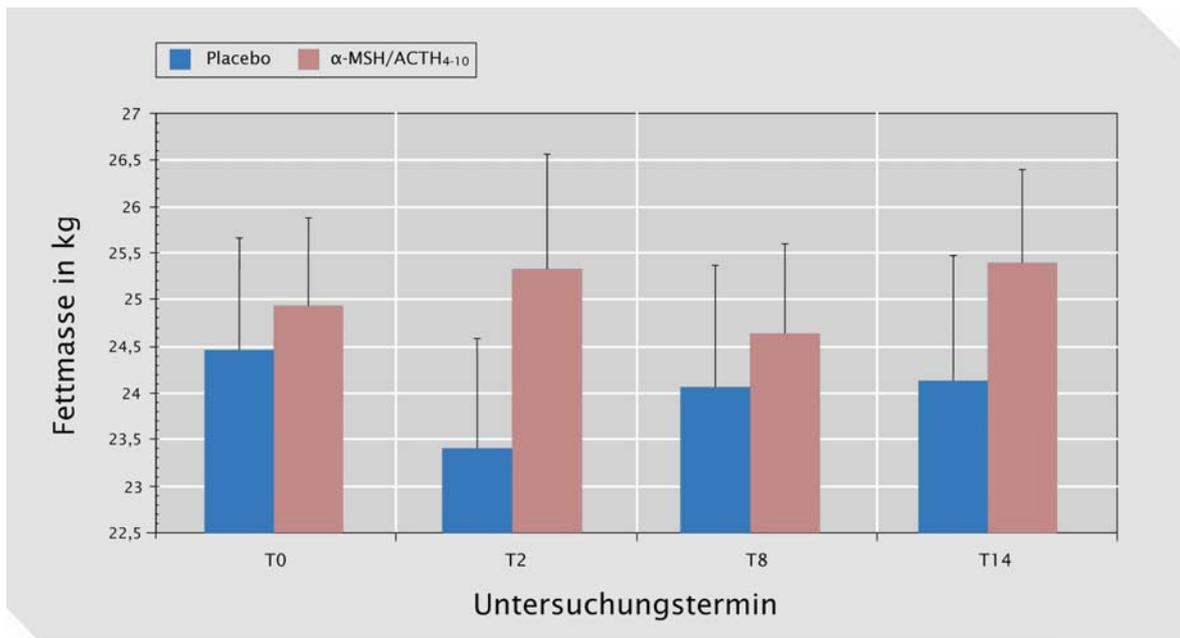


**Abbildung 13:**

Darstellung der Körperkompartimente: Gesamtkörperwasser (TBW), Fettfreie Masse (FFM) und Fettmasse (FM) im Vergleich zum Gewicht zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub> (Angaben in kg, MW ± SEM),  
Placebo n = 10, α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

Die Fettmasse FM berechnet sich aus der Differenz von Körpergewicht und FFM.

Innerhalb der α-MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Gruppe schwankten die Werte für die FM um einen Wert von 25 kg. Insgesamt stiegen sie jedoch leicht von  $24,92 \pm 0,98$  kg zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> auf  $25,40 \pm 0,97$  kg zum Untersuchungstermin T<sub>14</sub> an. Das entspricht einer Differenz von 0,48 kg. Im Gegensatz dazu reduzierte sich in der Placebo-Gruppe der Anteil der FM am Körpergewicht innerhalb der ersten beiden Wochen um 1,05 kg von  $24,46 \pm 1,25$  auf  $23,41 \pm 1,23$  kg, um dann wiederum im weiteren Untersuchungszeitraum auf  $24,16 \pm 1,30$  kg anzusteigen. Insgesamt ergab sich eine negative Differenz von 0,3 kg. Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 dargestellt.

**Abbildung 14:**

Darstellung des Anteils der Fettmasse (MW  $\pm$  SEM) in kg zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>

Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

In der Gesamtgruppe liegt der Fettmassenanteil mit durchschnittlich  $25,44 \pm 1,16\%$  etwa 10% über den Normalwerten von 12%-18%.

Betrachtet man den prozentualen Anteil der FM am Körpergewicht, so stimmen die Ergebnisse gut mit den mittels Caliper bestimmten Werten überein (Tab. 12).

**Tabelle 12:**

Vergleich des prozentualen Fettmassenanteils bei Bestimmung durch BIA bzw. Hautfaltendickemessung (MW  $\pm$  SEM) zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>

Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

	Start (T0)		Woche 2 (T2)		Woche 8 (T8)		Woche 14 (T14)	
	Placebo	$\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>						
FM in % BIA	25,80 $\pm$ 1,55	25,30 $\pm$ 0,99	24,67 $\pm$ 1,55	25,68 $\pm$ 1,38	25,40 $\pm$ 1,52	25,07 $\pm$ 0,86	25,65 $\pm$ 1,60	25,91 $\pm$ 0,93
FM in % Caliper	25,82 $\pm$ 0,96	25,50 $\pm$ 0,54	26,16 $\pm$ 0,67	25,87 $\pm$ 0,50	26,51 $\pm$ 0,71	25,57 $\pm$ 0,45	25,86 $\pm$ 0,76	25,73 $\pm$ 0,56

Für das Gesamtkörperwasser gelten für Männer Normalwerte zwischen 58-65%. Erwartungsgemäß lagen die adipösen Probanden in beiden Gruppen mit durchschnittlich  $54,58 \pm 1,98\%$  unterhalb dieser Normwerte. Bei stark Adipösen verschiebt sich dieser Anteil auf 45–50%.

Wird der Verlauf des berechneten Körperwassers bei der  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Gruppe betrachtet, so fällt im Vergleich zum Ausgangswert insgesamt ein Körperwasserverlust von 0,65 l auf. Diese Reduktion ist zwar ausgeprägter als der Körperwasserverlust von 0,25 l in der Placebo-Gruppe, jedoch statistisch nicht signifikant.

Da sich die fettfreie Körpermasse direkt aus dem Körperwasser ableitet, ergeben sich innerhalb der beiden Gruppen für diesen Parameter gleichartige Veränderungen: die FFM nimmt in der  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Gruppe von durchschnittlich 73,55 kg um 0,91 kg auf 72,64 kg ab, wobei bereits während der Grundlinienphase und der Behandlung mit Placebo ein Verlust an fettfreier Masse von 0,3 kg zu beobachten ist. In der Placebo-Gruppe liegt die Reduktion der fettfreien Masse über den gesamten Zeitraum bei 0,29 kg. Insgesamt nimmt die FFM bei den Probanden einen Anteil von  $74,56 \pm 3,66$  kg an der Gesamtkörpermasse ein. Damit weisen sie ca. 10% weniger FFM auf als normalgewichtige Männer mit einem Anteil von 82-88%.

Die Körperzellmasse BCM ist abhängig vom Konstitutionstyp, dem Lebensalter und dem Trainingszustand. Erwachsene mit normalem Ernährungszustand haben mehr als 50 % BCM in der fettfreien Masse. Idealerweise sollten Männer zwischen 18 und 75 Jahren einen Anteil von ca. 53-60% BCM an der FFM haben. Betrachtet man die BCM-Werte im Probandenkollektiv, so liegen sie mit durchschnittlich  $40,87 \pm 0,95$  kg, das entspricht einem prozentualen Anteil an der FFM von 56,66%, im Normbereich.

Der ECM/BCM-Index ist nach dem Phasenwinkel der zweitwichtigste Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes. Beim Gesunden ist die BCM stets größer als die Extrazelluläre Masse ECM, so dass der Index kleiner 1 ist. In beiden Gruppen lag der ECM/BCM-Index im Mittel bei 0,77 und ist somit normwertig.

Der Phasenwinkel ist ein generelles Mass für die Membranintegrität. Gut ernährte Zellen haben eine hohe Membranintegrität bzw. -dichte. Der Phasenwinkel lag in beiden Gruppen im Untersuchungsverlauf im Bereich 6,0-6,4. Wird der Ernährungszustand anhand des

Phasenwinkels nach Schulnoten beurteilt, so entsprächen diese Werte einem "Befriedigend". Sie sind charakteristisch für den Großteil der Bevölkerung, mit Hinweisen auf mäßige sportliche Aktivität und einer gegebenen Grundversorgung mit Makronährstoffen (Data Input GmbH, 2003).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich der Gewichtsverlust von 0,43 kg in der  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Gruppe zusammensetzt aus einer Reduktion der FFM um 0,91 kg und einer Zunahme der FM um 0,48 kg. Im Gegensatz dazu beruht der Gewichtsverlust von 0,58 kg in der Placebo-Gruppe auf einer Abnahme von FFM und FM zu gleichen Teilen.

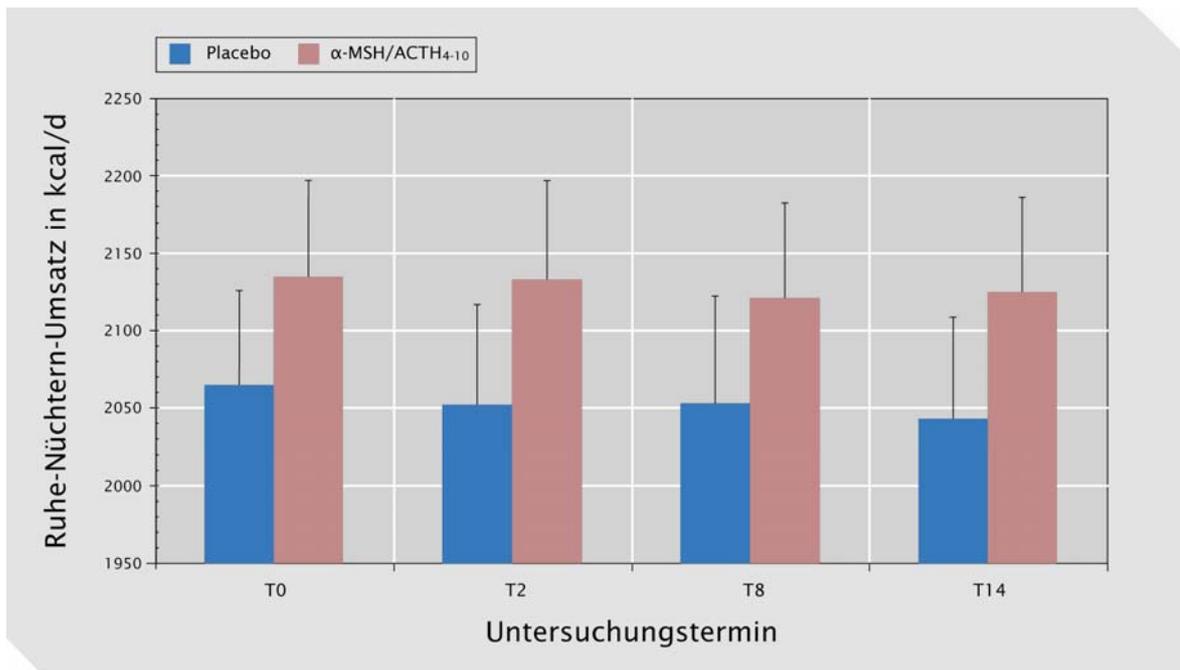
#### 4.5 Indirekte Kalorimetrie

Die Messwerte für den Ruhe-Nüchtern-Umsatz (RNU) sind in Tabelle 13 und in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt. Sowohl bei der Verlaufsbetrachtung als auch beim Vergleich der beiden Gruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

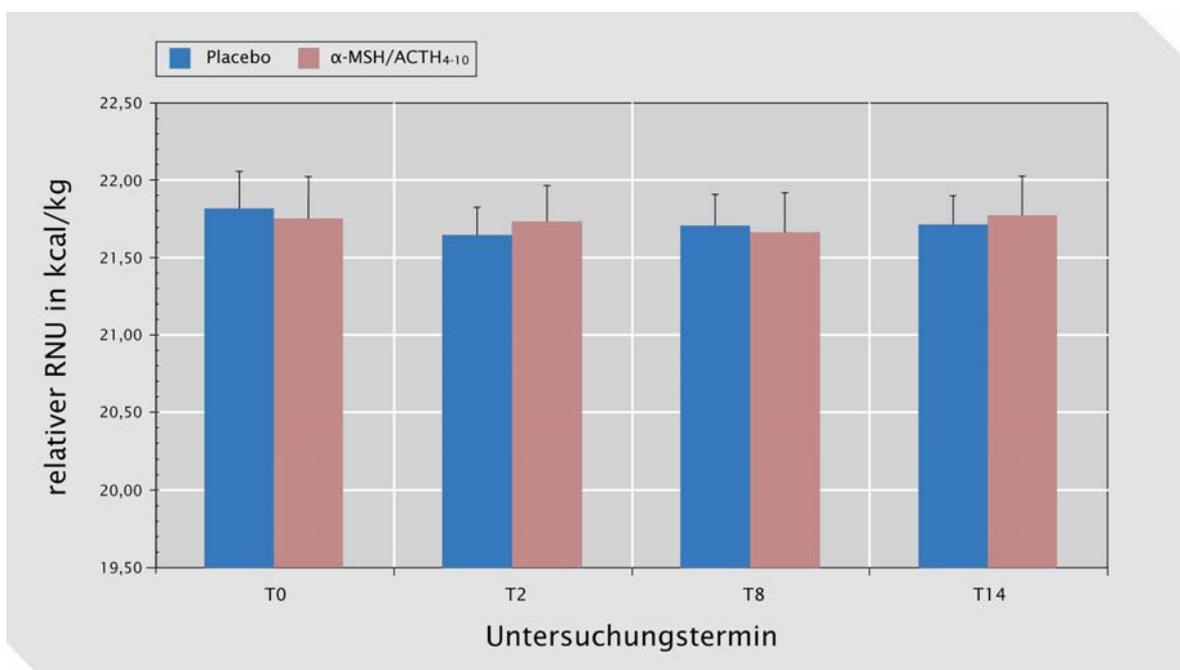
##### Tabelle 13:

Ruhe-Nüchtern-Umsatz in absoluten Werten (RNU, MW  $\pm$  SEM in kcal/d) sowie unter Berücksichtigung des Körpergewichts (rel. RNU, MW  $\pm$  SEM in kcal/kg) zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>  
Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

	Start (T0)	Woche 2 (T2)	Woche 8 (T8)	Woche 14 (T14)
RNU Placebo	2064,00 $\pm$ 61,56	2051,00 $\pm$ 65,07	2052,00 $\pm$ 69,31	2042,00 $\pm$ 66,50
RNU $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>	2133,85 $\pm$ 62,83	2131,54 $\pm$ 65,23	2120,00 $\pm$ 62,62	2123,85 $\pm$ 62,03
Rel RNU Placebo	21,82 $\pm$ 0,25	21,65 $\pm$ 0,18	21,71 $\pm$ 0,18	21,72 $\pm$ 0,17
Rel. RNU $\alpha$ -MSH/ACTH <sub>4-10</sub>	21,78 $\pm$ 0,25	21,73 $\pm$ 0,24	21,67 $\pm$ 0,25	21,77 $\pm$ 0,25

**Abbildung 15:**

Ruhe Nüchtern-Umsatz (MW  $\pm$  SEM) in kcal/d zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>  
 Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

**Abbildung 16:**

Relativer Ruhe Nüchtern-Umsatz (MW  $\pm$  SEM) in kcal/kg zu den vier Untersuchungsterminen T<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>8</sub> und T<sub>14</sub>  
 Placebo n = 10,  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> n = 13

Im Vergleich dazu hat ein gleichaltriger Mann mit einem Körpergewicht von 75 kg einen RNU von ca. 1826,5 kcal/d, entsprechend 24,4 kcal/kg (Schutz, 2003). Damit liegt der durchschnittliche RNU der Studienpopulation mit 2089,8 kcal/d um 14,4% über dem Grundumsatz schlanker Männer, der relative RNU ist jedoch um 10,9% niedriger.

#### **4.6 Blutdruck und Herzfrequenz**

Im gesamten Untersuchungszeitraum konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz beobachtet werden.

## 5 Diskussion

Basierend auf dem Wissen um die Beteiligung des melanocortinergen Systems an der Gewichtsregulation und der Beobachtung eines gewichtsreduzierenden Effektes von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> nach intranasaler Applikation bei normalgewichtigen Probanden war es Ziel dieser Arbeit, auch bei adipösen Probanden eine Reduktion des Körpergewichts und des Körperfettanteils zu bewirken.

Dieses Ziel konnte nicht erreicht werden.

Über den gesamten zwölfwöchigen Behandlungszeitraum mit  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> ließ sich im Vergleich zur Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Gewichtsverlust nachweisen. Parallel dazu blieben auch der Body-Mass-Index und das Fettverteilungsmuster unverändert.

Gleichfalls hatte die subchronische intranasale Gabe von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> keinen Einfluss auf den Energieverbrauch. Der Ruhe-Nüchtern-Umsatz blieb während der Behandlungsdauer konstant und zeigte keine Veränderungen im Vergleich zur Placebobehandlung.

Diese Ergebnisse implizieren, dass die alleinige subchronische intranasale Behandlung mit  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> bei übergewichtigen Probanden nicht zur Gewichtsreduktion geeignet ist.

Nun stellt sich jedoch die Frage: Warum zeigt  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> bei adipösen Probanden keine Wirkung?

Mögliche Ursachen wären:

- eine unzureichende Aufnahme von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> nach intranasaler Applikation in den Liquorraum
- eine zu geringe Konzentration von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> in der verwendeten Lösung
- eine zu geringe Affinität von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> am MC4-Rezeptor
- ein funktioneller MC4-Rezeptordefekt
- eine Herunterregulation der MC4-Rezeptordichte
- ein vermindertes Ansprechen auf  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> im Sinne einer Resistenzentwicklung

Die beiden erstgenannten Ursachen würden einen methodischen Fehler darstellen. Gelangt das intranasal applizierte  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> tatsächlich an seinen Wirkungsort im Gehirn und ist die Dosierung ausreichend?

Wie bereits erwähnt, gibt es zahlreiche Untersuchungen an Menschen und Tieren, die den transnasalen Übertritt von Peptiden und Proteinen ins Gehirn belegen (siehe Kapitel 3.2.2.). Würden die Peptide über den intraneuralen Pfad, verbunden mit der Aufnahme der Peptide in die olfaktorischen Neurone und anschließendem axonalen Transport, die Blut-Hirn-Schranke passieren, wäre es möglich, dass durch Proteolyse keine oder nur geringere Dosen des  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> die an der Gewichtsreduktion beteiligten hypothalamischen Kerne erreichen. Dieser Weg erscheint jedoch unwahrscheinlich, da es in der von Born et al. (1992) durchgeführten Untersuchung bereits innerhalb weniger Minuten zu einer signifikanten Anreicherung von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> im Liquor kam, wohingegen die intraneuronale Passage Stunden benötigen würde. Kritisch anzumerken sind im Vergleich zu der von Born durchgeführten Untersuchung die Konzentrationsunterschiede der verwendeten  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Lösungen. So kam in der vorliegenden Studie eine  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Konzentration von 1,5625 mg/ml, entsprechend 1 mg/Tag, zur Anwendung, während die zitierten Ergebnisse auf einer  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Konzentration von 10 mg/ml basieren. Nach Aufnahme der ebenfalls von Born verwendeten 5 mg/ml enthaltenden  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Lösung fiel der Anstieg der Liquorkonzentration schwächer aus und erreichte nur während der 60. und 80. Minute nach Applikationsbeginn signifikante Werte.

Daher wäre es also durchaus möglich, dass die fehlende Wirksamkeit der subchronischen intranasalen Gabe von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> auf einer zu geringen Dosierung beruht. Entkräftet wird diese Überlegung jedoch durch die Tatsache, dass in der Vorläuferstudie bei Normalgewichtigen die tägliche Einnahme von 1 mg  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> pro Tag zu einem signifikanten Verlust an Körperfett und -gewicht führte (Fehm et al., 2001).

Weiterhin gibt es Untersuchungen, bei denen eine direkte Hirnpassage von verschiedenen Hormonen, z. B. Melatonin, nach intranasaler Applikation nicht nachweisbar ist (Merkus et al., 2003, van den Berg et al., 2004). Um Zweifel an der tatsächlichen Aufnahme des intranasal applizierten  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> in das Gehirn unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke zurückzuweisen, wurde eine Kontrollstudie mit vergleichsweise geringeren Konzentrationen  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> initiiert. Deren Ergebnisse sind noch abzuwarten.

Die dritte genannte Möglichkeit könnte meines Erachtens einen Grund für die fehlende Wirksamkeit von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> darstellen. Untersuchungen von Adan et al. (1994) ergaben besonders in niedrigen Konzentrationen in vitro eine geringere Affinität von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> zum MC4-Rezeptor verglichen mit  $\alpha$ -MSH.

Dieser Meinung sind auch Krude et al. (2003b), die sich mit Defekten im Proopiomelanocortin-Gen beschäftigen. Wie erwähnt, ist der natürliche Agonist des MC4R,  $\alpha$ -MSH, ein Produkt des Proopiomelanocortin (POMC)-Gens. Unlängst konnten verschiedene Defekte im POMC-Gen identifiziert werden, die mit einer gestörten Synthese von ACTH und  $\alpha$ -MSH einhergehen (Hinney et al., 1998; Krude et al., 2003/1). Das klinische Bild führt aufgrund eines gesteigerten Appetits zu einer im frühen Kindesalter auftretenden Fettleibigkeit (early-onset obesity), zu rötlicher Haarpigmentierung und einer Nebennierenrinden-Insuffizienz (Krude et al., 1998). Bei zwei Kindern mit nachgewiesenem POMC-Gen Defekt untersuchten die Wissenschaftler die Wirksamkeit der chronischen intranasalen Gabe von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> als Hormonersatztherapie. Sie applizierten  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> in ansteigender Konzentration von 1 mg/ Tag bis 5 mg/ Tag über einen Zeitraum von 3 Monaten. Trotz der im Vergleich zur vorliegenden Studie höheren Dosierung konnten auch Krude und Mitarbeiter keine Veränderung des Körpergewichts oder des Energieumsatzes beobachten. Weiterhin blieb auch das Hungergefühl unverändert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass auch bei diesen beiden POMC-defizienten Patienten das zur Defektkompensation verwendete  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> keine ausreichend agonistische Wirkung am MC4R aufweist.

Neben einer verminderten Affinität können auch die letztgenannten Möglichkeiten, wie ein funktioneller MC4-Rezeptordefekt, eine Herunterregulation der Rezeptordichte oder ein vermindertes Ansprechen auf den Agonisten im Sinne einer Resistenzentwicklung für die fehlende Wirksamkeit verantwortlich sein.

Diese Fragen sind in jüngster Zeit stark in das Interesse der Forschung gerückt und es wurden zahlreiche Arbeiten zu diesen Themen publiziert.

Der adipöse Phänotyp der MC4R-„Knock-out“-Maus beweist, dass für ein normales Körpergewicht die intakte Funktion des MC4-Rezeptors erforderlich ist. Dabei führt die komplette Elimination des MC4R zu schwerer Adipositas, die Verminderung der Rezeptorzahl um 50% in heterozygoten Mäusen zu einer milden Form von Adipositas (Huszar et al., 1997).

Mittlerweile wurden in Familien mit Häufung von Adipositas etwa 50 verschiedene Mutationen im MC4-Rezeptor-Gen identifiziert (Lubrano-Bertheliet al., 2003). Ging man vor drei bis vier Jahren noch von einer Prävalenz eines MC4R-Defektes von etwa 2% aus, so belegen neueste Screeninguntersuchungen eine rein monogenetische Erkrankung bei ca. 5-6% der stark adipösen Patienten (BMI >40 kg/m<sup>2</sup>) (Farooqi et al., 2003; Branson et al., 2003; Santini et al., 2004). In vitro Untersuchungen zu den funktionellen Auswirkungen der verschiedenen MC4R-Mutationen reichen von vollständigem Funktionsverlust bis hin zu konstitutiver Rezeptoraktivierung (Vaisse et al., 2000). In mehr als 54% führen die MC4R-Mutationen zu einer verringerten Membranexpression, alle anderen Mutationen gehen mit einer reduzierten Bindungsaffinität für den physiologischen Agonisten  $\alpha$ -MSH bei normaler Affinität zum Antagonisten AgRP einher oder zeigen eine verringerte bis fehlende Signaltransduktion (Lubrano-Bertheliet al., 2003; Yeo et al., 2003; Santini et al., 2004; Valli-Jaakola et al., 2004). Charakteristisch für einen MC4R-Defekt ist, dass er im Gegensatz zu den Gendefekten beim seltenen Prader-Willi-Syndrom oder dem Bardet-Biedl-Syndrom zu keiner syndromalen Adipositas führt. Bis auf eine Hyperphagie, einen erhöhten Fettanteil und einen erhöhten Plasmainsulinspiegel fanden sich in einer Untersuchung von 500 extrem adipösen Kindern und Jugendlichen, von denen 5,8% einen MC4R-Defekt aufwiesen, keine Unterschiede zu den Kontrollpersonen (Farooqi et al., 2003). Zusätzliche phänotypische Merkmale wie geistige Behinderung, Fehlbildungen, Wachstumsstörungen und Hypogonitalismus konnten auch in anderen Untersuchungen nicht beobachtet werden.

Da für eine ausreichende Expression normal funktionierender MC4R beide Allele erforderlich sind, kommt es infolge einer Haploinsuffizienz bereits bei heterozygoten Individuen mit mutiertem MC4R zu einer vermehrten Neigung zu Adipositas (Hinney et al., 1999; Hamann et al., 2003). Die Mutationsträger scheinen allerdings nicht notwendigerweise eine Grad-III-Adipositas entwickeln zu müssen. Familienstudien konnten zeigen, dass ein 1,80 m großer Mutationsträger durchschnittlich ca. 13 kg mehr wiegt als andere Männer, Frauen sind mit 27 kg stärker betroffen (Hebebrand, 2003).

Die Entdeckung von Leptin als Botenmolekül aus dem Fettgewebe im Jahr 1994 (Zhang et al., 1994) hatte als Hoffnungsträger in der Adipositastherapie eine Vielzahl von Untersuchungen zur Wirksamkeit und zum Wirkmechanismus von Leptin zur Folge. Die Beobachtung erhöhter Serum-Leptin-Spiegel bei Adipositas, verbunden mit einem

fehlenden anorektischen Effekt, führte schon kurze Zeit später zu der Annahme einer Leptin-Resistenz bei adipösen Menschen (Considine et al., 1996; Caro et al., 1996, Schwartz et al., 1996b; Campfield et al., 1998). Eine mögliche Ursache ist ein intrazellulärer Signaltransduktionsdefekt in leptinsensitiven hypothalamischen Neuronen verbunden mit einer nachgeschalteten verminderten Expression von POMC und CART (El-Haschimi et al., 2000, 2003). Im Rahmen von Untersuchungen bei Mäusen, die eine fettreiche Fütterung erhielten, konnten verschiedene Stadien der Leptin-Resistenz-Entwicklung nachgewiesen werden: Zunächst kommt es zu einem Anstieg des viszeralen Fettanteils am Körpergewicht verbunden mit einer Erhöhung der Plasma-Leptin-Spiegel und vermehrter Leptinrezeptor-mRNA Expression im hypothalamischen Nucleus arcuatus und im Plexus choroideus. Damit einhergehend ist eine verminderte NPY-mRNA Expression. Veränderungen im POMC-System können zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachgewiesen werden. Erst in einem späteren Stadium kommt es zu einer zentralen Leptin-Resistenz, hervorgerufen durch eine reduzierte Leptinrezeptor-Expression und daran gekoppelt eine verminderte Freisetzung von NPY und POMC. Die Herunterregulation des orexigenen POMC-Systems bedingt wiederum Hyperphagie und weitere Gewichts- und Fettzunahme (Lin et al., 2000). Lu et al. gehen zusätzlich bei diätinduzierter Adipositas aufgrund eines im Vergleich zu normalgewichtigen Mäusen nach intracerebroventriculärer Gabe von  $\alpha$ -MSH geringeren Anstieges des mittleren arteriellen Blutdrucks und einer geringeren Sympathikusaktivierung von einer verminderten Sensitivität gegenüber POMC-Spaltprodukten aus (Lu et al., 2000).

Bezieht man diese Ergebnisse auf die vorliegenden Daten, kann man zu dem Schluss gelangen, dass der fehlende Gewichts- und Fettmassenverlust, der gleichbleibende Energieverbrauch sowie die konstanten Blutdruck- und Herzfrequenzwerte am ehesten auf einer zentralen  $\alpha$ -MSH-Resistenz beruhen. Möglicherweise wird diese Resistenz durch die verminderte Affinität von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> zum MC4-Rezeptor noch zusätzlich verstärkt. Aber auch ein heterozygoter MC4R-Defekt kann nicht endgültig ausgeschlossen werden, zumal an dieser Studie auch übergewichtige Geschwister teilgenommen haben. Weiterhin wiesen die übergewichtigen Probanden im Gegensatz zu den normalgewichtigen Probanden (Fehm et al., 2001) höhere Plasmainsulinspiegel auf ( $75,56 \pm 7,55$  vs.  $59,94 \pm 6,19$  pmol/l; Kropp, unveröffentlichte Daten) ähnlich zu den von einem MC4R-Defekt betroffenen Kindern und Erwachsenen (Farooqi et al., 2003).

Um heterozygote MC4R-Defekte nachzuweisen bzw. auszuschließen, wäre es möglich, bei den an dieser Studie beteiligten Probanden ein MC4R-Mutationscreening, wie es in Marburg oder Berlin durchgeführt wird, vorzunehmen.

Trotz der letztendlich nicht vollständigen Aufklärung der fehlenden anorexigenen Wirkung der intranasalen  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>-Applikation bei Adipösen bleibt die Stimulation des MC4R mit natürlichen oder synthetischen Liganden ein herausragender Kandidat für die pharmakotherapeutische Adipositas therapie. Eine weitere denkbare Einsatzmöglichkeit von MC4R-Agonisten, wie dem  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub>, ist die Gabe nach konventioneller Gewichtsreduktion. Möglicherweise kann das erzielte Gewicht mit  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> gehalten werden und der gefürchtete „Jojo-Effekt“ verhindert werden.

## 6 Zusammenfassung

Die Adipositas stellt in Deutschland wie in anderen westlichen Industrienationen aufgrund ihrer Häufigkeit ein ernstzunehmendes chronisches Gesundheitsproblem dar. Als Schrittmacher des metabolischen Syndroms ist sie wesentliche Teilursache weiterer, sich erheblich auf die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung auswirkender Erkrankungen.

Nachdem noch vor 10 Jahren die Adipositas als umweltbedingt und erworben galt, hat die Entdeckung von Leptin 1994 zu einer stürmischen Entwicklung auf dem Gebiet der Adipositasforschung geführt. Heute besteht der Konsens, dass die Adipositas eine multifaktorielle Erkrankung ist und das Genom sowie zentrale Regulationsmechanismen wesentlichen Einfluss auf die Manifestation der Erkrankung besitzen.

Neben der Entdeckung von Leptin hat in den letzten Jahren der „Melanocortin-Receptor Pathway“ besonderes Interesse hervorgerufen. Die vom Proopiomelanocortin abstammenden Melanocortine, insbesondere jedoch das Melanocortin-4-Rezeptor-agonistische  $\alpha$ -MSH, spielen nachweislich eine wesentliche Rolle in der zentralen Appetit- und Gewichtsregulation. MC4R-Agonismus führt zur Hemmung der Nahrungsaufnahme, zur Steigerung des Energieverbrauchs und dadurch zur Gewichtsabnahme.

Beruhend auf der MC4R-agonistischen Wirkung von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> nach intranasaler Applikation bei normalgewichtigen Probanden und der daraus resultierenden Reduktion des Körpergewichtes und des Körperfettgehaltes, war es Ziel dieser Arbeit, den gewichts- und fettreduzierenden Effekt der intranasalen Gabe von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> bei adipösen Probanden zu replizieren und die Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung und den Energieverbrauch zu untersuchen.

Dazu wurden nach einer zweiwöchigen Gewöhnungsphase insgesamt 23 übergewichtige Probanden (BMI, MW  $\pm$  SEM, 29,72  $\pm$  0,43) über einen Zeitraum von 12 Wochen intranasal entweder mit  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> (1 mg/Tag) oder Placebo behandelt.

Weder nach 6 Wochen noch nach 12 Wochen konnte eine statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichts, des BMI, des Körperfettgehaltes, der Körperzusammensetzung oder des Energieverbrauches verglichen mit der Gabe von Placebo nachgewiesen werden.

Es wird vermutet, dass das Ausbleiben des anorexigenen Effektes von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> bei Adipositas auf einer  $\alpha$ -MSH-Resistenz beruht, wie sie in ähnlicher Weise auch für Leptin bzw. Insulin existiert. Ein MC4-Rezeptordefekt kann jedoch nicht mit letzter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Dazu müsste eine MC4-Rezeptor-Mutations-Screening-Untersuchung durchgeführt werden.

Somit zeigt diese Studie, dass sich die alleinige intranasale Applikation von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> nicht zur Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten eignet.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Adan, R.A.**, Cone, R.D., Burbach, J.P., Gispén, W.H.: Differential effects of melanocortin peptides on neural melanocortin receptors. *Mol Pharmacol* 46, 1182 - 1190 (1994)
2. **Ahima, R.S.**, Flier, J.S.: Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 62, 13 – 37 (2000)
3. **Ashwell, M.**: Obesity in man and woman. *Int. J. Obes.* 18, 1 – 7 (1994)
4. **Astrup, A.**: Macronutrient balance of obesity. *Int. Mon. on EP & WC* 2, 2 – 5 (1994)
5. **Bake, H.**, Spencer, R.F.: Transneuronal transport of peroxidase-conjugated wheat germ agglutinin (WGA-HRP) from the olfactory epithelium to the brain of the adult rat. *Exp Brain Res* 63, 461 - 473 (1986)
6. **Balin, B.J.**, Broadwell, R.D., Salzman, M., el-Kalliny, M.: Avenues for entry of peripherally administered protein to the central nervous system in mouse, rat, and squirrel monkey. *J Comp Neurol* 251, 260 - 280 (1986)
7. **Banks, W.A.**, Kastin, A.J., Huang, W., Jaspan, J.B., Maness, L.M.: Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 17, 305 – 311 (1996)
8. **Barsh, G.S.**, Farooqi, I.S., O’Rahilly, S.: Genetics of body-weight regulation. *Nature* 404, 644 – 651 (2000)
9. **Baumann, H.**, Morella, K.K., White, D.W., Dembski, M., Bailon, P.S., Kim, H., Lai, C.F., Tartaglia, L.A.: The full-length leptin receptor has signalling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 8374 – 8378 (1996)
10. **Björntorp, P.**, Brodoff, B.N.: Obesity. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, New York, London, Hagerstown (1992)
11. **Björntorp, P.**: Adipose Tissue distribution and function. *Int. J. Obes.* 15, 67 – 81 (1991)
12. **Born, J.**, Lange, T., Kern, W., McGregor, G.P., Bickel, U., Fehm, H.L.: Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* 5, 514 – 516 (2002)

13. **Bose, L.:** Age trends in adiposity and central body fat distribution among adult white men resident in Peterborough, East Anglia, England. *Coll. Antropol.* 26, 179 – 186 (2002)
14. **Bouchard, C., Perusse, L.:** Genetics of obesity. *Annu. Rev. Nutr.* 13, 337 – 354 (1993)
15. **Bouchard, C., Perusse, L.:** Heredity and body fat. *Ann. Rev. Nutr.* 8, 259 – 277 (1988)
16. **Branson, R., Potoczna, N., Kral, J.G., Lentos, K.U., Hoehe, M.R., Horber, F.F.:** Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med.* 348, 1096 – 1103 (2003)
17. **Bray, A.:** Obesity. In: Brown, M.L. *Present Knowledge in Nutrition*, 23 – 38, International Life Science Institute Nutrition Foundation (1990)
18. **Carella, M.J., Rodgers, C.D., Anderson, D., Gossain, V.V.:** Serial measurements of body composition in obese subjects during a very-low-energy-diet (VLED) comparing bioelectrical impedance with hydrodensitometry. *Obes. Res.*, 250 – 256 (1997)
19. **Carmelli, D., Cardon, L.R., Fabsitz, R.:** Clustering of hypertension, diabetes and obesity in adult male twins: same genes or same environments? *Am. J. Hum. Genet.* 55, 566 – 573 (1994)
20. **Caro, J.F., Kolaczynski, J.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Opentanova, I., Goldman, W.H., Lynn, R.B., Zhang, P.L., Sinha, M.K., Considine, R.V.:** Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 348, 159 – 161 (1996)
21. **Chen, X.Q., Fawcett, J.R., Rahman, Y.E., Ala, T.A., Frey, II W.H.:** Delivery of Nerve Growth Factor to the Brain via the Olfactory Pathway [Record Supplied By Publisher]. *J Alzheimers Dis* 1, 35 – 44 (1998)
22. **Chow, H.H., Anavy, N., Villalobos, A.:** Direct nose-brain transport of benzoylecgonine following intranasal administration in rats. *J Pharm Sci* 90, 1729 – 1735 (2001)
23. **Collins, A.L., McCarthy, H.D.:** Evaluation of factors determining the precision of body composition measurements by air displacement plethysmography. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57, 770 – 776 (2003)
24. **Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L.:** Serum

- immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Engl. J. Med.* 334, 292 – 295 (1996)
25. **Data Input GmbH:** Das B.I.A.-Kompendium. 2. Auflage (2003), [www.data-input.de](http://www.data-input.de)
26. **Deurenberg, P.,** Weststrate, J.A., , Seidel, J.S.: Body mass index as a measure of body fatness: age and sex-specific prediction formulars. *Br. J. Nutr.* 65, 105 – 114 (1991)
27. **Deutsche Adipositas-Gesellschaft:** Therapie der Adipositas. Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (1998)
28. **El-Haschimi, K.,** Lehnert, H.: Leptin resistance - or why leptin fails to work in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 111, 2 - 7 (2003)
29. **El-Haschimi, K.,** Pierroz, D.D., Hileman, S.M., Bjorbaek, C., Flier, J.S.: Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 105, 1827 - 1832 (2000)
30. **Elia, M.,:** The bioimpedanz “craze”. *Eur. J. Clin. Nutr.* 47, 825 – 827 (1993)
31. **Ellis, K.J.:** Selected body composition methods can be used in field studies. *J. Nutr.* 131, 1589S – 1595S (2001)
32. **Ellrott, T.,** Pudel, V.: Adipositastherapie. Aktuelle Perspektiven. Thieme, Stuttgart (1997)
33. **European Association for the Study of Obesity:** Guidelines of the management of obesity in adults. European Project for Primary Care. [www.ionet.org/oonet/easo](http://www.ionet.org/oonet/easo) (2002)
34. **Farooqi, I.S.,** Keogh, J.M., Yeo, G.S., Lank, E.J., Cheetham, T., O'Rahilly, S.: Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 348, 1085 – 1095 (2003)
35. **Fehm, H.L.,** Smolnik, R., Kern, W., McGregor, G.P., Bickel, U., Born, J.: The melanocortin melanocyte-stimulating hormone/Adrenocorticotropin (4-10) decreases body fat in humans. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1144 – 1148 (2001)
36. **Forbes, G.B.:** Human body composition, growth, aging nutrition and activity. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg (1987)
37. **Freedmann, D.S.,** Khan, L.K., Dietz, W.H., Srinivasan, S.R., Berenson, G.S.: Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 108, 712 – 718 (2001)

38. **Gantz, I.**, Miwa, H., Konda, Y., Shimoto, Y., Tashiro, T., Watson, S.J., DelValle, J., Yamada, T.: Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *J. Biol. Chem.* 268, 15174 – 15179 (1993)
39. **Goulding, A.**, Gold, E., Cannan, R., Taylor, R.W., Williams, S., Lewis-Barned, N.J.: DEXA supports the use of BMI as a measure of fatness in young girls. *Int. J. Obes.* 20, 1014 – 1021 (1996)
40. **Graham, M.**, Shutter, J.R., Sarmiento, U., Sarosi, I., Stark, K.L.: Overexpression of *Agprt* leads to obesity in transgenic mice. *Nat. Genet.* 17, 273 – 274 (1997)
41. **Gray, D.S.**, Bray, G.A., Bauer, M., Kaplan, K., Gemayel, N., Wood, R., Greenway, F., Kirk, Sh.: Skin fold thickness measurements in obese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 51, 571 – 577 (1990)
42. **Haarbo, J.**, Marsley, U., Gottfredsen, A., Christiansen, C.: Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 40, 323 – 326 (1991)
43. **Hahn, S.**: Diagnosemethoden der Adipositas. In Klör, H.U.: *Adipositas: Genese – Diagnose – Therapie*, 59 – 68, Medikon, München (2000)
44. **Hamann, A.**, Hinney, A., Hebenrand, J.: Genetische Aspekte der Adipositas. In: Wechsler, J.G.: *Adipositas: Ursachen und Therapie*. 2. Auflage, 113 – 129, Blackwell, Berlin - Wien (2003)
45. **Hauner, H.**, Hamann, A., Husemann, B., Liebermeister, H., Wabitsch, M., Westenhöfer, J., Wiegand-Glebinski, W., Wirth, A., Wolfram, G.: Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung. *Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Leitlinie Adipositas* (2003)
46. **Hebebrand, J.**, Remscheidt, H.: Das Körpergewicht unter genetischen Aspekten. *Med. Klin.* 90, 403 – 410 (1995)
47. **Hebebrand, J.**: Gene: Die wahren Dickmacher? *Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen, Newsletter* 11, 2 - 3 (2003)
48. **Heitmann, B.L.**: Evaluation of body fat estimated from body mass index, skin folds and impedance. A comparative study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 44, 831 – 837 (1990)
49. **Heitmann, B.L.**: Impedance: a valid method in assessment of body composition? *Eur. J. Clin. Nutr.* 48, 228 – 240 (1994)

50. **Hetherington, A.W.**, Ranson, S.W.: Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.* 78, 149 – 172 (1940)
51. **Heymsfield, S.B.**, Allison, D.B., Wang, Z.-M., Baumgartner, R.N., Ross, R.: Evaluation of total and regional body composition. In: Bray, G.A., Bouchard, C., James, W.P.T.: *Handbook of obesity*, 41 – 77, Marcel Decker, Inc. New York–Basel–Hong Kong (1998)
52. **Hinney, A.**, Becker, I., Heibult, O., Nottebom, K., Schmidt, A., Ziegler, A., Mayer, H., Siegfried, W., Blum, W.F., Remschmidt, H., Hebebrand, J.: Systematic mutation screening of the pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes. *J Clin Endocrinol Metab.* 83, 3737 – 3741 (1998)
53. **Hinney, A.**, Schmidt, A., Nottebom, K., Heibult, O., Becker, I., Ziegler, A., Gerber, G., Sina, M., Gorg, T., Mayer, H., Siegfried, W., Fichter, M., Remschmidt, H., Hebebrand, J.: Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 84, 1483 – 1486 (1999)
54. **Hunt, S.A.**, Groff, L.J.: *Advance nutrition and human metabolism*. West Publishing Company (1990)
55. **Huszar, D.**, Lynch, C.A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J.H., Fang, Q., Berkemeier, L.R., Gu, W., Kesterson, R.A., Boston, B.A., Cone, R.D., Smith, F.J., Campfield, L.A., Burn, P., Lee, F.: Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88, 131 – 141 (1997)
56. **Illum, L.**: Nasal drug delivery: new developments and strategies. *Drug Discov Today* 7, 1184 – 1189 (2002)
57. **Jackson, A.S.**, Pollock, M.L., Graves, J.E., Mahar, M.T.: Reliability and validity of bioelectrical impedance analysis in determining body composition. *J. Appl. Physiol.* 64 529 – 534 (1988)
58. **Kastin, A.J.**, Pan, W., Maness, L.M., Koletzki, R.J., Ernsberger, P.: Decreased transport of leptin across the blood-brain barrier in rats lacking the short form of the leptin receptor. *Peptides* 20, 1449 – 1453 (1999)
59. **Keesey, R.E.**, Hirvonen, M.D.: Body weight set point: determination and adjustment. *J. Nutr.* 127, 1875S – 1883S (1997)

60. **Kern, W.**, Schiefer, B., Schwarzenburg, J., Stange, E.F., Born, J., Fehm, H.L.: Evidence for central nervous effects of corticotropin-releasing hormone on gastric acid secretion in humans. *Neuroendocrinology* 65, 291 – 298 (1997)
61. **Kissbah, A.H.**, Freedman, D.S., Peiris, A.N.: Health risk of obesity. *Med. Clin. North. Am.* 73, 111 – 137 (1989)
62. **Kristensson, K.**, Olsson, Y.: Uptake of exogenous proteins in mouse olfactory cells. *Acta Neuropathol (Berl)* 19, 145 - 154 (1971)
63. **Krude, H.**, Biebermann, H., Luck, W., Horn, R., Brabant, G., Gruters, A.: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 19, 155 – 157 (1998)
64. **Krude, H.**, Biebermann, H., Gruters, A.: Mutations in the human proopiomelanocortin gene. *Ann N Y Acad Sci* 994, 233 – 239 (2003a)
65. **Krude, H.**, Biebermann, H., Schnabel, D., Tansek, M.Z., Theunissen, P., Mullis, P.E., Gruters, A.: Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 4633 - 4640 (2003b)
66. **Kunz, I.**: Energiestoffwechsel bei Adipositas und Adipositas-assoziiierter Hypertonie. *Med. Diss. Berlin* 1999
67. **Kushner, R.F.**, Schoeller, D.A.: Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 44, 417 - 424 (1986)
68. **Kushner, R.F.**: Bioelectrical impedance analysis: A review of principles and applications. *J. Am. Coll. Nutr.* 11, 199 - 209 (1992)
69. **Lean, M.E.**, Han, T.S., Morrison, C.E.: Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 311,158 – 161 (1995)
70. **Leibel, R.L.**, Rosenbaum, M., Hirsch, J.: Changes in energyexpenditure resulting from altered bodyweight. *New. Engl. J.Med.* 332, 621 – 628 (1995)
71. **Levenhagen, D.K.**, Borel, M.J., Welch, D.C., Piasecki, J.H., Piasecki, D.P., Chen, K.Y., Flakoll, P.J.: A comparison of air displacement plethysmography with three other techniques to determine body fat in healthy adults. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 23, 293 –299 (1999)
72. **Lin, S.**, Storlien, L.H., Huang, X.F.: Leptin receptor, NPY, POMC mRNA expression in the diet-induced obese mouse brain. *Brain Res.* 875, 89-95 (2000)
73. **Lohman, T.G.**: Skin folds and body density and their relationship to body fatness: a review. *Hum. Biol.* 53, 181 – 225 (1981)

74. **Lu, H.**, Buisson, A., Jen, K.C., Dunbar, J.C.: Leptin resistance in obesity is characterized by decreased sensitivity to proopiomelanocortin products. *Peptides*. 21, 1479 - 1485. (2000)
75. **Lubrano-Berthelier, C.**, Cavazos, M., Dubern, B., Shapiro, A., Stunff, C.L., Zhang, S., Picart, F., Govaerts, C., Froguel, P., Bougneres, P., Clement, K., Vaisse, C.: Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann N Y Acad Sci*. 994, 49 – 57 (2003)
76. **Masuzaki, H.**, Ogawa, Y., Isse, N. et al.: Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 44, 855 – 858 (1995)
77. **Masuzaki, H.**, Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, I., Mori, T., Nakao, K.: Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Medicine* 3, 1029 – 1033 (1997)
78. **Mercer, J.G.**, Hoggard, N., Williams, L.M., Lawrence, C.B., Hannah, L.T., Trayhurn, P.: Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-R<sub>b</sub>) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridisation. *FEBS Lett*. 387, 113 – 116 (1996)
79. **Merkus, P.**, Guchelaar, H.J., Bosch, D.A., Merkus, F.W.: Direct access of drugs to the human brain after intranasal drug administration? *Neurology* 60, 1669 - 1671 (2003)
80. **National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement:** Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. *Am J Clin Nutr* 64 (suppl), 524 – 532 (1996)
81. **Norgan, N.G.**, Ferro-Luzzi, A.: The estimation of body density in man: are general equations general
82. **Ollmann, M.M.**, Wilens, B.D., Yang, Y.K., Kerns, J.A., Chen, Y., Gantz, I., Barsh, G.S.: Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278, 135 – 138 (1997)
83. **Pelleymounter, M.A.**, Cullen, M.J., Baker, M.B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., Collins, F.: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice [see comments]. *Science* 269, 540 – 543 (1995)
84. **Pietrowsky, R.**, Struben, C., Molle, M., Fehm, H.L., Born, J.: Brain potential changes after intranasal vs. intravenous administration of vasopressin: evidence

- for a direct nose-brain pathway for peptide effects in humans. *Biol Psychiatry* 39, 332 - 340 (1996a)
85. **Pietrowsky, R.**, Thiemann, A., Kern, W., Fehm, H.L., Born, J.: A nose-brain pathway for psychotropic peptides: evidence from a brain evoked potential study with cholecystokinin. *Psychoneuroendocrinology* 21, 559 – 572 (1996b)
86. **Qu, D.**, Ludwig, D.S., Gammeltoft, S., Piper, M., Pelleymounter, M.A., Cullen, M.J., Mathes, W.F., Przypek, R., Kanarek, R., Maratos-Flier, E.: A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 380, 243 – 247 (1996)
87. **Raab, M.**: Adipositas durch Melanocortin-4-Rezeptormutation: Familienstudien. *Med. Diss. Marburg* (2002)
88. **Reizes, O.**, Benoit, S.C., Strader, A.D., Clegg, D.J., Akunuru, S., Seeley, R.J.: Syndecan-3 modulates food intake by interacting with the melanocortin/AgRP pathway. *Ann N Y Acad Sci.* 994, 66 – 73 (2003)
89. **Reizes, O.**, Lincecum, J., Wang, Z., Goldberger, O., Huang, L., Kaksonen, M., Ahima, R., Hinkes, M.T., Barsh, G.S., Rauvala, H., Bernfield, M.: Transgenic expression of syndecan-1 uncovers a physiological control of feeding behaviour by syndecan-3. *Cell* 13, 105 - 116 (2001)
90. **Riekkinen, P.**, Legros, J.J., Seneff, C., Jolkkonen, J., Smitz, S., Soininen, H.: Penetration of DGAVP (Org 5667) across the blood-brain barrier in human subjects. *Peptides* 8, 261 – 265 (1987)
91. **Rubiano, F.**, Nuñez, C., Heymsfield, S.B.: A comparison of body composition techniques. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 904, 335-338 (2000)
92. **Sakane, T.**, Yamashita, S., Yata, N., Sezaki, H.: Transnasal delivery of 5-fluorouracil to the brain in the rat. *J Drug Target* 7, 233 – 240 (1999)
93. **Santini, F.**, Maffei, M., Ceccarini, G., Pelosini, C., Scartabelli, G, Rosellini, V., Chiellini, C., Marsili, A., Lisi, S., Tonacchera, M., Agretti, P., Chiovato, L., Mammoli, C., Vitti, P., Pinchera, A.: Genetic screening for melanocortin-4 receptor mutations in a cohort of Italian obese patients: description and functional characterization of a novel mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 904 – 908 (2004)
94. **Schutz, Y.**: Der Energiestoffwechsel von Patienten mit Adipositas. In: Wechsler, J.G.: *Adipositas: Ursachen und Therapie.* 2. Auflage, 47 – 63, Blackwell, Berlin - Wien (2003)

95. **Schwartz, M.W.**, Seeley, R.J., Campfield, L.A., Burn, P., Baskin, D.G.: Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J. Clin. Invest.* 98, 1101 – 1106 (1996a)
96. **Schwartz, M.W.**, Peskind, E., Raskind, M., Boyko, E.J., Porte, D.: Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Med.* 2, 589 – 539 (1996b)
97. **Schwartz, M.W.**, Woods, S.C., Porte, D., Jr., Seeley, R.J., Baskin, D.G.: Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661 – 671 (2000)
98. **Shimada, M.**, Tritos, N.A., Lowell, .BB., Flier, J.S., Maratos-Flier, E.: Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 396, 670 – 674 (1998)
99. **Siri, W.E.**: Body composition from fluid spaces and density: Analysis of methods. In *National Acad Sci: Techniques for measuring body composition*, 223 – 224, Washington D.C (1961)
100. **Sjöström, L.V.**: Morbidity of severely obese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 55, 508S – 515S (1992)
101. **Statistisches Bundesamt:** [www.destatis.de](http://www.destatis.de)
102. **Stunkard, A.J.**, Sorensen, T.I., Hanis, C., R., Teasdale, T.W., Chakraborty, R., Schull, W.J.: An adoption study of human obesity. *N. Engl. J. Med.* 314, 193 – 198 (1986)
103. **Tang, H.**, Vasselli, J.R., Wu, E.X., Boozer, C.N., Gallagher, D.: High-resolution magnetic resonance imaging tracks changes in organ and tissue mass in obese and aging rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 282, R890 – R899 (2002)
104. **Tartaglia, L.A.**: The leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 272, 6093 – 6096 (1997)
105. **Thomas, B.J.**, Cornish, B.H., Ward, L.C.: Bioelectrical impedance analysis for measurement of body fluid volumes. A review. *J. Clin. Eng.* 17, 505 – 510 (1992)
106. **Thomasset, A.**: Proprietes bio-electriques des tissus mesures de l'impedance en clinique signification des courbes obtenues. *Lyon Med* 207, 107-118 (1962)
107. **Thomasset, A.**: Bio-electrical properties of tissues. *Lyon. Med.* 209, 1325-1352 (1963)
108. **Thorne, R.G.**, Emory, C.R., Ala, T.A., Frey, W.H.: Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain. *Brain Res* 692, 278 - 282 (1995)

109. **Tritos, N.A.**, Maratos-Flier, E.: Two important systems in energy homeostasis: melanocortins and melanin-concentrating hormone. *Neuropeptides* 33, 339 – 349 (1999)
110. **Twyman, D.L.**, Liedtke, R.J.: Bioelectrical impedance analyses of body composition. *RJL Systems*: 1-4 (1987)
111. **Vaisse, C.**, Clement, K., Durand, E., Hercberg, S., Guy-Grand, B., Froguel, P.: Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest.* 106, 253 – 262 (2000)
112. **Valli-Jaakola, K.**, Lipsanen-Nyman, M., Oksanen, L., Hollenberg, A.N., Kontula, K., Bjorbaek, C., Schalin-Jantti, C.: Identification and characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in morbidly obese finnish children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 940 – 945 (2004)
113. **van den Berg, M.P.**, Merkus, P., Romeijn, S.G., Verhoef, J.C., Merkus, F.W.: Uptake of melatonin into the cerebrospinal fluid after nasal and intravenous delivery: studies in rats and comparison with a human study. *Pharm Res* 21, 799 - 802 (2004)
114. **Vergoni, A.V.**, Bertolini, A.: Role of melanocortins in the central control of feeding. *Eur. J. Pharmacol.* 405, 25 – 32 (2000)
115. **Wagner, D.R.**, Heyward, V.H.: Techniques of body composition assessment: a review of laboratory and field methods. *Res. Q. Exerc. Sport.* 70, 135 – 149 (1999)
116. **Wechsler, J.G.**, Schusdziarra, V., Hauner, H., Gries, F.A.: Therapie der Adipositas. *Dt. Ärzteblatt* 93, A 2214 – 2218 (1996)
117. **Wechsler, J.G.**: Vorwort zur 2. Auflage In: Wechsler, J.G.: Adipositas: Ursachen und Therapie. 2. Auflage, 47 – 63, Blackwell, Berlin - Wien (2003)
118. **Wenzel, H.**: Definition, Klassifikation und Messung der Adipositas. In: Wechsler, J.G.: Adipositas: Ursachen und Therapie. 2. Auflage, 47 – 63, Blackwell, Berlin - Wien (2003)
119. **WHO**: Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Genf (2000)
120. **Wolfram, G.**: Fettsucht: Neubewertung des Risikos. *Ernähr. Umsch.* 37, 347 – 349 (1990)

121. **Yaswen, L.**, Diehl, N., Brennan, M.B., Hochgeschwender, U.: Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat. Med.*, 1066 – 1070 (1999)
122. **Yeo, G.S.**, Lank, E.J., Farooqi, I.S., Keogh, J., Challis, B.G., O'Rahilly, S.: Mutations in the human melanocortin-4 receptor gene associated with severe familial obesity disrupts receptor function through multiple molecular mechanisms. *Hum Mol Genet.* 12, 561 – 574 (2003)
123. **Zhang, Y.**, Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedmann, J.M.: Positional Cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425 – 432 (1994)
124. **Zlokovic, B.V.**, Jovanovic, S., Miao, W., Samara, S., Verma, S., Farrell, C.L.: Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology* 141, 1434 – 1441 (2000)

## Danksagung

Die Auswahl des Themas erfolgte durch Herrn Professor Dr. med. Horst Lorenz Fehm. Ihm möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes sowie die freundliche und geduldige Unterstützung dieser Arbeit danken.

Mein vielfacher Dank gilt Herrn Dipl.-Psychologe Manfred Hallschmid für seine Herzlichkeit und Hilfsbereitschaft, stete Offenheit und konstruktive Kritik während der Betreuung meiner Arbeit. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Rüdiger Smolnik und Frau Nadine Kropp für die Einarbeitung in die Untersuchungsmethoden und die Hilfestellung während der klinischen Durchführung und der statistischen Auswertung. Außerdem gilt mein Dank Kolja Linowitzki und Julian Fleck für die Hilfe bei der grafischen Gestaltung der Diagramme und Abbildungen.

Weiterhin danke ich der Firma Bachem Biochemica (Heidelberg, Deutschland) für die Bereitstellung von  $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> sowie Frau Christiane Zinke für die wöchentliche Herstellung und Abfüllung der Lösungen.

Frau Dr. med. Waltraud Anemüller, Frau Andrea Bleshoy und Frau Britta Matthes bin ich für das Korrekturlesen dankbar.

Auch den Teilnehmern dieser Studie möchte ich selbstverständlich danken. Ohne deren Mitwirken hätte diese Arbeit nicht durchgeführt werden können.

Besonderer Dank gilt nicht zuletzt auch meinem Ehemann, Dr. Martin Frambach, der mir immer liebevoll zur Seite stand und mich mit ausgefallenen Ideen motivierte, diese Arbeit endlich zum Abschluss zu bringen.

---

## Lebenslauf

### **Persönliche Angaben:**

Name: Yvonne Frambach, geb. Berner  
Geburtsdatum: 23.03.1976  
Geburtsort: Brandenburg/Havel  
Familienstand: verheiratet seit dem 27.09.2002 mit Dr. med. Martin Frambach

**Schulbildung:** 1982-1990 Polytechnische Oberschule Alexander Puschkina,  
Brandenburg/Havel  
1990-1995 Gymnasium Berthold Brecht, Brandenburg/Havel  
24.06.1995 Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

**Hochschulausbildung:** 1995-2001 Studium der Humanmedizin an der medizinischen  
Universität zu Lübeck  
08.09.1997 Ärztliche Vorprüfung  
23.03.1999 I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10.10.2000 II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
06.10.2001 III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
(Gesamtnote „Gut“)  
01.06.2003 Vollständige Approbation als Ärztin

**Promotion:** Januar 1999: Beginn der Dissertationsarbeit zu dem Thema  
„Der Einfluss der subchronischen intranasalen Gabe von  
 $\alpha$ -MSH/ACTH<sub>4-10</sub> auf das Körpergewicht, die Körper-  
zusammensetzung und den Energieverbrauch adipöser Männer“  
am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,  
Klinik für Innere Medizin I  
Durchführung der klinischen Untersuchungen von März 1999  
bis September 1999

**Beruflicher Werdegang:** 12/2001-04/2002 Ärztin im Praktikum

Zentrum für Chirurgie, Sana Kliniken Lübeck GmbH,  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Lübeck

05/2002–05/2003 Ärztin im Praktikum

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie,  
Universitätsklinikum Schleswig–Holstein, Campus Kiel

06/2004 Assistenzärztin

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie,  
Universitätsklinikum Schleswig–Holstein, Campus Kiel

Seit 08/2004 Assistenzärztin

Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum  
Schleswig–Holstein, Campus Lübeck

Seit 05/2002 Co-Investigator bei verschiedenen klinischen  
Studien